

# Efecto, en la práctica clínica, de la fluvastatina de liberación prolongada en los lípidos séricos en pacientes con diabetes tipo 2 y dislipemia

Francisco Javier del Cañizo Gómez<sup>a</sup>, M. Natividad Moreira Andrés<sup>b</sup>, Carmen Bohígas Roldán<sup>c</sup> y Mercedes Herranz Puebla<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Endocrinología. Hospital Virgen de la Torre. Madrid. España.

<sup>b</sup>Servicio de Endocrinología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

<sup>c</sup>Unidad de Bioquímica. Laboratorio Central de Análisis Clínicos. CEP Vicente Soldevilla. Área 1. Atención Especializada. Madrid. España.

---

**Introducción.** La reducción del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) con estatinas se asocia a una disminución de las complicaciones macrovasculares en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2). La fluvastatina de liberación prolongada (FLP) presenta una absorción más lenta y una acción más duradera que otras estatinas.

**Objetivo.** Valorar en la práctica clínica el efecto de la FLP en los lípidos séricos (LS), en pacientes con DM2 y dislipemia, en los que dosis máximas de otras estatinas no consigan los objetivos de buen control.

**Material y método.** De 452 pacientes con DM2 y dislipemia tratados con dosis máximas de lovastatina, simvastatina, pravastatina o atorvastatina, se seleccionó a 84 que presentaban un cLDL > 2,97 mmol/l (> 115 mg/dl). Se les midió el colesterol total (CT), el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) y los triglicéridos (TG), se calculó el cLDL y se comparó el porcentaje de ellos que cumplían los objetivos de control para los LS antes y a los 9 meses de sustituir las estatinas que tomaban por una dosis de 80 mg de FLP.

**Resultados.** A los 9 meses del tratamiento con FLP, el 57% de los pacientes alcanzó el objetivo del cLDL ( $p = 0,000$ ), y se observó una disminución del

CT y el cLDL ( $p = 0,000$  para ambos) y un incremento del cHDL ( $p = 0,000$ ).

**Conclusiones.** En la práctica clínica, la FLP consiguió los objetivos de control para el cLDL en más de la mitad de los pacientes con DM2 y dislipemia de la población estudiada, que no lo habían conseguido con otras estatinas. Esto, unido al incremento del cHDL observado, pone de manifiesto la importancia de la FLP en el tratamiento de pacientes con DM2 y dislipemia.

**Palabras clave:**

Fluvastatina de liberación prolongada. Lípidos séricos. Diabetes mellitus tipo 2.

---

## EFFECT OF LONG-ACTING FLUVASTATIN ON SERUM LIPIDS IN TYPE 2 DIABETIC PATIENTS WITH DYSLIPIDEMIA, IN CLINICAL PRACTICE

**Introduction.** The decrease of low density lipoprotein- cholesterol (LDLc) produced by statins is associated with a reduction in macrovascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). Long-acting fluvastatin (LAF) has a slower absorption and longer action time than other statins.

**Objective.** To assess, in clinical practice, the effect of LAF on serum lipids (SL) in T2DM patients in whom maximum doses of other statins failed to achieve the recommended goals.

**Material and method.** Of 452 patients with T2DM and dyslipidemia who were on maximum doses of simvastatin, lovastatin, pravastatin or atorvastatin, 84 with LDLc levels > 2.97 mmol/l (> 115 mg/dl)

---

Correspondencia: Dr. F.J. del Cañizo Gómez.

Travesía Mare Nostrum, 23. 28220 Majadahonda. Madrid. España.

Correo electrónico: ficanizo@arrakis.es

Recibido el 28 de agosto de 2006 y aceptado el 3 de julio de 2007.

were selected. Total cholesterol (TC), high density lipoprotein-cholesterol (HDLc), triglycerides (TGs) and LDLc were measured. The percentage of patients achieving recommended goals for SL before and 9 months after switching from the previous statin treatment to LAF 80 mg/day was compared.

**Results.** After 9 months of LAF treatment, 57 % of the patients achieved the LDLc target ( $P = 0.0000$ ). Mean TC and LDLc significantly decreased ( $P = 0.000$ , for both) while HDLc significantly increased ( $P = 0.000$ ).

**Conclusions.** In clinical practice, LAF treatment achieved the LDLc target in more than 50 % of the patients with T2DM in whom maximum doses of other statins failed to achieve the recommended goals. In addition to this effect, the increase in HDLc observed after LAF treatment shows the importance of this statin in the treatment of T2DM patients with dyslipidemia.

