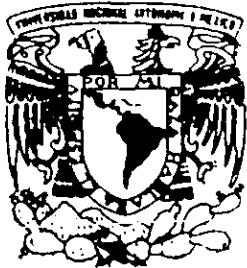


11213
4



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

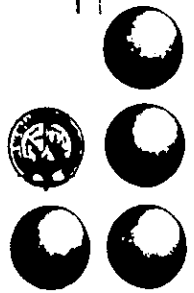
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION
SALVADOR ZUBIRAN

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA ATORVASTATINA
EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 2 E
HIPERLIPIDEMIA. ESTUDIO ABIERTO DE 34
SEMANAS.

201763

T E S I S
PARA OBTENER EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGIA Y
NUTRIOLOGIA
P R E S E N T A :
ALFONSO / GULIAS HERRERO

ASESOR DE LA TESIS: CARLOS ALBERTO AGUILAR SALINAS



INNSZ

MEXICO, D. F.

2000



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central

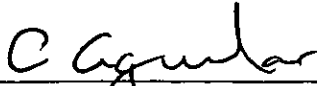


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

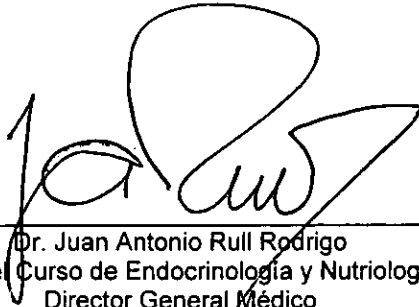
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



Dr. Carlos Alberto Aguilar Salinas
Asesor de la tesis

Subjefe del Departamento de Endocrinología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán



Dr. Juan Antonio Rull Rodrigo
Jefe del Curso de Endocrinología y Nutriología
Director General Médico

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán



Dr. Luis Federico Uscanga Domínguez
Director de Enseñanza

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán



INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION
"DR. SALVADOR ZUBIRAN"
DIRECCION DE ENSEÑANZA
México, D.F.

A VANESSA

POR SER TODO EN MI VIDA

A XIMENA
POR EL FUTURO QUE NOS AGUARDA

ÍNDICE

Resumen	6
introducción	8
Material y métodos	11
Pacientes	11
Estructura del estudio	12
Titulación de dosis	13
Parámetros de eficacia	13
Evaluación de seguridad	14
Análisis de laboratorio	15
Análisis estadístico	16
Resultados	17
Pacientes	17
Eficacia	17
Seguridad	19
Tablas	20
Tabla 1	20
Tabla 2	21
Tabla 3	22
Tabla 4	23
Figuras	24
Figura 1	24
Figura 2	25
Discusión	26
Bibliografía	31

RESUMEN

La hiperlipidemia es común en los pacientes con diabetes tipo 2 y es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de enfermedad cardiovascular. El objetivo de este estudio es para evaluar la eficacia y seguridad de la administración de una dosis diaria de atorvastatina de 10 a 80 mg para el tratamiento de la hiperlipidemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con niveles plasmáticos de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) mayores a 130 mg/dl.

Se incluyeron 34 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión para el estudio y recibieron 10 mg al día de atorvastatina. Los pacientes que alcanzaron el objetivo de C-LDL de 100 mg/dl mantuvieron la misma dosificación del medicamento hasta que se completo el período de 16 semanas de tratamiento. Los pacientes que no alcanzaron el objetivo, fueron sometidos a un incremento de dosis de atorvastatina, a 20, 40 y 80 mg al día a las semanas 4, 8 y 12 respectivamente. Si con alguna de estas dosis se alcanzó el objetivo, el resto del estudio permaneció con esa dosis. Si no se consiguió, se incrementó la dosis como se menciona anteriormente.

Los 34 pacientes que terminaron el estudio alcanzaron el objetivo de C-LDL y 20 (59%) de los pacientes, lograron este valor con la dosis de inicio de 10 mg al día. En este grupo las diferencias entre los valores basales y los posteriores al tratamiento para C-LDL fueron de 185.4 ± 93.5 mg/dl versus 94.1 ± 85.5 mg/dl ($p < 0.001$), respectivamente, un decremento del - 47.2 %. Tendencias similares fueron

observadas para colesterol total, triglicéridos, colesterol de lipoproteínas de muy baja densidad y niveles de apolipoproteína B. Los perfiles de seguridad para la atorvastatina en estos pacientes fue altamente favorable y similar para los informados para otras estatinas. Sólo un paciente fue eliminado por un evento adverso posiblemente relacionado al fármaco.

Estos datos confirman la marcada eficacia y seguridad de la atorvastatina en pacientes diabéticos tipo 2 con hiperlipidemia y la eficacia de la atorvastatina en la dosis de 10 mg en favorecer que los pacientes alcancen el objetivo del C-LDL.

INTRODUCCIÓN

La diabetes tipo 2 se asocia con frecuencia a elevaciones del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) y triglicéridos (Tg), y niveles reducidos de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) (1,2). Aunque se pueden encontrar niveles elevados de C-LDL con igual frecuencia entre pacientes diabéticos y no diabéticos.

La composición de la partícula LDL se altera desfavorablemente en diabéticos y parece ser más aterogénica. Estas anomalías lipídicas se reconocen como uno de los factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad coronaria y condicionan una prevalencia 2 a 4 veces mayor de enfermedad cardiovascular, enfermedad cerebrovascular y enfermedad vascular periférica en pacientes diabéticos cuando se comparan con pacientes que no presentan la enfermedad (3). Se ha estimado que alrededor del 75 al 80% de las muertes en la población diabética, son atribuidas a enfermedad cardiovascular, particularmente a la de tipo isquémico (4,5).

