

Efectos del bezafibrato combinado con simvastatina o con ezetimibe en la función endotelial y el perfil de lípidos de pacientes hipertensos con hipertrigliceridemia, hipoalfalipoproteinemia y colesterol-LDL límitrofe

Evangelina García Jara,* Jaime Carranza Madrigal,** Cleto Álvarez Aguilar,** Jacqueline Jaubert Millat,*** Yolanda Campos Pérez***

RESUMEN

Antecedentes: puesto que las alteraciones en el metabolismo de las lipoproteínas (dislipidemias) son uno de los principales factores de riesgo cardiovascular, es importante buscar tratamientos antihipertensivos e hipolipemiantes que mejoren la función endotelial.

Objetivo: determinar el efecto de un fibrato con una estatina y de un fibrato con ezetimibe en el mejoramiento de la función endotelial y el perfil de lípidos en pacientes hipertensos con hipertrigliceridemia, hipoalfalipoproteinemia y C-LDL límitrofe.

Pacientes y método: estudio prospectivo, comparativo, cruzado y doble ciego. Se incluyeron 12 pacientes a quienes se dividió en dos grupos. Un grupo se trató con bezafibrato (400 mg) más simvastatina (10 mg) (BEZA+SIMVA) y el otro con bezafibrato (400 mg) más ezetimibe (10 mg) (BEZA+EZE) durante cuatro semanas. Se determinaron las enzimas musculares y hepáticas, y se realizó el análisis ultrasonográfico de la función endotelial.

Resultados: ambos tratamientos disminuyeron significativamente la concentración de colesterol total y triglicéridos, e incrementaron la de colesterol HDL. El tratamiento con BEZA+SIMVA sólo disminuyó el colesterol LDL. El tratamiento con BEZA+EZE mejoró la función endotelial y disminuyó la tensión arterial diastólica. No se registraron cambios en las enzimas hepáticas o musculares con los tratamientos.

Conclusiones: la combinación de bezafibrato y ezetimibe es inocua y eficaz a corto plazo en los pacientes con síndrome metabólico y colesterol LDL límitrofe; además, muestra mayores ventajas que la combinación de bezafibrato y simvastatina porque mejora la función vasomotora endotelial.

Palabras clave: dislipidemia, estatinas, fibratos, ezetimibe, función endotelial, síndrome metabólico.

ABSTRACT

Background: The disorders of lipoproteins metabolism (dyslipidemias) constitute factors of high risk for coronary heart disease. This makes necessary to look for antihypertensive and lipid-lowering treatments that improve the endothelial function.

Objective: To determine if the effects of the fibrates in combination with statin and with ezetimibe on lipid profile are associated to improvement of the endothelial function in hypertensive patients with high triglyceride and low HDL-cholesterol levels.

Patients and Method: Twelve patients were included in a clinical, active treatments controlled: bezafibrato+ezetimibe (BEZA+EZE) and bezafibrato+simvastatina (BEZA+SIMVA), in a cross over model, with duration of 4 weeks. Muscular and hepatic enzymes, and ultrasonographic evaluation of the endothelial function were measured.

Results: Both treatments reduced the levels of total cholesterol and triglycerides significantly, and they increased those of the HDL cholesterol; while only BEZA+SIMVA reduced those of the cholesterol LDL. On the endothelial function only BEZA+EZE produced a significant improvement. This treatment also reduced the diastolic blood pressure. There were not changes in the hepatic neither muscular enzymes with none of the treatments.

Conclusions: The combination of bezafibrate and ezetimibe is innocuous and effective for the patients with metabolic syndrome and bordering cholesterol LDL; in addition it shows greater benefits than the combination of bezafibrate and simvastatina, since it improves the endotelial vasomotor function.

Words Key: Dyslipidaemia, endothelial function, statins, ezetimibe, fibrates, metabolic syndrome.

* Residente de Medicina Familiar, Unidad de Medicina Familiar 80, Instituto Mexicano del Seguro Social, Morelia, Michoacán.

** Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas Dr. Ignacio Chávez, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Morelia, Michoacán.

*** Servicio de Radiología e Imagen del Hospital General Dr. Miguel Silva, Morelia, Michoacán.

Correspondencia: Dr. Jaime Carranza Madrigal. Padre Lloreda núm. 434-1, colonia Centro, 58000, Morelia, Michoacán. Tel.: (443) 312-1148. Fax: (443) 315-0218. E-mail: jcmaovat@yahoo.com.mx

Recibido: marzo, 2007. Aceptado: agosto, 2007.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

Las alteraciones en el metabolismo de las lipoproteínas (dislipidemias) son uno de los principales factores de riesgo cardiovascular porque producen aterosclerosis y las complicaciones de ésta son la principal causa de muerte en todo el mundo.¹ La dislipidemia más frecuente en México es la hipertrigliceridemia asociada con hipoalfalipoproteinemia,² la cual se distingue por reducción del colesterol HDL y la transformación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) en su fenotipo denso, con poco colesterol, lo que hace que su cálculo resulte en valores limítrofes o francamente dentro de las metas establecidas por las guías internacionales. Esta alteración se relaciona con el síndrome metabólico, también de alta prevalencia nacional.³

El tratamiento de las dislipidemias tiene como finalidad equilibrar la concentración del C-LDL y reducir la de triglicéridos y aumentar la del C-HDL.⁴ El tratamiento es con inhibidores de la síntesis hepática del colesterol, como las estatinas o con fibratos para reducir la síntesis de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), por el hígado, e incrementar la de las HDL. Los fibratos modifican las LDL al patrón menos denso (con más colesterol), producen menos efectos aterogénicos y elevan la concentración de colesterol HDL. Estos tres efectos son necesarios para disminuir la dislipidemia.

Los estudios actuales sugieren que al reducir la concentración de colesterol LDL, incluso por debajo de los parámetros recomendados, disminuyen los eventos cardiovasculares.⁵ Las estatinas son fármacos que reducen *per se* la concentración de C-LDL y tienen otros efectos protectores, llamados de manera genérica pleiotrópicos.⁶ La primera etapa de la aterosclerosis implica la disfunción endotelial. Una manera de evaluar el efecto protector de los fármacos hipolipemiantes es determinar su efecto en la función endotelial.⁷

El objetivo de este estudio fue determinar el efecto de un fibrato con una estatina y de un fibrato con ezetimibe en el mejoramiento de la función endotelial y el perfil de lípidos en pacientes hipertensos con hipertrigliceridemia, hipoalfalipoproteinemia y colesterol LDL limítrofe.

PACIENTES Y MÉTODO

Se realizó un estudio prospectivo, comparativo, cruzado y doble ciego. Se incluyeron 12 pacientes a quienes se dividió en dos grupos. Un grupo se trató con la combinación de bezafibrato (400 mg)

más simvastatina (10 mg) (BEZA+SIMVA) y el otro con bezafibrato (400 mg) más ezetimibe (10 mg) (BEZA+EZE) durante cuatro semanas. Este último es un inhibidor específico de la absorción intestinal de colesterol sin efectos pleiotrópicos de las estatinas. Los criterios de inclusión fueron: pacientes hipertensos esenciales, no diabéticos, con concentración de triglicéridos mayor de 150 mg/dL, pero menor de 400 mg/dL; HDL menor de 40 mg/dL y LDL calculada menor de 160 mg/dL.

Análisis de laboratorio

La concentración sérica de colesterol total, triglicéridos y colesterol HDL se determinó con ayuno de por lo menos de 12 horas. La concentración de las LDL se calculó mediante la fórmula de Friedewald. Las muestras se obtuvieron en posición sedente, durante 20 minutos de reposo y con la aplicación de un torniquete durante menos de un minuto, el cual se liberó al momento de la venopunción. Como prueba de seguridad se determinó la creatinfosfocinasa (CPK), aspartatoamino transferasa (AST) y alaninoamino transferasa (ALT). Las mediciones se realizaron antes y después de las cuatro semanas de tratamiento.