**Key words:**

Long-acting fluvastatin. Serum lipids. Type 2 diabetes mellitus.

## Introducción

Estudios epidemiológicos han demostrado que el riesgo de muerte por enfermedad coronaria y la incidencia de episodios cardiovasculares es de 2 a 6 veces más frecuente en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) que en la población sana<sup>1-3</sup>. Algunos estudios han mostrado que los sujetos con DM2 y sin historia de enfermedad cardiovascular previa tienen el mismo riesgo de muerte que los no diabéticos que ya han tenido una enfermedad coronaria<sup>4,5</sup>; sin embargo, otros estudios de cohortes y transversales no han llegado a la misma conclusión<sup>6</sup>. El elevado riesgo cardiovascular que presentan los pacientes con DM2 se debe a su asociación con factores de riesgo cardiovascular, donde la importancia de la dislipemia es indudable<sup>3</sup>, y el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) es el principal factor predictivo de presentar un infarto de miocardio en los sujetos diabéticos, como apuntaron los resultados del estudio UKPDS<sup>7</sup>. La reducción del cLDL con estatinas se asocia a una reducción de episodios cardiovasculares en pacientes con DM2, en prevención tanto primaria<sup>8</sup> como secundaria<sup>9</sup>.

Toda esta carga de evidencia científica se ha plasmado en recientes guías y recomendaciones terapéuticas, como las del NCEP ATP-III<sup>10</sup> y las de la Asociación Americana de Diabetes (ADA)<sup>11</sup>, así como la reciente adaptación española de las Guías Europeas para el Control de la Enfermedad Cardiovascular<sup>12</sup> y

las recomendaciones de la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (semFYC)<sup>13</sup> para las dislipemias, que mantienen el mismo objetivo terapéutico de cLDL < 2,59 mmol/l (< 100 mg/dl) para los pacientes con DM2, incluso la ADA recomienda reducir el cLDL < 1,81 mmol/l (< 70 mg/dl) en los pacientes que ya hayan tenido un episodio previo de cardiopatía isquémica<sup>11</sup>. Las recomendaciones de la European Diabetes Policy Group (EDPG), la única guía que asocia la obtención de los objetivos con el riesgo de aparición de complicaciones macrovasculares en los pacientes con DM2, establecen reducir el cLDL < 2,97 mmol/l (< 115 mg/dl) para disminuir el riesgo de aparición de dichas complicaciones en estos pacientes<sup>14</sup>.

Sin embargo, en estudios realizados recientemente en España<sup>15,16</sup> se muestra que solamente entre el 10 y el 15% de los pacientes con DM2 alcanzan el objetivo terapéutico de cLDL < 2,59 mmol/l (< 100 mg/dl), y en un estudio transversal realizado en una consulta de endocrinología de un distrito urbano de Madrid en más de 500 pacientes con DM2 se ha observado que a pesar de que el 91% de los pacientes que habían presentado una cardiopatía isquémica estaban en tratamiento con estatinas, solamente el 53% alcanzaba los objetivos de cLDL < 2,59 mmol/l (< 100 mg/dl), y un significativo menor porcentaje de ellos alcanzaba los objetivos del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) en comparación con los que no habían tenido un episodio coronario previo<sup>17</sup>. Estos resultados indican que algunos episodios cardiovasculares en los pacientes con DM2 podrían estar en relación con otros factores, como la disminución del cHDL. Así, la administración de gemfibrozilo, un fibrato que incrementa los valores de cHDL, ha demostrado reducir un 24% la incidencia de episodios cardiovasculares en pacientes con DM2<sup>18</sup>.

La fluvastatina de liberación prolongada (FLP), a diferencia de otras estatinas de liberación inmediata, tiene una absorción más lenta, por lo que sus valores plasmáticos son estables durante su tiempo de acción evitando el pico plasmático que presentan el resto de estatinas de liberación inmediata, produciendo una mayor inhibición de la síntesis de colesterol durante las 24 h<sup>19,20</sup>. Por otro lado, se ha demostrado un incremento progresivo de los valores de cHDL hasta del 21%<sup>21</sup>, superiores a los encontrados con las otras estatinas<sup>22,23</sup>.