Un gran número de medidas se han recomendado para el tratamiento de la hiperlipidemia asociada con diabetes mellitus. Esto incluye la mejoría del control glucémico, dieta, modificación del peso y control de otros factores de riesgo cardiovasculares como son el tabaquismo y la ingestión de alcohol. Si las medidas no farmacológicas no son suficientes para controlar las anomalías lipídicas, la introducción de la terapia farmacológica debe ser el paso subsecuente. Los agentes utilizados para el tratamiento de la hipercolesterolemia o de la hipertrigliceridemia en

población no diabética, como es la niacina o los agentes quelantes de sales biliares, no son de utilidad en los pacientes con diabetes tipo 2 debido a la posibilidad de agravar la hipertrigliceridemia y/o resistencia a la insulina (6). En los pacientes con diabetes mellitus, las drogas de elección para reducir C-LDL son los inhibidores de la enzima hidroximetil-glutaril-CoA reductasa (HMG-CoA) o estatinas, (algunas de las cuales pueden disminuir los niveles de triglicéridos), porque son bien toleradas y no afectan en forma adversa el control glucémico. Los datos obtenidos en el análisis de subgrupos en estudios clínicos recientes de utilización de estos fármacos, indican que los beneficios de disminuir los niveles de colesterol son tan importantes en diabéticos como en no diabéticos (7,8).

Los resultados de un estudio reciente sugieren que los pacientes con diabetes y que no presentan enfermedad cardiovascular presentan un riesgo de infarto al miocardio tan alto como los pacientes no diabéticos con enfermedad cardiovascular (9). Estos datos proporcionan la evidencia para tratar los factores de riesgo cardiovascular de los pacientes diabéticos en forma agresiva como ocurre con los no diabéticos y con enfermedad cardiovascular de alto riesgo. Para los pacientes diabéticos sin cardiopatía pre-existente, los objetivos de tratamiento establecidos por la Asociación Americana de Diabetes (ADA), para C-LDL son 100 mg/dl (3,10). Las recomendaciones de la ADA para el tratamiento de C-LDL elevado generalmente siguen los lineamientos del National Cholesterol Education Program (NCEP), que establecen que los sujetos con diabetes mellitus con enfermedad cardiovascular clínica y con niveles de C-LDL mayores a 100 mg/dl, después de llevar a cabo intervenciones para controlar la glucemia y para la modificación de hábitos conductuales, deben ser tratados con

agentes farmacológicos (11). A pesar de estas recomendaciones, datos recientes sugieren que sólo una proporción pequeña de los pacientes con diabetes tipo 2 alcanzan y sostienen niveles de C-LDL menores a 130 mg/dl, como para producir un impacto en la morbilidad cardiovascular (12-14).

Los objetivos de este estudio son los de establecer la eficacia y la seguridad de atorvastatina a dosis de 10 a 80 mg al día para el tratamiento de la hiperlipidemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con niveles de C-LDL mayores a 130 mg/dl. La atorvastatina es un inhibidor sintético de la HMG-CoA reductasa que ha mostrado ser altamente efectivo para disminuir los niveles de C-LDL y triglicéridos en pacientes no diabéticos. En sujetos con hiperlipidemia, la dosis de atorvastatina entre 10 y 80 mg una vez al día ha demostrado la reducción de los niveles de C-LDL entre el 41 y 61% (15) y de triglicéridos entre el 23 y 45% (16).

MATERIAL Y METODOS

PACIENTES:

Todos los pacientes incluidos al estudio presentaron el diagnóstico previo de diabetes mellitus tipo 2 de acuerdo con los criterios de la ADA y cursaron con niveles de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) $< 10\%$ por lo menos 4 semanas previas a la evaluación de selección para el estudio.

Las características de los pacientes en el estado basal se muestran en la tabla 1. El estudio incluyó hombres, mujeres postmenopáusicas y mujeres no embarazadas, con edad que osciló entre 18 y 80 años, con un índice de masa corporal (IMC) menor o igual a 30 kg/m^2 . Los niveles plasmáticos de C-LDL en estos pacientes fue superior a 130 mg/dl después de un período inicial de 6 semanas con dieta isocalórica.

Los pacientes fueron excluidos si presentaban diabetes mellitus tipo 1, hipertensión descontrolada, insuficiencia renal crónica, síndrome nefrótico o disproteinemias, triglicéridos plasmáticos mayores a 400 mg/dl , aspartato aminotransferasa (AST) o alanino amino-transferasa (ALT) mayores a 1.5 veces el límite superior de lo normal, o si la creatinfosfokinasa se encontraba mas de 3 veces por arriba del límite superior de lo normal. El consumo de agentes para disminuir los niveles de lípidos se suspendió las 4 semanas previas a la inclusión al estudio (6 meses para los que utilizaron probucol). Ninguno de los sujetos estudiados presentaron xantomas tendinosos.

El protocolo fue aprobado por el comité de ética e investigación en humanos y todos los pacientes proporcionaron el consentimiento informado por escrito y con testigos, antes de su inclusión al estudio.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Este estudio fue abierto, de 34 semanas de duración, con titulación de la dosis. Los pacientes acudieron a una visita de evaluación, seguida por una visita de calificación 4 semanas después, en la que el apego con la dieta fue establecido y se tomaron muestras de sangre. En las dos semanas siguientes, los pacientes acudieron a una visita basal durante la cual, nuevas muestras de sangre fueron obtenidas y se inició el tratamiento farmacológico. Los cambios en el perfil de lípidos después de los períodos de tratamiento con atorvastatina fueron comparados contra los parámetros medios de laboratorio obtenidos en la visita de calificación (semana -2) y en la visita basal (semana 0). A través de todo el estudio, incluyendo la etapa pre-tratamiento de 6 semanas, los pacientes debieron apegarse a una dieta estándar para dislipidemia e isocalórica definida por un nutriólogo registrado, con el 50% de carbohidratos, 20% de proteínas, 30% de grasa y 30 gramos al día de fibra. Los consejos dietéticos fueron corroborados en cada visita subsecuente, a intervalos de 4 semanas, utilizando un recordatorio de dieta de 3 días. El apego a la dieta y la eficacia, así como los parámetros de laboratorio fueron medidos también en cada visita.