Medición de la función endotelial

En la arteria humeral del brazo derecho se evaluó la vasodilatación dependiente de flujo. Se utilizó ultrasonografía de alta resolución con transductores arteriales de 7.5 MHz, según el procedimiento de las guías del American College of Cardiology.⁸ Todos los pacientes recibieron tratamiento antihipertensivo sin cambios durante el periodo de estudio.

Análisis estadístico

Se utilizó estadística descriptiva con medidas de tendencia central y dispersión. Se realizó la prueba de la t de Student con análisis de covariancia para comparar las observaciones obtenidas en los dos grupos. Se consideraron estadísticamente significativos los valores de *p* menores a 0.05.

RESULTADOS

Los factores de riesgo cardiovascular más frecuentes fueron hipertensión y obesidad (cuadro 1). Con el tratamiento con bezafibrato más ezetimibe se registró una reducción significativa de la tensión arterial diastólica, respecto de los valores del grupo control (cuadro 2).

Cuadro 1. Características de la población de estudio. Los valores representan la media aritmética y la desviación estándar

Edad (años)	48.25 ± 11.91
Sexo (F/M)	9/3
Peso (kg)	77.42 ± 16.15
Talla (m)	1.6 ± 0.09
IMC	29.8 ± 3.68
Tensión arterial sistólica (mmHg)	136.2 ± 13.83
Tensión arterial diastólica (mmHg)	81.8 ± 10.4

IMC = índice de masa corporal.

Cuadro 2. Efecto de los tratamientos en la tensión arterial y la frecuencia cardiaca

Variable	Control	Beza+Eze	Beza+Simva
Tensión arterial sistólica	136.2 ± 13.83	131.3 ± 19.12	138.4 ± 11.69
Tensión arterial diastólica	81.8 ± 10.4	75.1 ± 13.17*	77.8 ± 8.67
Frecuencia cardiaca	66.3 ± 10.61	72.3 ± 11.44	70.9 ± 11.13

* p < 0.05 vs control.

El tratamiento con bezafibrato más ezetimibe disminuyó significativamente las concentraciones de colesterol total y triglicéridos, e incrementó los de C-HDL, sin modificar los de C-LDL (cuadro 3). El tratamiento con bezafibrato más simvastatina disminuyó el colesterol total, triglicéridos, y el colesterol LDL, y aumentó el colesterol HDL (figura 1).

El tratamiento con bezafibrato más ezetimibe sólo originó un incremento significativo en la función endotelial (cuadro 4 y figura 2).

Ninguno de los tratamientos modificó el valor de los marcadores enzimáticos de daño hepático y muscular (cuadro 5). No se registraron reacciones adversas con los tratamientos administrados en este estudio.

DISCUSIÓN

El tratamiento de las dislipidemias consiste, más que en corregir la concentración de los lípidos, en reducir el

Cuadro 3. Efecto de los tratamientos en el perfil de lípidos

Variable	Control	Beza+Eze	Beza+Simva
Colesterol total (mg/dL)	204.2 ± 27	174.9 ± 36.4*	162 ± 32.9*
Triglicéridos (mg/dL)	318.6 ± 50	186 ± 84*	175 ± 80.9*
Colesterol LDL (mg/dL)	108.2 ± 28	100.7 ± 31.1	82.15 ± 25.4**
Colesterol HDL (mg/dL)	32.25 ± 6.8	36.9 ± 6.8*	44.4 ± 10.8*