Pero estos resultados obtenidos con la FLP en ensayos clínicos ¿se observan también en la práctica clínica habitual? El objetivo de este estudio ha sido valorar en la práctica clínica diaria el efecto de la FLP en el cLDL y los lípidos séricos (LS), de

acuerdo con las recomendaciones de la EDPG, en pacientes con DM2, en los que dosis máximas de otras estatinas de liberación inmediata no consigan los objetivos de buen control.

## Pacientes y método

### Diseño del estudio

Se ha diseñado un estudio observacional, abierto, en condiciones de la práctica clínica diaria, para evaluar el efecto de la FLP en el cLDL y los LS, de acuerdo con las recomendaciones de la EDPG, en pacientes con DM2, tratados y seguidos en nuestra consulta externa de endocrinología, en los que dosis máximas de otras estatinas no consiguen los objetivos de buen control.

### Pacientes

Este estudio se ha realizado en el Centro de Especialidades Público Montes de Barbanza, centro de referencia especializado de nivel secundario, que provee servicios al distrito urbano número 31 de Madrid (población, 79.034). De 788 pacientes con DM2 y dislipemia que acudieron consecutivamente a nuestra consulta para una revisión rutinaria y presentaban dislipemia tipo IIa, IIb o IV, se seleccionó a 452, que estaban tratados con dosis máximas de lovastatina, simvastatina, pravastatina y atorvastatina. De éstos, 84 fueron incluidos en el estudio, ya que presentaban un cLDL > 2,97 mmol/l (> 115 mg/dl), fuera de los objetivos de buen control según la EDPG. A estos pacientes se les sustituyó la estatina que tomaban por una dosis única de 80 mg de FLP ingerida en la cena, y se les determinó el colesterol total (CT), el cHDL y los triglicéridos (TG); se calculó el cLDL, y se comparó el porcentaje de pacientes que cumplían los objetivos de buen control para el cLDL y los LS, según la EDPG, antes y a los 9 meses de sustituir las estatinas que tomaban por la FLP. Además, se les midió la hemoglobina glucosilada ( $HbA_{1c}$ ) y se calculó el índice de masa corporal (IMC) antes y después de sustituir la estatina que tomaban por la FLP, para comprobar que una mejoría del control metabólico o una pérdida de peso influyeran en los resultados. Todos los pacientes incluidos en el estudio llevaban más de un año asistiendo a nuestra consulta, seguían una dieta estándar para diabéticos, que no se modificó a lo largo del estudio, con un aporte calórico diferente dependiendo de su IMC, y no recibían ningún tipo de medicación que pudiera alterar el perfil lipídico, como corticoides, dosis altas de diuréticos u hormonas tiroideas. El estudio se siguió de acuerdo con los principios éticos de la Declaración de Helsinki, y las guías de buena práctica clínica, y fue aprobado por el comité ético de nuestro hospital.

### Medidas de laboratorio

Todas las muestras fueron analizadas en el mismo laboratorio (Laboratorio Central del Área 1 de Atención Especializada, CEP Vicente Soldevilla), utilizando los mismos valores de referencia para los parámetros estudiados. El CT, el cHDL y los TG se determinaron mediante métodos enzimáticos, y el cLDL se calculó utilizando la fórmula de Friedewald, salvo en 14 pacientes que presentaban valores de TG > 500 mg/dl, en los cuales se utilizó una determinación directa también por un método enzimático. La hemoglobina glucosilada ( $HbA_{1c}$ ) se midió por medio de cromatografía líquida de alta resolución (valores normales, 3,5-6,5%).

### Medidas antropométricas

Todas las medidas de peso y talla fueron realizadas por la misma persona. El IMC se calculó dividiendo el peso en kilogramos por la talla en metros al cuadrado ( $\text{kg/m}^2$ ).

### Clasificación de las dislipemias

Las dislipemias se definieron según la clasificación fenotípica de Friedrickson como tipo IIa: elevación del CT con TG normales; tipo IIb: elevación de TG y CT, y tipo IV: elevación de TG con CT normal; los puntos de corte fueron las recomendaciones de la EDPG sobre los objetivos de control de los lípidos para adultos con DM2<sup>14</sup>.

### Objetivos de buen control

De acuerdo con las recomendaciones de la EDPG<sup>14</sup>, para adultos con DM2 se consideraron CT < 4,65 mmol/l (< 180 mg/dl), cLDL < 2,97 mmol/l (< 115 mg/dl), cHDL > 1,19 mmol/l (> 46 mg/dl) y TG < 1,70 mmol/l (< 150 mg/dl) como objetivos de buen control. Se eligieron estas recomendaciones, ya que son las únicas que asocian la consecución de objetivos con la aparición de complicaciones macrovasculares en los pacientes con DM2.