TITULACIÓN DE LA DOSIS

La dosis de atorvastatina de inicio fue de 10 mg/día, la cual se incrementó al doble cada 4 semanas hasta alcanzar el nivel deseado de C-LDL de 100 mg/dl o una dosis máxima de atorvastatina de 80 mg/día en una sola toma. Una vez que los pacientes alcanzaron dicho objetivo en los niveles de C-LDL, fueron mantenidos con el mismo régimen de dosificación por otras 16 semanas de tratamiento.

PARÁMETROS DE EFICACIA

Al final del período de tratamiento de 16 semanas, los parámetros de eficacia a la dosis en que los pacientes alcanzaron el objetivo de C-LDL fueron comparados con los valores basales. En todos los casos, los valores basales fueron promediados con las medidas en la visita de calificación (semana -2) y la basal (semana 0), mientras que los valores post-tratamiento se refieren al promedio en las semanas 12 y 16.

Los parámetros primarios de eficacia del estudio fueron el porcentaje de cambio con respecto al valor basal en los niveles de C-LDL y triglicéridos. Los parámetros secundarios de eficacia fueron el porcentaje de cambio en colesterol total, C-HDL, C-VLDL y niveles basales de Apolipoproteínas A1 y B.

EVALUACION DE SEGURIDAD

Antes de entrar en el estudio, los pacientes fueron sometidos a una exploración física completa con evaluación laboratorial que incluyó biometría hemática, medición de hormona estimulante de la tiroides (TSH) y niveles de CPK, análisis de orina, pruebas de función hepática (AST y ALT), perfil glucémico (glucosa plasmática en ayunas, HbA_{1c} y fructosamina) y prueba de embarazo. Estas pruebas fueron repetidas al final del estudio. En cada visita, las pruebas de función hepática, el perfil glucémico y los niveles de CPK fueron medidos. Los eventos clínicamente importantes se definieron de esta manera: CPK mas de 5 veces por arriba del límite superior de lo normal en dos mediciones consecutivas separadas una semana además de acompañarse de dolor muscular, inflamación o debilidad. CPK mas de 10 veces el valor superior normal en cualquier momento. ALT o AST mas de 3 veces el valor superior normal en dos mediciones consecutivas con una semana de separación. Los pacientes fueron excluidos del estudio si desarrollaron hiperglucemia grave o alguna otra desviación significativa de las pruebas de seguridad. Otra razón para la eliminación fue la falta de apego a los medicamentos o la dieta.

ANALISIS DE LABORATORIO

El laboratorio del departamento de diabetes y metabolismo de lípidos del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán desarrolló todas las mediciones clínicas y de lípidos utilizando procedimientos estandarizados. El laboratorio se encuentra certificado por el External Comparative Evaluation of Laboratories Program del College of American Pathologists. Las muestras de sangre fueron tomadas después de un ayuno nocturno (mayor a 9 horas). Todos los análisis de laboratorio fueron realizados con los métodos estandarizados comerciales disponibles. La glucosa fue medida utilizando el método de glucosa-oxidasa y la HbA_{1c} utilizando el método de inhibición de la inmunoaglutinación en látex (laboratorios Bayer). El colesterol total sérico y los triglicéridos fueron medidos utilizando un método enzimático (SERA-PAK) con coeficiente de variación (CV) de 3.3%. Los niveles de C-HDL fueron determinados utilizando ácido fosfotúngstico y magnesio (CV 2.5%). La concentración de C-LDL se estimó utilizando la fórmula de Friedewald (18). La determinación directa de C-LDL fue medida por ultracentrifugación a la semana 0, al completar las 16 semanas de tratamiento y en cada paciente en que la cifra de triglicéridos fue mayor a 400 mg/dl (19). La concentración de apolipoproteína B fue medida mediante un método inmunonefelométrico. La concentración de fructosamina fue medida utilizando una prueba de reducción con tetrazolium (Bohringer-Mannheim).

ANALISIS ESTADISTICO

El análisis estadístico fue desarrollado con el SAS Statistical Package en su versión 6.12 TS020. Todas las diferencias entre los grupos fueron evaluadas utilizando prueba t de Student para muestras pareadas a dos colas. Para las determinaciones que no cumplen con una distribución normal, se utilizará la prueba de rango asignado de Wilcoxon, con dos colas. El nivel de p para establecer valor estadístico será de 0.05.

RESULTADOS

Pacientes:

Fueron revisados 56 pacientes para el estudio. Las características y mediciones basales de los pacientes que ingresaron al estudio se detallan en la tabla 1. Un total de 35 pacientes llenaron los criterios para la inclusión y entraron al estudio. 34 pacientes completaron el estudio, 1 paciente no fue considerado en el análisis final debido a eliminación por efectos secundarios.