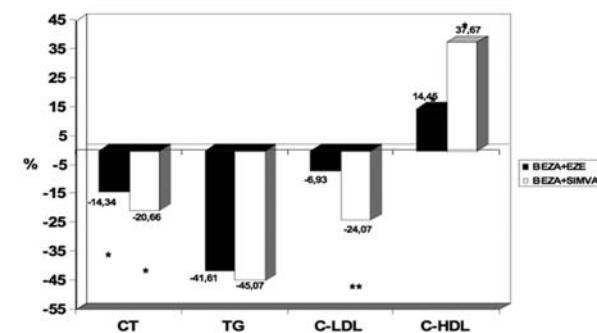
* p < 0.05 vs control

** p < 0.05 vs control y BEZA+EZE

Cuadro 4. Efecto de los tratamientos en el calibre de la arteria humeral antes y después de estimular el endotelio

Variable	Control	Beza+Eze	Beza+Simva
Diámetro previo (mm)	3.9	3.75	3.81
Diámetro posterior (mm)	4.2	4.26	4.19
Diferencia (mm)	0.28	0.5*	0.38

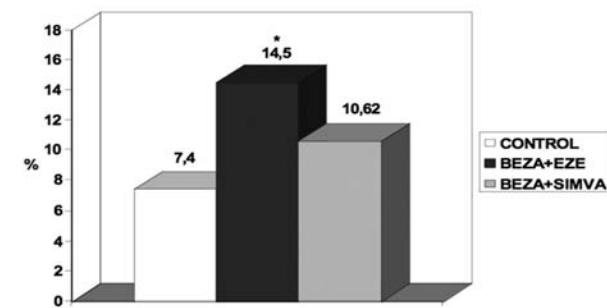
* p < 0.05 vs control



* = p < 0.05 vs CONTROL

** = p < 0.05 vs CONTROL Y BEZA+EZE

Figura 1. Efecto de los tratamientos en el perfil de lípidos.



* = p < 0.05 vs control

Figura 2. Efecto de los tratamientos en la vasodilatación dependiente de flujo.

Cuadro 5. Efecto de los tratamientos en las enzimas hepáticas y musculares

Variable	Control	Beza+Eze	Beza+Simva
CPK (UI/L)	95.67	97.08	96.58
ALT (UI/L)	32.75	30.33	31.38
AST (UI/L)	22.33	20.33	22.5

riesgo de las complicaciones cardiovasculares debidas a la aterosclerosis. Esta ventaja la demuestran las estatinas⁹⁻¹² y los fibratos.¹³⁻¹⁵ La evaluación de tales efectos implica la determinación sérica de lípidos y lipoproteínas, y de los eventos cardiovasculares, es decir, la dislipidemia como episodio inicial y los desenlaces cardiovasculares como parte final del proceso.

La evaluación del efecto de los hipolipemiantes consiste en determinar lo que ocurre con los fenómenos fisiopatogénicos tempranos de la aterosclerosis. Tal es el caso de la disfunción endotelial, cuya medición tiene valor pronóstico relacionado con los episodios cardiovasculares futuros.¹⁶ La forma más aceptada de realizarla es mediante la evaluación de la vasodilatación dependiente de flujo, como manera indirecta de medir la liberación del óxido nítrico por el endotelio vascular. Las ventajas de las estatinas^{17,18} y los fibratos^{19,20} se reportan en la bibliografía. La mayor parte de los estudios se han realizado en pacientes con dislipidemias dependientes del incremento de LDL, no así en los casos con dislipidemias propias del síndrome metabólico, el cual es muy frecuente en México.

La principal función de las estatinas en el endotelio es disminuir la concentración de LDL, además de sus efectos pleiotrópicos. En la actualidad se han realizado estudios que comparan los efectos endoteliales de las estatinas contra las estrategias farmacológicas equipotentes para reducir las LDL.^{21,22}

