



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA  
DE AGUASCALIENTES

CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

**TESIS**

SWITCH -Statin-switch WITHOUT Cardiovascular Hazard

PRESENTA

**Rubria Eloísa Ramírez Báez**

PARA OBTENER EL GRADO DE MAESTRA EN INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA

TUTOR

Dr. Enrique C. Morales Villegas

COMITÉ TUTORIAL

Dr. Javier Góngora Ortega

Dr. Israel Gutiérrez Mendoza

**Aguascalientes, Ags., 05 de JUNIO de 2014**



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE AGUASCALIENTES

Dr. Raúl Franco Díaz de León  
DECANO DEL CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD  
PRESENTE

Por medio de la presente como Tutor designado del estudiante **RUBRIA ELOISA RAMIREZ BAEZ** con ID número 16119 quien realizó el trabajo de tesis titulado: **SWITCH - STATIN-SWITCH WITHOUT CARDIOVASCULAR HAZARD** y con fundamento en el Artículo 175, Apartado II del Reglamento General de Docencia, me permito emitir el **VOTO APROBATORIO**, para que ella pueda proceder a imprimirlo y así como continuar con el procedimiento administrativo para la obtención del grado.

Pongo lo anterior a su digna consideración y sin otro particular por el momento, me permito enviarle un cordial saludo.

ATENTAMENTE  
"Se Lumen Proferre"

Aguascalientes, Ags. A 30 de mayo de 2014.

Dr. Enrique C. Morales Villegas.

Tutor de Tesis

  
Mtro. Javier Góngora Ortega.  
Mtro. Israel Gutiérrez Mendoza.

Comité tutorial

- c.c.p.- Interesado
- c.c.p.- Secretaría de Investigación y Posgrado
- c.c.p.- Jefatura del Depto. De Medicina.
- c.c.p.- Consejero Académico.
- c.c.p.- Minuta Secretario Técnico



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA  
DE AGUASCALIENTES

RUBRIA ELOÍSA RAMÍREZ BÁEZ  
MAESTRÍA EN INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA  
P R E S E N T E

Por medio de la presente se le informa que en cumplimiento de lo establecido en el Reglamento General de Docencia en el Capítulo XVI y una vez que ha cumplido con los siguientes requisitos; a) Participación como ponente en un congreso, b) Asistente a dos congresos de su área de formación, c) La aceptación o publicación de un artículo. d) Su trabajo de tesis, titulado:

**"SWITCH-STATIN-SWITCH WITHOUT CARDIOVASCULAR HAZARD"**

Los requisitos para su titulación han sido revisados y aprobados por su tutor y el consejo académico, se autoriza continuar con los trámites para obtener el grado de **Maestría en Investigación Biomédica**.

Sin otro particular por el momento me despido enviando a usted un cordial saludo

ATENTAMENTE  
"SE LUMEN PROFERRE"  
Aguascalientes, Ags., 4 de Junio del 2014.

DR. RAÚL FRANCO DÍAZ DE LEÓN  
DECANO DEL CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD

ccp. C.P. Ma. Esther Rangel Jiménez / Jefe de Departamento de Control Escolar.  
ccp. Mtra. Guadalupe Valdés Reyes / Jefa de Departamento de Apoyo al Posgrado.  
ccp. Archivo.

## AGRADECIMIENTOS

Agradezco a mi director, maestro y tutor *Dr. Enrique C. Morales Villegas*, por la confianza y las facilidades para concluir mis estudios, y enseñarme el amor a la investigación y enseñanza como única forma de trascender.

A nuestro coordinador de maestría *Dr. Alejandro Rosas Cabral* por su paciencia y enseñanzas.

A mis compañeros *Ma. Esther, Jesús, Roberto, Aristóteles, Mario, Samuel, Rocío y Marysol* que me permitieron entrar en su vida y me acompañaron en esta aventura que significó la maestría.

A mis padres *Ma. Engracia y Ramón* mis valores morales y superación se las debo a ustedes, gracias a su apoyo y consejos he llegado a realizar una más de mis metas lo cual constituye la herencia más valiosa que pudiera recibir, los amo.