Eficacia:

Los 34 pacientes que completaron el estudio alcanzaron el objetivo de control (C-LDL < 100 mg/ml). De éstos, 20 (59%) alcanzaron el objetivo con la dosis de 10 mg/día de atorvastatina, 10 (29%) con la dosis de 20 mg, 1 (3%) con la dosis de 40 mg y 3 (9%) con la dosis de 80 mg al día. Como se esperaba, el determinante más poderoso de la dosis requerida para lograr el objetivo de control de C-LDL, fue el nivel basal de C-LDL (tabla 2). Cuando los pacientes fueron estratificados por el nivel basal de C-LDL, 10 (29%) pacientes que finalizaron el estudio presentaron un C-LDL basal mayor a 200 mg/dl. De estos pacientes, 3 (30%) lograron el objetivo en C-LDL con la dosis de 10 mg al día de atorvastatina, 5 (50%) con la dosis de 20 mg/día y solo 2 (20%) requirieron la dosis de 40 mg/día o mayor. De los 10 pacientes que finalizaron el estudio cuyos valores basales de C-LDL fueron mayores a 200 mg/dl, 8 requirieron

dosis de 20 mg/día o menores para alcanzar el control. La dosis mayor (80 mg/día) solo fue requerida por 2 pacientes.

Un período de 16 semanas de tratamiento con atorvastatina (10, 20, 40 u 80mg) en 34 pacientes con diabetes tipo 2 resultó en una reducción del C-LDL plasmático basal de - 47.2 % (de 185.4 ± 93.5 mg/dl a 94.1 ± 85.5 mg/dl, $p < 0.001$) y la reducción promedio en los niveles de triglicéridos del 9.7 % (de 239.2 ± 121.0 mg/dl a 197.6 ± 135.5 mg/dl, $p < 0.01$) (figura 1). Durante este período no se observó un cambio significativo del IMC. La mayoría de los pacientes llegaron al objetivo de control de 100 mg/dl de C-LDL a la dosis de 10 mg/día de atorvastatina (n= 20, 59%) (figura 2). Un total de 10 (29%) pacientes requirieron la titulación a 20 mg/día, 1 (3%) a 40 mg/día y 3 (10%) hasta 80 mg/día.

El efecto de la atorvastatina en el perfil de lípidos mostró una tendencia dosis-dependiente aunque esto no se probó estadísticamente (tabla 3). Después de 16 semanas de tratamiento a la dosis efectiva, los pacientes mostraron disminuciones promedio en C-LDL plasmático de -45.9, - 50.2, - 57.6 y - 55.1% a dosis diaria de 10, 20, 40 y 80 mg de atorvastatina respectivamente. A la misma dosis, los niveles plasmáticos de triglicéridos se redujeron en - 7.1, - 8.9, - 30.6 y - 42.9 % respectivamente. Los efectos variables de las dosis de 40 y 80 mg/día se explican por lo pequeño de la muestra (n= 4).

Los valores promedio de los parámetros secundarios de eficacia revelaron que el C-VLDL se redujo significativamente en comparación al basal en un - 35.5 % desde 63.19 ± 51.6 a 35.2 ± 32.6 ($p < 0.01$) (tabla 4). Los niveles de apolipoproteína B se redujeron en un - 31.9% desde 141.7 ± 70.6 a 91.4 ± 61.8 ($p < 0.01$). Los pacientes mostraron un decremento significativo en los niveles de apolipoproteína A1 (-5.1%, $p < 0.05$). Se observó una tendencia al incremento de C-HDL plasmático (3.9 %), pero esto no alcanzó valor estadístico. Importantemente, la falta de efecto sobre HBA_{1c}, indica que los pacientes permanecieron con buen control glucémico.

Seguridad:

Los análisis de seguridad incluyeron a todos los pacientes que ingresaron al estudio. Los eventos adversos que podrían ser debidos al tratamiento fueron de leves a moderados y fueron informados en 1 (3%) pacientes. Un paciente fue eliminado del estudio por un efecto secundario que consistió en un tumor cerebral la primera semana de tratamiento. No hubo correlación entre la incidencia de efectos adversos potenciales relacionados a fármacos y la dosis de medicamento utilizada en este estudio. No se observaron casos de miopatía o alteración hepática. No se observaron elevaciones persistentes en ALT, AST o CPK, definidas como clínicamente importantes a lo largo del estudio.

Tabla 1. Características basales de todos los pacientes incluidos en el estudio (n= 34).

Variable	n (% del total)
Sexo	
Masculino	14 (41%)
Femenino	20 (59%)
Raza	
Hispánico	33 (97%)
Blanco/caucásico	1 (3%)
Promedio ± DE	
Edad (años)	58.2 ± 12.1
Peso (kg)	66.4 ± 13.6
IMC ^a (kg/m ²)	26.9 ± 5.6
Duración de la dislipidemia (meses)	49.3 ± 56.7
Duración de la diabetes (meses)	95.2 ± 75.9
Colesterol total (mg/dl)	282 ± 133
C-LDL ^b (mg/dl)	185.4 ± 110.5
C-VLDL ^c (mg/dl)	63.1 ± 72.4
Triglicéridos (mg/dl)	239.2 ± 85.4
Apolipoproteína B (mg/dl)	136.5 ± 82.2
Glucosa plasmática de ayuno (mg/dl)	148.5 ± 77.6
Fructosamina (mg/dl)	254.8 ± 111.6
HbA _{1c} ^d (%)	7.72 ± 2.91

^a IMC, índice de masa corporal

^b C-LDL, colesterol de lipoproteínas de baja densidad

^c C-VLDL, colesterol de lipoproteínas de muy baja densidad

^d HbA_{1c}, hemoglobina glucosilada

Tabla 2. Relación entre los valores basales de colesterol de lipoproteína de baja densidad (C-LDL) y la dosis de atorvastatina requerida para alcanzar el objetivo de C-LDL,

Átorvastatina (mg/día)	Nivel de C-LDL (mg/dl)
10	165.1 ± 30.1
20	181.2 ± 32.2
40	210.3 ± 35.7
80	235.0 ± 70.2

Tabla 3. Porcentaje de cambio en el perfil de lípidos y valores de las características clínicas basales y post-tratamiento^a.