### Análisis estadístico

Para comparar las variables cuantitativas emparejadas se utilizó la prueba de la t de Student, excepto para las concentraciones de los TG, que al no seguir una distribución normal se compararon con la prueba no paramétrica de Wilcoxon. Para comparar las variables categóricas relacionadas se utilizó la prueba de McNemar. Todos los análisis estadísticos se realizaron con el programa estadístico SPSS para Windows (versión 13.0, SPSS Inc., Chicago, Estados Unidos). Se consideró estadísticamente significativo un nivel de p < 0,05.

## Resultados

El análisis por separado de varones y mujeres no ha mostrado diferencias significativas entre sexos, por lo que los resultados se han analizado tomando la población de varones y mujeres conjuntamente.

### Características de la población estudiada

En la tabla 1 se presentan las características basales de la población estudiada, los tipos de dislipemia que presentaban, y los tipos y las dosis de estatina que recibían. La muestra del estudio estaba constituida por 84 pacientes con DM2 de  $11,1 \pm 7,9$  años de evolución. La media  $\pm$  desviación estándar (DE) de edad fue de  $64,9 \pm 10,5$  años; 35 eran varones (42%) y 49 mujeres (58%). El 38% de los pacientes estaban tratados con insulina o insulina más antidiabéticos orales, y el 62% restante, con antidiabéticos orales solamente; no se modificó el tipo de fármacos durante el estudio.

### Control metabólico

Se produjo un incremento significativo de los valores de  $HbA_{1c}$  (el  $7,6 \pm 1,7\%$  frente al  $8,1 \pm 1,2\%$ ;  $p = 0,006$ ) al final del estudio, pero sin cambios en el IMC ( $32,3 \pm 6,8 \text{ kg/m}^2$  frente a  $32,2 \pm 6,5 \text{ kg/m}^2$ ;  $p = 0,689$ ).

**Tabla 1. Características basales de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 estudiados, tipos de dislipemia que presentaban, y tipo y dosis de estatinas que recibían**

N	84
Edad (años ± DE)	64,9 ± 10,5
Varón/mujer	35/49 (42%/58%)
Tiempo de evolución de la diabetes (años ± DE)	11,1 ± 7,9
Insulina o insulina + ADO/ADO	32/52 (38%/62%)
Tipo de dislipemia que presentaban	
Dislipemia tipo IIa	30 (36%)
Dislipemia tipo IIb	47 (56%)
Dislipemia tipo IV	7 (8%)
Tipo de estatina que recibían	
Simvastatina	40 (48%)
Pravastatina	26 (31%)
Lovastatina	16 (19%)
Atorvastatina	2 (2%)
Dosis máxima de estatina que recibían (mg)	
Simvastatina	40
Pravastatina	40
Lovastatina	40
Atorvastatina	80

ADO: antidiabéticos orales; DE: desviación estándar.

### Control de los lípidos séricos

En la tabla 2 se muestra el control de los LS expresado como media ± DE, antes y 9 meses después de sustituir las dosis máximas de estatinas de liberación inmediata que tomaban por una dosis de 80 mg/día de FLP ingerida en la cena. Se observa que a los 9 meses del tratamiento con FLP se produce un descenso significativo de los valores de CT ( $p = 0,000$ ) y cLDL ( $p = 0,000$ ) y un incremento de los valores de cHDL ( $p = 0,000$ ), en comparación con el tratamiento de otras estatinas a dosis máximas. La reducción en porcentaje obtenido tras el tratamiento con FLP fue de un 13,93% para el CT y un 22,22% para el cLDL, con un incremento del 8,26% para el cHDL.

### Grado de control de los lípidos séricos

En la tabla 3 se expone el grado de control de los LS, expresado como porcentaje de pacientes que alcanzan los objetivos de buen control, según las recomendaciones de la EDPG, antes y 9 meses después de sustituir las dosis máximas de estatinas de liberación inmediata que tomaban por una dosis de 80 mg/día de FLP ingerida en la cena. El porcentaje de pacientes que alcanzaron los objetivos de buen control del CT, cHDL, cLDL y TG, según la EDPG, se incrementó 9 meses después del

**Tabla 2. Lípidos séricos (media ± DE) de la población con diabetes mellitus tipo 2 estudiada, antes y a los 9 meses de sustituir las dosis máximas de estatina de liberación inmediata que tomaban por fluvastatina de liberación prolongada**