A mis hermanos *Ramón y René* cómplices de tantas vivencias, son mi base y pilar.

A mis suegros *Refugio y Socorro* gracias por su amor y por recibirme como a una hija.

## DEDICATORIA

A mí siempre y mi todo... Vital.

*"Porque son tus brazos al lugar perfecto a donde pertenezco  
Porque si te tengo, tengo todo. En ti tengo todo... por eso te amo"*



## ÍNDICE GENERAL

|   |    |
|---|----|
| ÍNDICE GENERAL .....                          | 1  |
| ÍNDICE DE TABLAS .....                        | 2  |
| ÍNDICE DE GRAFICAS .....                      | 2  |
| RESUMEN .....                                 | 4  |
| ABSTRACT .....                                | 5  |
| INTRODUCCIÓN .....                            | 6  |
| CAPITULO I.- MARCO TEÓRICO .....              | 9  |
| CAPITULO II.- MARCO CONCEPTUAL .....          | 22 |
| CAPITULO III.- JUSTIFICACIÓN .....            | 24 |
| CAPITULO IV.-PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA ..... | 26 |
| CAPITULO V.-PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN .....   | 27 |
| CAPITULO VI.-OBJETIVOS E HIPÓTESIS.....       | 28 |
| CAPÍTULO VII.- METODOLOGÍA.....               | 30 |
| CAPÍTULO VIII.- CRONOGRAMA .....              | 36 |
| CAPÍTULO IX.- RESULTADOS .....                | 37 |
| DISCUSIÓN DE RESULTADOS .....                 | 42 |
| CONCLUSIONES .....                            | 43 |
| GLOSARIO.....                                 | 44 |
| BIBLIOGRAFÍA .....                            | 46 |
| ANEXOS.....                                   | 48 |

**ÍNDICE DE TABLAS**

Tabla I.I.- Metas para colesterol LDL, no HDL y apo-B100 de acuerdo a las guías Americanas vs Europeas. ....12

Tabla I.II.- de Dosis equipotentes entre Rosuvastatina, Atorvastatina y Pitavastatina, en el efecto reductor de colesterol LDL .....14

Tabla VII.I Conceptualización de las variables .....30

Tabla VII.II Conceptualización de las variables (cont). .....31

Tabla VII.III Conceptualización de las variables.....32

Tabla VII.IV Conceptualización de las variables (cont.).....33

Tabla IX.I.- Características clínicas y demográficas de los pacientes que completaron el estudio (N=47).....37

Tabla IX.II.- Distribución de variables por grupo, media y desviación estándar (DS) .....42

Tabla IX.III.- Costo promedio de 30 días de tratamiento de atorvastatina innovador y genérico en pesos mexicanos. ....42

**ÍNDICE DE GRAFICAS**

Gráfica IX.I.- Distribución de datos para la prueba t pareada de la media de colesterol total con atorvastatina innovador (CT-I) y genérico (CT-G). .....38

Gráfica IX.II.- Prueba t pareada para la media de colesterol total con atorvastatina innovador (CT-I) y genérico (CT-G). .....38

Gráfica IX.III.- Distribución de datos para la prueba t pareada de la media de triglicéridos con atorvastatina innovador (TG-I) y genérico (TG-G). .....38

Gráfica IX.IV.- Prueba t pareada para la media de triglicéridos con atorvastatina innovador (TG-I) y genérico (TG-G). .....39

Gráfica IX.V.- Distribución de datos para la prueba t pareada de la media de colesterol HDL con atorvastatina innovador (HDL-I) y genérico (HDL-G). .....39

Gráfica IX.VI.- Prueba t pareada para la media de colesterol HDL con atorvastatina innovador (HDL-I) y genérico (HDL-G). .....39

Gráfica IX.VII.- Distribución de datos para la prueba t pareada de la media de colesterol LDL con atorvastatina innovador (LDL-I) y genérico (LDL-G). .....40