Porcentaje de cambio (%)

	10 mg (n=20)	20mg (n=10)	40mg (n=1)	80mg (n=3)
Colesterol total (mg/dl)	- 31.7	- 39.2	- 50.1	- 53.7
Triglicéridos (mg/dl)	- 7.1	- 8.9	- 30.6	- 42.7
C-LDL (mg/dl)	- 45.7	- 50.1	- 57.6	- 55.1
C-HDL (mg/dl)	3.1	4.8	10.1	12.1
C-VLDL (mg/dl)	- 28.6	- 35.1	- 43.2	- 39.7
Apo A1 (mg/dl)	- 5.9	- 5.7	- 3.9	- 1.9
Apo B (mg/dl)	- 31.9	- 35.3	- 20.1	- 42.7
Glucosa (mg/dl)	7.5	10.1	12.2	15.7
HbA_{1c} (%)	5.6	8.1	17.3	5.3
Fructosamina (mg/dl)	25.1	18.9	34.2	15.7

^a La titulación a dosis mayores se practicó en quienes no respondieron.

C-LDL, colesterol de lipoproteínas de baja densidad

C-HDL, colesterol de lipoproteínas de alta densidad

C-VLDL, colesterol de lipoproteínas de muy baja densidad

Apo A1, apolipoproteína A1

Apo B, apolipoproteína B

HbA_{1c}, hemoglobina glucosilada

Tabla 4. Porcentaje de cambio (promedio \pm DE) en el perfil de lípidos y características clínicas entre el estado basal y la semana 16 de tratamiento a la dosis efectiva de atorvastatina^a.

Variable	n	Basal (x \pm DE)	Post (x \pm DE)	Cambio (%)	p
Colesterol total (mg/dl)	34	282 \pm 164	174 \pm 132	- 35.6	< 0.01
Triglicéridos (mg/dl)	34	239.2 \pm 121.0	197.6 \pm 135.5	- 9.65	< 0.01
C-LDL (mg/dl)	34	185.4 \pm 93.5	94.1 \pm 85.5	- 47.2	< 0.001
C-HDL (mg/dl)	34	43.5 \pm 99.0	44.7 \pm 33.3	3.9	n.s.
C-VLDL (mg/dl)	34	63.19 \pm 51.6	35.2 \pm 32.6	- 35.5	< 0.01
Apo A1 (mg/dl)	34	136.5 \pm 58.8	128.7 \pm 52.8	- 5.1	< 0.05
Apo B (mg/dl)	34	141.7 \pm 70.8	91.4 \pm 61.8	- 31.9	< 0.01
Glucosa (mg/dl)	34	148.5 \pm 44.2	166.7 \pm 63.3	16.2	n.s.
Fructosamina (mg/dl)	34	254.8 \pm 128.9	295.0 \pm 138.9	21.2	n.s.
HbA _{1c} (%)	34	7.72 \pm 2.8	8.08 \pm 3.1	5.3	n.s.

^a Basal = promedio de la visita de calificación y basal; post = promedio de la semana 12 y 16 del período de tratamiento con la dosis efectiva de atorvastatina
ns, no significativo

C-LDL, colesterol de lipoproteínas de baja densidad

C-HDL, colesterol de lipoproteínas de alta densidad

C-VLDL, colesterol de lipoproteínas de muy baja densidad

Apo A1, apolipoproteína A1

Apo B, apolipoproteína B

HbA_{1c}, hemoglobina glucosilada

Prueba de rango asignado de Wilcoxon, dos colas.

Figura 1. Grafica de barras mostrando el promedio de C-LDL, C-HDL y Tg en el estado basal y posterior a 16 semanas de tratamiento con atorvastatina a dosis efectiva.