Lípidos séricos	Antes de FLP (n = 84)	Después de FLP (n = 84)	p	Porcentaje de cambio
Colesterol total mmol/l (mg/dl)	6,46 ± 1,60 (249,9 ± 61,8)	5,56 ± 1,85 (214,9 ± 71,7)	0,000	-13,93%
cLDL mmol/l (mg/dl)	3,87 ± 0,76 (149,8 ± 29,4)	3,01 ± 0,98 (116,3 ± 37,9)	0,000	-22,22%
cHDL mmol/l (mg/dl)	1,21 ± 0,26 (46,6 ± 10,1)	1,31 ± 0,34 (50,8 ± 13,3)	0,000	+8,26%
Triglicéridos mmol/l (mg/dl)	2,93 ± 3,12 (259,6 ± 276,1)	2,90 ± 3,29 (256,4 ± 291,5)	0,892*	-1,02%

\*Prueba de Wilcoxon.

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; DE: desviación estándar; FLP: fluvastatina de liberación prolongada.

**Tabla 3. Porcentaje de pacientes que alcanzaron los objetivos de control de los lípidos séricos, antes y a los 9 meses de sustituir las dosis máximas de estatinas de liberación inmediata que tomaban por fluvastatina de liberación prolongada**

Objetivos de buen control (EDPG <sup>14</sup> )	Antes de FLP (n = 84)	Después de FLP (n = 84)	p
Colesterol total < 4,65 mmol/l (< 180 mg/dl)	0 (0%)	28 (33%)	0,0000
cLDL < 2,97 mmol/l (< 115 mg/dl)	0 (0%)	48 (57%)	0,0000
cHDL > 1,19 mmol/l (> 46 mg/dl)	42 (50%)	49 (58%)	0,002
Triglicéridos < 1,70 mmol/l (< 150 mg/dl)	35 (42%)	38 (45%)	0,6291

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; FLP: fluvastatina de liberación prolongada.

tratamiento con FLP, siendo significativo para el CT < 4,65 mmol/l (< 180 mg/dl): el 0 frente al 33%,  $p = 0,0000$ ; cLDL < 2,97 mmol/l (< 115 mg/dl): el 0 frente al 57%,  $p = 0,0000$ , y cHDL > 1,19 mmol/l (> 46 mg/dl): el 50 frente al 58%,  $p = 0,002$ .

## Discusión

Las guías de la EDPG recomiendan una reducción del cLDL < 2,97 mmol/l (< 115 mg/dl) en los pacientes con alto riesgo cardiovascular, donde se incluye a los pacientes diabéticos, para evitar la aparición de complicaciones macrovasculares<sup>14</sup>. A pesar de que el objetivo fundamental del tratamiento en estos pacientes es la reducción del cLDL, otros parámetros lipídicos son también importantes, y en pacientes de alto riesgo con diabetes e hipertensión se asocian con frecuencia anormalidades de los valores de TG y cHDL. Un menor porcentaje de pacientes con cardiopatía isquémica previa alcanza los objetivos de cHDL > 1,19 mmol/l (> 46 mg/dl), en comparación con los que no habían tenido un episodio coronario previo<sup>17</sup>, y se ha demostrado que el incremento de los valores de cHDL se traduce en una reducción de episodios cardiovasculares en pacientes con DM2<sup>18</sup>. Además, diversos estudios<sup>15,16</sup> han demostrado que la mayoría de los pacientes diabéticos con o sin enfermedad coronaria previa y en tratamiento con estatinas no alcanzan los objetivos del cLDL<sup>15-17</sup>. Aunque la fluvastatina se ha considerado una estatina poco potente, el mecanismo de acción de la FLP, estatina de absorción más lenta, hace que sus valores plasmáticos sean más estables durante su tiempo de acción, lo que produce una mayor inhibición de la síntesis de colesterol durante las 24 h<sup>19,20</sup>, y podría ayudar a los sujetos diabéticos a alcanzar los objetivos no solamente de cLDL, sino también del cHDL; ya que ha demostrado en estudios aleatorizados, controlados con placebo, un incremento superior en los valores de cHDL que los producidos por otras estatinas<sup>22,23</sup>.