En la investigación que aquí se reporta se estudiaron pacientes hipertensos, con elevada concentración de triglicéridos y C-HDL bajo, es decir, con criterios del síndrome metabólico, sobrepeso y exceso de adiposidad central. Sus concentraciones de colesterol LDL no eran muy altas, quizás debido al fenotipo denso (con poco colesterol), pero representan el principal agente causal de disfunción endotelial y aterosclerosis en estos pacientes.²³ El tratamiento con la combinación de fibratos más estatinas mejoró notablemente su perfil de lípidos; los fibratos produjeron cambios en la concentración de triglicéridos y colesterol HDL; las estatinas disminuyeron la concentración de C-LDL, como se esperaba. Está demostrado que la función endotelial, aunque tiende a disminuir, no lo hace de manera significativa en los pacientes diabéticos tipo 2,^{26,24,25} especialmente los que son resistentes a la insulina; esto sugiere que la reducción del riesgo cardiovascular que producen las estatinas, no se debe a la mayor liberación del óxido nítrico endotelial. En los pacientes de este estudio, el tratamiento con bezafibrato más ezetimibe mejoró significativamente la función endotelial. Este efecto se ha observado previamente con los fibratos y se asocia con reducción de los triglicéridos. En esta investigación ambos tratamientos disminuyeron de forma semejante la concentración de triglicéridos. También aumentó el C-HDL con el tratamiento de bezafibrato más simvastatina, mientras que las concentraciones de C-LDL disminuyeron mucho menos con bezafibrato más ezetimibe, a pesar de prescribirse dosis equipotentes de simvastatina y ezetimibe. Estos efectos pueden deberse a la adición del fibrato y a la aparente falla del bezafibrato más ezetimibe, donde al reducir el C-LDL se originó un cambio en las LDL, a su fenotipo grande (mayor contenido de colesterol), pero con menos posibilidades de ocasionar disfunción endotelial y aterosclerosis, con la subsiguiente mejoría en la vasodilatación dependiente del endotelio. Dicha función puede explicar, también, la reducción significativa de la tensión diastólica con bezafibrato más ezetimibe, como resultado de la mayor vasodilatación arterial, debido a la mayor liberación de óxido nítrico.

to más ezetimibe mejoró significativamente la función endotelial. Este efecto se ha observado previamente con los fibratos y se asocia con reducción de los triglicéridos. En esta investigación ambos tratamientos disminuyeron de forma semejante la concentración de triglicéridos. También aumentó el C-HDL con el tratamiento de bezafibrato más simvastatina, mientras que las concentraciones de C-LDL disminuyeron mucho menos con bezafibrato más ezetimibe, a pesar de prescribirse dosis equipotentes de simvastatina y ezetimibe. Estos efectos pueden deberse a la adición del fibrato y a la aparente falla del bezafibrato más ezetimibe, donde al reducir el C-LDL se originó un cambio en las LDL, a su fenotipo grande (mayor contenido de colesterol), pero con menos posibilidades de ocasionar disfunción endotelial y aterosclerosis, con la subsiguiente mejoría en la vasodilatación dependiente del endotelio. Dicha función puede explicar, también, la reducción significativa de la tensión diastólica con bezafibrato más ezetimibe, como resultado de la mayor vasodilatación arterial, debido a la mayor liberación de óxido nítrico.

CONCLUSIONES

La combinación de bezafibrato (40 mg) con ezetimibe (10 mg) es inocua y eficaz, a corto plazo, en pacientes con síndrome metabólico y colesterol LDL límitrofe; con mayores ventajas que la combinación de bezafibrato (40 mg) y simvastatina (10 mg) en el mejoramiento de la función vasomotora endotelial.

REFERENCIAS

1. Durrington P. Dyslipidaemia. *Lancet* 2003;362:717-31.
2. Velázquez-Monroy O, Rosas-Peralta M, Lara-Esqueda A, Pastelín-Hernández G, Grupo ENSA 2000. Prevalencia e interrelación de enfermedades crónicas no transmisibles y factores de riesgo cardiovascular en México. *Arch Cardiol Mex* 2003;72:62-77.
3. Aguilar-Salinas CA, Rojas R, Gómez-Pérez FJ, Valles V, et al. High prevalence of metabolic syndrome in México. *Arch Med Res* 2004;35:76-81.
4. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Final Report. *Circulation* 2002;106:3143.
5. Sever P, Dahlöf B, Poulter N, Wedel H, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicenter randomized trial. *Lancet* 2003;361:1149-58.