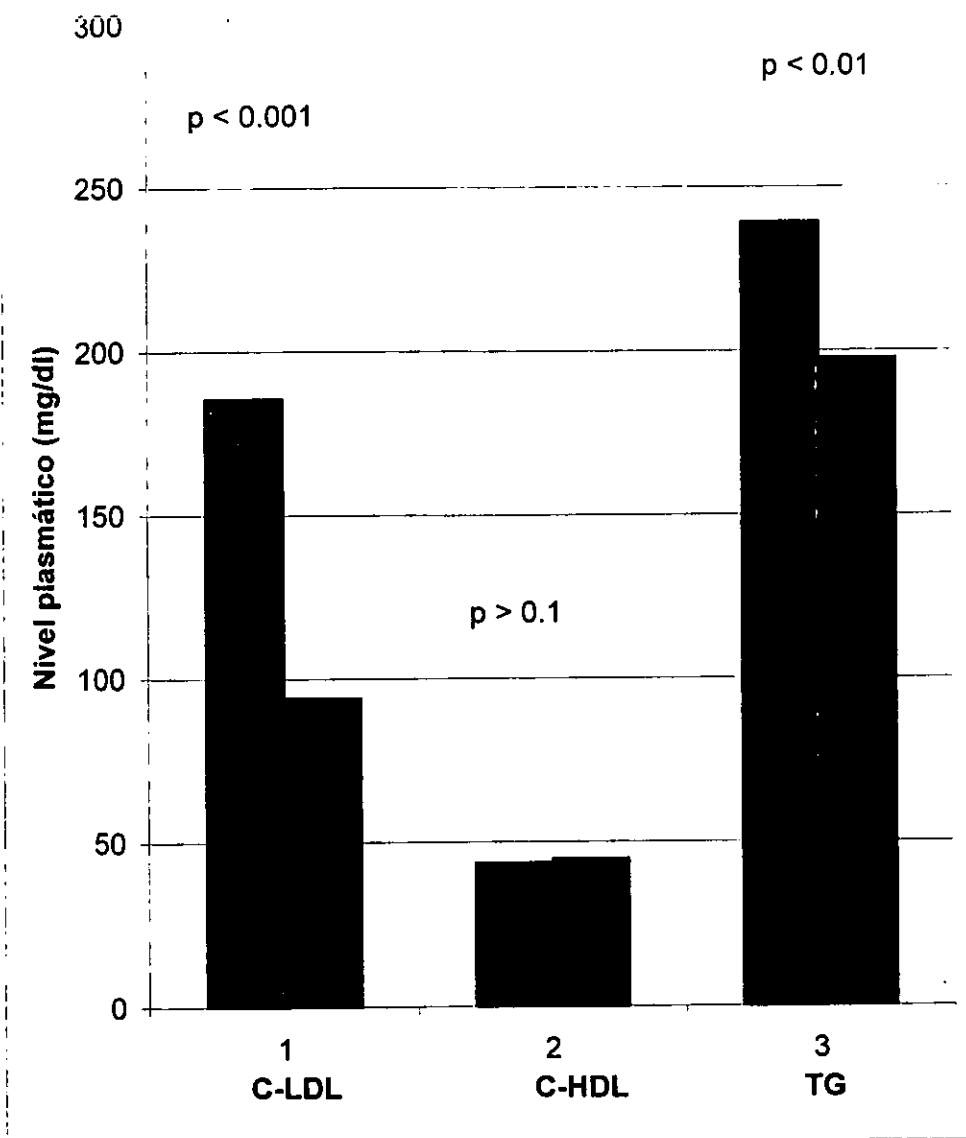
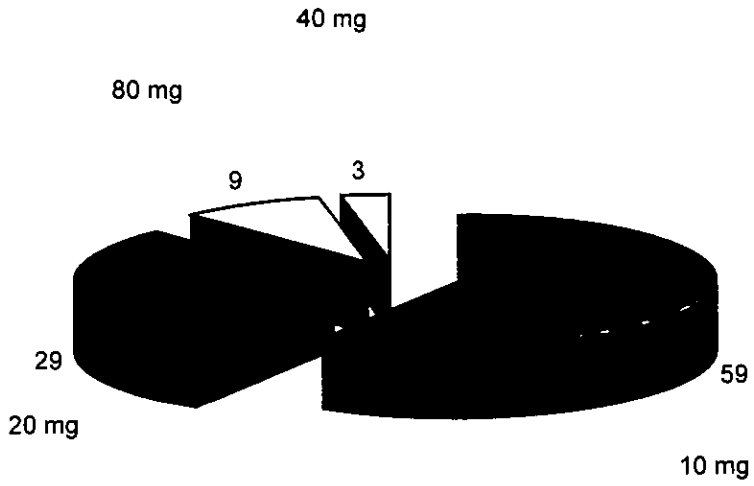


Figura 2. Distribución del porcentaje de pacientes de acuerdo a la dosis efectiva de atorvastatina (n = 34).



DISCUSION

Las anomalías lipídicas son comunes en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Sin embargo, las dislipidemias son controladas en forma inadecuada en una proporción sustancial de los pacientes diabéticos, lo que sugiere que pocos alcanzan y sostienen los objetivos recomendados en los lineamientos internacionales. Esta es una preocupación seria ya que está bien establecido que los diabéticos tipo 2 presentan un riesgo significativamente mayor de cardiopatía isquémica o de otras condiciones vasculares ateroscleróticas que en los pacientes que no tienen la enfermedad. La asociación fuerte entre los niveles elevados de C-LDL plasmático con la enfermedad coronaria en pacientes diabéticos (12) sugiere que los médicos deben adoptar una estrategia más agresiva para disminuir los lípidos en esta población. Este abordaje se apoya en el reciente estudio finlandés en que se demostró que los pacientes con diabetes tipo 2 sin historia de infarto miocárdico presentaron un pronóstico similar que los pacientes no diabéticos con un infarto previo (9).

Las estatinas reducen la síntesis hepática de colesterol por medio de la inhibición de la HMGCo-A reductasa, una enzima importante en el metabolismo del colesterol en el hígado. Consecuentemente la depleción de colesterol hepático resulta en la regulación a la alta de los receptores de LDL y esto incrementa la remoción del C-LDL. La vida media prolongada de la atorvastatina comparada con la de otras estatinas, resulta en una eficacia importante para disminuir colesterol. La atorvastatina disminuye significativamente los niveles de C-VLDL que normalmente se encuentran elevados en la dislipidemia diabética.

En poblaciones no diabéticas, estudios previos han demostrado que la atorvastatina es altamente efectiva y con un amplio margen de seguridad para tratar dislipidemias. En el estudio CURVES, el tratamiento con atorvastatina 10-40 mg produjo una disminución significativamente mayor en C-LDL plasmático que la simvastatina, pravastatina, lovastatina y fluvastatina (20). Además, un estudio que comparó el costo-beneficio de las estatinas demostró que una proporción significativa de los pacientes alcanzaron los objetivos de NCEP en C-LDL con atorvastatina (21). En el estudio de pacientes con cardiopatía isquémica, o factores de riesgo para la misma, 90% de los pacientes tratados con atorvastatina alcanzaron el objetivo de NCEP comparados con el 79% para simvastatina y lovastatina y 55% de pacientes tratados con fluvastatina ($p < 0.05$) a la dosis media de 10, 40, 80 y 40 mg, respectivamente.