A pesar de ser un estudio observacional y abierto, realizado en condiciones de práctica clínica habitual, y de tener sus limitaciones, como no tener un grupo control, sus resultados demuestran que en pacientes con DM2 y dislipemia la sustitución de las dosis máximas de estatinas de liberación inmediata que tomaban por una dosis de 80 mg/día de FLP produjo una mejoría significativa de los LS y consiguió que un mayor número de pacientes alcanzaran los objetivos de buen control para éstos. Los resultados observados no están influidos por otros factores, como la mejoría en el control glucémico o la intervención en el estilo de vida, ya que tanto los valores de HbA<sub>1c</sub> como el IMC al final del

estudio no disminuyeron significativamente, sino que se incrementaron en el caso de la HbA<sub>1c</sub>. Nuestros resultados en la práctica clínica diaria coinciden con un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo realizado por Arampatzis et al<sup>24</sup> en pacientes con DM2 y cardiopatía coronaria previa sometidos a una intervención coronaria percutánea (subestudio del estudio LIPS).

En el presente estudio, con la FLP se consiguió una reducción adicional del cLDL del 22,22% en comparación con el tratamiento previo de dosis máximas de otras estatinas de liberación inmediata. No obstante, este efecto se consiguió utilizando una dosis doble de FLP con respecto a lovastatina, pravastatina y simvastatina, e igual que las dosis de la estatina más potente, atorvastatina, aunque el número de pacientes tratados con dosis máximas de esta estatina que no habían alcanzado los objetivos de cLDL < 2,97 mmol/l (< 115 mg/dl) fue solamente del 2%. Reducciones similares del cLDL se han observado en otros estudios aleatorizados, controlados con placebo, en los que se estudiaba el efecto sobre el cLDL de la FLP en comparación con placebo, tanto en pacientes con DM2 que presentaban dislipemia<sup>25,26</sup> (-25,5 y -29%, respectivamente), enfermedad coronaria previa<sup>24</sup> (-29%) e hiperlipemia mixta y enfermedad coronaria previa<sup>27</sup> (-25%), como en no diabéticos con enfermedad coronaria previa sometidos a intervención coronaria percutánea<sup>28</sup> (-27%).

Esta reducción del cLDL alcanzada con la FLP consiguió que el 57% de nuestros pacientes que no había logrado los objetivos del cLDL < 2,97 mmol/l (< 115 mg/dl), según los criterios de la EDPG, a pesar de estar en tratamiento con dosis máximas de otras estatinas de liberación inmediata, alcanzara dichos objetivos. Estos resultados conseguidos en la práctica médica habitual coinciden también con estudios aleatorizados. En un metaanálisis realizado por Ballantyne et al<sup>21</sup>, sobre 3 trabajos, en los que se comparaba el efecto sobre los lípidos plasmáticos entre la FLP y la fluvastatina de liberación inmediata en pacientes con hipercolesterolemia, se observó que al cabo de las 24 semanas el 95% de los pacientes con menos de 2 factores de riesgo y el 85% con más de 2 factores de riesgo tratados con la FLP alcanzaban los objetivos de buen control para el cLDL, según el NCEP-ATPIII, por lo que el mecanismo de liberación prolongada de la FLP, con una absorción más lenta y una mayor inhibición de la síntesis de colesterol durante las 24 h<sup>19,20</sup>, podría ser la causa de estos efectos.

En este trabajo hemos observado también una mejoría favorable en el resto de parámetros lipídi-