6. Landmesser U, Bahlmann F, Mueller M, Spiekermann S, et al. Simvastatin versus ezetimibe: pleiotropic and lipid-lowering effects on endothelial function in humans. *Circulation* 2005;111:2356-63.
7. Lerman A, Zeiher AM. Endothelial function: cardiac events. *Circulation* 2005;111:363-8.
8. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, et al. Guidelines for ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:257-65.
9. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4,444 patients with coronary heart disease. *Lancet* 1994;344:1383-1388.
10. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996;335:1001-9.
11. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998;339:1349-57.
12. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals. *Lancet* 2002;360:7-22.
13. Rubins RH, Robins SJ, Collins D, Fye CL, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med* 1999;341:410-8.
14. The Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2000;102:21-27.
15. Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomised study. *Lancet* 2001;357:905-10.
16. Diamant M, Tushuizen ME. The metabolic syndrome and endothelial dysfunction: common highway to type 2 diabetes and CVD. *Curr Diab Rep* 2006;6:279-86.
17. Dogra GK, Watts GF, Chan DC, Stanton K. Statin therapy improves brachial artery vasodilator function in patient with Type 1 diabetes and microalbuminuria. *Diabet Med* 2005;22:239-42.
18. Strey CH, Young JM, Molyneux SL, George PM, et al. Endothelium-ameliorating effects of statin therapy and coenzyme Q 10 reductions in chronic heart failure. *Atherosclerosis* 2005;179:201-6.
19. Guerra ER, Shirvany A, Gaschen J, Jolly S, et al. Effect of Gemfibrozil on brachial artery vascular reactivity in men with reduced HDL cholesterol. *JACC* 2001;37SA:1A-648A.
20. Capell W, DeSouza C, Poirier P, Bell M, et al. Short-term triglyceride lowering with fenofibrate improves vasodilator function in subjects with hypertriglyceridaemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:307-13.
21. Landmesser U, Bahlmann F, Mueller M, Spiekermann S, et al. Simvastatin versus Ezetimibe: pleiotropic and lipid-lowering effects on endothelial function in humans. *Circulation* 2005;111:2356-63.
22. Fichtlscherer S, Schmidt-Lucke C, Bojunga S, Lothar R, et al. Differential effects of short-term lipid lowering with ezetimibe and statins on endothelial function in patients with CAD: clinical evidence for "pleiotropic" functions of statin therapy. *Eur Heart J* 2006;27:1182-90.
23. Vakkilainen J, Steiner G, Ansquer JC, Aubin F, et al. Relationships between low-density lipoprotein particle size, plasma lipoproteins, and progression of coronary artery disease: Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS). *Circulation* 2003;107:1733-7.
24. Van Venrooij FV, van de Ree MA, Bots ML, Stolk RP, et al. Aggressive lipid lowering does not improve endothelial function in type 2 diabetes: the Diabetes Atorvastatin Lipid Intervention (DALI) Study: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care* 2002;25:1211-6.
25. Beishuizen ED, Tamsma JT, van de Ree MA, van der Vijver JC, et al. The effect of statin therapy on endothelial function in type 2 diabetes without manifest cardiovascular disease. *Diabetes Care* 2005;28:1668-74.
26. Lekakis JP, Papamichael CM, Barbaki P, et al. Endothelial dysfunction is frequently present in hyperlipidaemic patients despite adequate reduction of LDL-cholesterol. *Eur Heart J* 2001;22S:651.

Boletín del Colegio de Medicina Interna de México, A.C.

Continúan las mejoras de la página web del CMIM, ampliando y actualizando la información contenida para beneficio de todos los socios.

Te invitamos a que la visites y si consideras necesario incorporar alguna sección, hazlo saber directamente a nuestra dirección

www.cmim.org