En el estudio actual el tratamiento con atorvastatina resultó en una reducción media en C-LDL de 50% a través de todas las dosis ($p < 0.0001$). En la mayoría de los pacientes (59%), los niveles objetivo de C-LDL se alcanzaron con la dosis inicial de 10 mg/día.

Estos datos apoyan los hallazgos de estudios previos (15-16). Un estudio retrospectivo de 21 protocolos demostró que la atorvastatina a dosis de 10 mg/día redujo C-LDL en 36% de los pacientes diabéticos ($n=156$) (22). Los niveles de triglicéridos y apolipoproteína B se redujeron en 21 y 29 %, respectivamente. Los autores concluyeron que la atorvastatina puede utilizarse en forma efectiva en los

pacientes con diabetes. Un estudio abierto comparó directamente la eficacia de 10 mg al día de atorvastatina contra simvastatina a 10 mg, durante 4 semanas en 25 pacientes con diabetes (6). La atorvastatina produjo la reducción significativamente mayor en colesterol total (-30 vs. 24%) y C-LDL (-39 vs.-30%) comparados con simvastatina.

El análisis de los parámetros secundarios de eficacia mostró que la atorvastatina redujo en 33% los niveles de VLDL. También redujo los niveles de triglicéridos en 18%. En estudios previos, atorvastatina demostró presentar propiedades para disminuir los niveles de lípidos significativamente mayores que otras estatinas a las dosis de inicio (23-25). Como la hipertrigliceridemia es una de las alteraciones más comunes en el paciente diabético, atorvastatina provee mayores beneficios que otras estatinas en este grupo de pacientes.

La reducción de los triglicéridos obedece a la reducción en triglicéridos-LDL y – VLDL. Estos datos sugieren que la atorvastatina no solo reduce el número de partículas LDL, sino que también disminuye la secreción de VLDL.

Los estudios de seguridad demostraron que la atorvastatina es bien tolerada (22,6). Los eventos adversos informados que pueden potencialmente relacionarse a la droga, son leves o moderados en intensidad, siendo la cefalea y dolor en extremidades inferiores los más comunes. La incidencia de efectos secundarios no tuvo relación con la dosis utilizada. Solo un paciente tuvo un efecto adverso posiblemente relacionado al medicamento y fue eliminado. Ningún paciente presentó elevaciones importantes de CPK, ni se afectó el control glucémico en términos generales.

ESTA TESIS NO SALY DE LA BIBLIOTECA

Aunque la anomalía lipoprotéica más frecuente en este tipo de diabetes es el incremento de las lipoproteínas ricas en triglicéridos y el decremento de las lipoproteínas de alta densidad, la hipercolesterolemia es un predictor poderoso del riesgo de enfermedad cardiovascular en pacientes diabéticos como en los no diabéticos. A pesar del conocimiento no hay datos sólidos que indiquen si la corrección de la dislipoproteinemia para reducir el riesgo de cardiopatía en pacientes con diabetes tipo 2, es más, igual o menos benéfica que lo que se observa en no diabéticos (30). Los únicos datos disponibles actualmente son los datos obtenidos del estudio post-hoc de los subgrupos del Estudio de Corazón de Helsinki (31) y del Scandinavian Simvastatin Survival Study (7).

Hasta el momento no hay datos que indiquen que al disminuir las alteraciones lipídicas en pacientes diabéticos esto se traduzca en disminución de las complicaciones cardiovasculares que se observan en los no diabéticos. No se han completado estudios a largo plazo sobre la morbilidad y mortalidad con atorvastatina, pero existen grandes estudios con períodos de seguimiento prolongados que seguramente proporcionarían esta información.

El estudio de Atorvastatina para prevenir la enfermedad coronaria en pacientes con diabetes mellitus y sin ella (ASPEN) comparará el tratamiento con atorvastatina 10 mg una vez al día contra placebo durante 4 años. Centros en Estados Unidos, Canadá, Europa, Sudáfrica y Australia estudiarán aproximadamente 2250 diabéticos. En el Reino Unido, el Estudio Colaborativo de Atorvastatina en Diabetes (CARDS) seguirá

2100 diabéticos sin historia de infarto miocárdico que sean tratados con atorvastatina 10 mg o placebo, durante 5 años. Los criterios de entrada para el estudio ASPEN y CARDS son C-LDL menor a 160 mg/dl y triglicéridos menores a 600 mg/dl.

En conclusión, la atorvastatina es un medicamento bien tolerado y un miembro muy eficaz de la familia de las estatinas. En este estudio disminuyó los niveles de colesterol total, C-LDL y apolipoproteína B con la dosis más pequeña del fármaco (10 mg/día). Esta dosis disminuyó el C-LDL a menos de 100 mg/dl en el 59% de los pacientes. Reducciones aún mayores se consiguen con dosis más altas. Estos resultados demuestran claramente que la atorvastatina ayudará a la mayor parte de los pacientes hiperlipidémicos con diabetes tipo 2 a alcanzar los objetivos primarios y secundarios de tratamiento para la reducción de lípidos sin la necesidad de regímenes complejos de varias drogas. En diabetes tipo 2 con C-LDL menor a 200 mg/dl, 10 mg/día de atorvastatina permitirán a la mayoría de los pacientes alcanzar los niveles de una terapia antilipídica agresiva. El estudio actual demuestra que el efecto benéfico de la atorvastatina se puede extender para incluir a los pacientes con diabetes tipo 2. Todos los pacientes que completaron el tratamiento por 16 semanas, alcanzaron el objetivo de control en C-LDL. La mayoría de los pacientes alcanzaron esto a la dosis de 10 mg/día. A esta dosis, el fármaco también fue efectivo para disminuir los niveles de triglicéridos en un 13.6% y C-VLDL en 29.3%.