cos tras la administración de la FLP, sobre todo un incremento adicional del cHDL del 8,26% respecto a las dosis máximas previas de estatinas de liberación inmediata. Estos resultados coinciden con un estudio prospectivo y aleatorizado, en el que se comparaban los efectos de la FLP y la atorvastatina en el cHDL en pacientes con DM2 y valores bajos de cHDL. La FLP consiguió incrementar los valores de cHDL un 10% más que la atorvastatina (el 12 frente al 2%)<sup>29</sup>. El incremento del cHDL producido por la FLP está en relación con los valores de TG. En el metaanálisis de Ballantyne et al<sup>21</sup>, los incrementos adicionales del cHDL producidos por la FLP, en comparación con la fluvastatina de liberación inmediata, van del 6,6% en el grupo de pacientes con valores de TG < 2,26 mmol/l (< 200 mg/dl) al 12,1% en el grupo con TG de 2,26-3,38 mmol/l (200-299 mg/dl) y el 21,1% en los pacientes con TG basales > 3,39 mmol/l (> 300 mg/dl). Estos resultados son similares a los encontrados en nuestro estudio, ya que los pacientes de la población estudiada presentaban unos TG basales medios de entre 2,26 y 3,38 mmol/l (200 y 299 mg/dl), y el incremento del cHDL fue de un 8,26% más que las dosis máximas de estatinas previas. Teniendo en cuenta que los incrementos máximos de cHDL conseguidos en otros estudios con altas dosis de estatinas de liberación inmediata, como la simvastatina<sup>22,23,30</sup>, la pravastatina<sup>30</sup> y la atorvastatina<sup>22,23,30</sup>, van del 4,8% para la atorvastatina al 9,6% para la simvastatina, es de suponer que en nuestro trabajo el cambio de las dosis máximas de estatinas de liberación inmediata por la FLP supuso un incremento del cHDL entre el 13 y el 18%, aproximadamente. En el presente estudio no hemos encontrado diferencias significativas en la reducción de los valores de TG producidas por la FLP en comparación con dosis máximas de otras estatinas de liberación inmediata, siendo las reducciones similares a éstas. La mayoría de trabajos aleatorizados realizados con FLP en los que se han observado reducciones significativas de los niveles de TG van del 14,7% con respecto al placebo<sup>24</sup>, al 17% con respecto a la basal<sup>27</sup>, y pueden llegar al 31% respecto a la fluvastatina de liberación inmediata cuando los valores de TG son superiores a 3,39 mmol/l (300 mg/dl)<sup>21</sup>. Están en marcha estudios de más larga duración para ver si se mantienen los efectos conseguidos a largo plazo y si se observan reducciones más importantes sobre los TG.

En el presente estudio, realizado en condiciones de práctica clínica habitual, la sustitución de dosis máximas de estatinas de liberación inmediata por la FLP en pacientes con DM2 y un cLDL > 2,97 mmol/l

(> 115 mg/dl), fuera de los objetivos de buen control según la EDPG, produjo cambios en el cLDL y el cHDL similares a los observados en los estudios aleatorizados, controlados con placebo. Además, la FLP consiguió los objetivos de buen control para el cLDL en más de la mitad de los pacientes con DM2 y dislipemia de la población estudiada, que no lo habían conseguido con dosis máximas de estatinas de liberación inmediata. Estos efectos, probablemente mediados a través de su mecanismo de liberación prolongada, unido al incremento del cHDL y a la disminución del CT observados en la población estudiada, ponen de manifiesto la importancia de la FLP como una nueva estrategia de tratamiento en los pacientes con DM2 y dislipemia, a los que proporciona una magnífica mejoría de los parámetros lipídicos.

## Bibliografía

1. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease: the Framingham study. *JAMA*. 1979;241:2035-58.
2. The World Health Organisation Multinational Study of Vascular Disease in Diabetics. Diabetes Drafting Group. Prevalence of small vessel and large vessel disease in diabetic patients from 14 centres. *Diabetologia*. 1985;28 Suppl 1:615-40.
3. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D, for the Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care*. 1993;16:434-44.
4. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998;339:229-34.
5. Lotufo PA, Gaziano JM, Chae CU, Ajani UA, Moreno-John G, Buring JE, et al. Diabetes and all-cause and coronary heart disease mortality among US male physicians. *Arch Intern Med*. 2001;161:242-7.
6. Evans JM, Wang J, Morris AD. Comparison of cardiovascular risk between patients with type 2 diabetes mellitus and those who had had a myocardial infarction: cross sectional and cohort studies. *BMJ*. 2002;324:939-42.
7. Turner RC, Millns H, Neil HA, Stratton IM, Manley SE, Matthews DR, et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23). *BMJ*. 1998;316:823-8.
8. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, et al, for the CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomized placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;364:685-96.
9. Haffner SM, Alexander CM, Cook TJ, Boccuzzi SJ, Musliner TA, Pedersen TR, et al. Reduced coronary events in simvastatin-treated patients with coronary heart disease and diabetes or impaired fasting glucose levels: subgroup analyses in the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Arch Intern Med*. 1999;159:2661-7.
10. Grundy SM, Cleeman JJ, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunnigake DB, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation*. 2004;110:227-39.
11. American Diabetes Association. Standards in Medical Care in Diabetes 2007. *Diabetes Care*. 2007;30 Suppl 1:S4-41.
12. Brotons C, Royo-Bordonada MA, Álvarez-Sala L, Armario P, Artigao R, Conte P, et al. Spanish adaptation of the European Guideli-