El efecto reductor de los niveles de lípidos alcanzado con 10 mg/día de atorvastatina confirma que el medicamento es un agente útil para el tratamiento de las anomalías lipídicas en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vinik AI, Colwell JA. Effects of gemfibrozil on triglyceride levels in patients with NIDDM. *Diabetes Care* 1993; 16: 37-44
2. Manzato E, Zambon A, Lapolla A, Zambon S, Braghetto L, Crepaldi G, Fedele D. Lipoprotein abnormalities in well-treated Type II diabetic patients. *Diabetes Care* 1993; 16: 469-75.
3. American Diabetes Association. Clinical practice recommendations 1998. *Diabetes Care* 1998; 21 (suppl 1).
4. Consensus Statement. Detection and management of lipid disorders in diabetes. *Diabetes Care* 1993; 16: 106-12.
5. Raskin P, Ganda OP, Schwartz S, et al. Efficacy and safety of pravastatin in the treatment of patients with type I or type II diabetes mellitus and hypercholesterolemia. *Am J Med* 1995; 99: 362-9.
6. Best JD, Nicholson GC, O'Neal DN, Kotowics MA, et al. Atorvastatin and simvastatin reduce elevated cholesterol in non-insulin dependent diabetes. *Diab Nutr Med* 1999; 9: 74-80.
7. Pyorala K, Pedersen TR, Kjekshus J, et al. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4s). *Diabetes Care* 1997; 20: 614-20.
8. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with the average cholesterol levels. *New Engl J Med* 1996; 335: 1001-9.
9. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *New Engl J Med* 1998; 339: 229-34.
10. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel: Summary of the second report of the NCEP expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol (Adult treatment panel II). *J Am Med Assoc* 1993; 269: 3015-23.
11. American Diabetes Association. Management of dyslipidemia in adults with diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21: 179-182.
12. Turner RC, Millns H, Neil HA, et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS 23). *Br Med J* 1998; 31: 823-8.

13. Pihoda JS, Illingworth DR. Drug therapy of hyperlipidemia. *Curr Probl Cardiol* 1992; 17: 547-605.
14. Nawrocki J, Shurzinske L, Black DM. Effectiveness of atorvastatin in treating patients to LDL-C goals compared with lovastatin, pravastatin and simvastatin. *Atherosclerosis* 1997; 134-120
15. Nawrocki J, Weiss SR, Davidson MH, et al. Reduction of LDL cholesterolemia by atorvastatin, a new HMGCo-A reductase inhibitor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995, 15: 678-82.
16. Schrott H, Gmerek A, Fereshetian A, et al. A multicenter placebo-controlled, dose-ranging study of atorvastatin. *J Cardiovasc Pharmacol Therapeut* 1998, 3: 119-24.
17. Hiar CE. Performance of the DCA 2000™ hemoglobin A_{1c} system. Miles Diagnostic division, 1992.
18. Friedewald WT, Levy IR, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low density lipoproteins cholesterol in plasma without the use of the ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18: 449-502.
19. Lipid and lipoprotein analysis. In *Manual of Laboratory Operations: Lipid Research Clinics Program Report*. Washington DC; 1974. US Department of Health, Education and Welfare publication NIH 75-628, Vol I.
20. Jones P, Kafonek S, Laurora I, et al. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the CURVES study). *Am J Cardiol* 1988; 81: 582-7.
21. Koren MJ, Smith DG, Hunninghake DB, et al. The cost of reaching National Cholesterol Education Panel (NCEP) goals in hypercholesterolaemic patients. A comparison of atorvastatin, simvastatin, lovastatin and fluvastatin. *Pharmacoeconomics* 1998; 14: 59-70.
22. Black DM, Bakker-Arkema R, Heinonen T, et al. Efficacy and safety of atorvastatin in hyperlipidemic patients with concurrent hypertension or non-insulin dependent diabetes mellitus. Presented at the International Society of Hypertension. 7-11 June 1998, Amsterdam.
23. Davidson M, McKenney J, Stein E, et al. Comparison of one-year efficacy and safety of atorvastatin versus lovastatin in primary hypercholesterolemia. Atorvastatin Study Group I. *Am J Cardiol* 1997; 79: 1475-81.
24. Bertolini S, Bon GB, Campbell LM, et al. Efficacy and safety of atorvastatin compared to pravastatin in patients with hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 1997; 130: 191-7.

25. Dart A, Jerums G, Nicholson G, et al. A multicenter, double-blind, one-year study comparing safety and efficacy of atorvastatin versus simvastatin in patients with hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 1997; 80: 39-44.
26. Schonfeld G, Aguilar-Salinas CA, Nizar E. Role of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors (statins) in familial combined hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 1998; 81: 43B-6B.
27. Couture P, Gaudet D, Brun D, et al. Effect of atorvastatin on serum levels of lipoproteins in French Canadians with homozygous or compound heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 1997; 134: 54-9.
28. Marais AD, Naoumova RP, Firth JC, et al. Decreased production of low density lipoprotein by atorvastatin after apheresis in homozygous familial hypercholesterolemia. *J Lipid Res* 1997; 38: 2071-8.
29. Raal F, Pilcher G, Illingworth R, et al. Expanded-dose simvastatin is effective in homozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 1997; 135: 249-56.
30. Pyorala K, Steiner G. Will correction of dyslipoproteinemia reduce coronary heart disease risk in patients with non-insulin dependent diabetes? Need for trial evidence. *Ann Med* 1996; 28: 357-62.
31. Manninen V, Elo MO, Frick MH, et al. Lipid alterations and decline in the incidence of coronary heart disease in the Helsinki Heart Study. *J Am Med Assoc* 1998; 260: 641-51.