- nes on Cardiovascular Disease Prevention. *Rev Esp Salud Pública*. 2004;78:435-8.
13. Grupo de Trabajo de Dislipemias de la SEMFYC. Recomendaciones SEMFYC Dislipemia. 2.<sup>a</sup> ed. Barcelona: SEMFYC Ediciones; 2004.
14. European Diabetes Policy Group. A desktop guide to Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med*. 1999;16:716-30.
15. Arteagoitia JM, Larrañaga MI, Rodríguez JC, Fernández I, Piniés JA. Incidence, prevalence and coronary heart disease risk level in known type 2 diabetes: a sentinel practice network study in Basque Country, Spain. *Diabetología*. 2003;46:899-909.
16. Grupo Elipse. Efectividad en el control de factores de riesgo cardiovascular en diabéticos tipo 2 de la provincia de Ciudad Real. *Rev Clin Esp*. 2005;205:218-22.
17. Cañizo-Gómez FJ, Moreira-Andrés MN. Cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes. Do we follow the guidelines? *Diabetes Res Clin Pract*. 2004;65:125-33.
18. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, 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.
19. Dujovne CA, Davidson MH. Fluvastatin administration at bedtime versus with the evening meal: a multicenter comparison of bioavailability, safety, and efficacy. *Am J Med*. 1994;96 Suppl 6A:S37-40.
20. Sabia H, Prasad P, Smith HT, Stoltz RR, Rothenberg P. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of an extended-release formulation of fluvastatin administered once daily to patients with primary hypercholesterolemia. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2001;37:502-11.
21. Ballantyne CM, Pazzucconi F, Pinto X, Reckless JP, Stein E, McKenney J, et al. Efficacy and tolerability of fluvastatin extended-release delivery system: a pooled analysis. *Clinical Therapeutics*. 2001;23:177-92.
22. Crouse JR 3rd, Frohlich J, Ose L, Mercury M, Tobert JA. Effects of high doses of simvastatin and atorvastatin on high-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein A-I. *Am J Cardiol*. 1999;83:1476-7.
23. Wierzbicki AS, Lumb PJ, Chik G, Crook MA. Comparison of therapy with simvastatin 80 mg and atorvastatin 80 mg in patients with familial hypercholesterolaemia. *Int J Clin Pract*. 1999;53:609-11.
24. Arampatzis ChA, Goedhart D, Serruys PW, Saia F, Lemos PA, De Feyter P, on behalf of the LIPS Investigators Rotterdam, The Netherlands. Fluvastatin reduces the impact of diabetes on long-term outcome after coronary intervention. A Lescol Intervention Prevention Study (LIPS) substudy. *Am Heart J*. 2005;149:329-35.
25. Visseren FLJ, Bouter PK, Potter van Loon BJ, Erkelens WD. Treatment of dyslipidaemia with fluvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus. Effects on lipids, mental state and fibrinolysis. *Clin Drug Invest*. 2001;21:671-8.
26. Winkler K, Abletshauser C, Hoffmann M, Friedrich I, Baumstark MW, Wieland H, et al. Effect of fluvastatin slow-release on low density lipoprotein (LDL) subfractions in patients with type 2 diabetes mellitus: baselin LDL profile determines specific mode of action. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:5485-90.
27. Derosa G, Cicero AEG, Bertone G, Piccinni MN, Ciccarelli L, Roggeri DP. Comparison of fluvastatin + fenofibrate combination therapy and fluvastatin monotherapy in the treatment of combined hyperlipidemia, type 2 diabetes mellitus, and coronary heart disease: a 12 month, randomized, double-blind, controlled trial. *Clin Therapeutics*. 2004;26:1599-607.
28. Serruys PWJC, De Feyter P, Macaya C, Kokott N, Puel J, Vrolix M, et al., for the Lescol Intervention Prevention Study (LIPS) Investigators. Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention. *JAMA*. 2002;287:3215-22.
29. Bevilacqua M, Guazzini B, Righini V, Barrella M, Toscano R, Chebat E. Metabolic effects of fluvastatin extended release 80 mg and atorvastatin 20 mg in patients with type 2 diabetes mellitus and low serum high-density lipoprotein cholesterol levels: a 4-month, prospective, open-label, randomized, blinded-end point (probe) trial. *Curr Ther Res*. 2004;65:330-44.
30. Jones P, Kafonek S, Laurora I, Hunninghake D. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (The CURVES study). *Am J Cardiol*. 1998;81:582-7.