Gráfica IX.VIII.- Prueba t pareada para la media de colesterol LDL con atorvastatina innovador (LDL-I) y genérico (LDL-G). .....40

Gráfica IX.IX.- Distribución de datos para la prueba t pareada de la media de colesterol no HDL con atorvastatina innovador (noHDL-I) y genérico (noHDL-G)...40

Gráfica IX.X.- Prueba t pareada para la media de colesterol no HDL con atorvastatina innovador (noHDL-I) y genérico (noHDL-G). .....41

Gráfica IX.XI.- Distribución de datos para la prueba t pareada de la media del peso con atorvastatina innovador (Peso-I) y genérico (Peso-G). .....41

Gráfica IX.XII.- Prueba t pareada para la media del peso con atorvastatina innovador (Peso-I) y genérico (Peso-G). .....41

## RESUMEN

El intercambio terapéutico o sustitución terapéutica alude al uso de drogas alternativas a aquellas que han sido prescritas específicamente. Debido a que los costos del cuidado de la salud crecen inexorablemente a nivel mundial; la atorvastatina genérica (AG) se ha desarrollado y comercializado bajo el entendimiento de que provee el mismo beneficio y seguridad, con un costo reducido en comparación con atorvastatina innovadora (AI). En este estudio se evaluó el efecto biológico de AG de marca Sandoz® sobre la cifra de colesterol LDL después de 12 semanas de administración a dosis equivalente en individuos que habían mantenido una dosis estable de AI al menos 12 semanas antes del intercambio y se determinó que la AG objeto de este estudio, es una fórmula de estatina rentable que provee flexibilidad clínica adecuada para maximizar el beneficio clínico sin una diferencia en el efecto biológico y con la evidencia que justifica la decisión de prescribirla.

*PALABRAS CLAVE* Sustitución terapéutica, estatina innovador, estatina genérico, dislipidemia, efecto biológico, bioequivalencia.

## ABSTRACT

The therapeutic substitution or therapeutic interchange refers to the use of alternatives drugs to those that have been specifically prescribed. The costs of the healthcare have grow globally; the generic atorvastatin (AG) has been developed and marketed under the understanding that provides the same benefit and security, but with small cost compared to innovator atorvastatin (AI). In this study the biological effect of AG Sandoz® on the amount of LDL cholesterol after 12 weeks of administration of equivalent doses in individuals who had maintained a stable dose of AI at least 12 weeks before the exchange was evaluated and determined that the AG, is a formula that provides an appropriate cost-effective statin with clinical flexibility to maximize the clinical benefit obtained with the same biological effect and with evidence that justifying the decision to prescribe it.

KEY WORDS Therapeutic substitution, innovator statin, generic statin, dyslipidemia, biological effect, bioequivalence.

## INTRODUCCIÓN

El presente trabajo de tesis es para recibir el grado de Maestría en Investigación Biomédica, por la Universidad Autónoma de Aguascalientes. El propósito del presente trabajo es evaluar si el uso de equivalentes terapéuticos es justificable en relación al costo-beneficio en el ejercicio médico, comparando una estatina genérica de marca contra la estatina innovadora; para maximizar los beneficios clínicos en los pacientes con un uso eficiente de los recursos, evaluando el efecto biológico de atorvastatina-genérico de marca en dosis equivalente en la cifra de colesterol LDL después de 12 semanas de administración en individuos con una dosis estable de atorvastatina-Innovador al menos los 3 meses antes del SWITCH; se realizó en pacientes que acudieron a control regular al Centro de Investigación Cardiometabólica de Aguascalientes S.A. de C.V. (CIC) durante el periodo de marzo del 2012 a marzo del 2013.

El intercambio terapéutico o sustitución terapéutica, ha sido definido, como el uso de drogas alternativas a aquellas que han sido prescritas específicamente. Estas drogas alternativas, pueden ser drogas genéricas o drogas que son similares, pero no idénticas. Esas drogas pueden ser químicamente diferentes y con diferentes propiedades farmacocinéticas, pero que se cree tienen un efecto terapéutico similar. El problema que conllevan es económico. Debido a que los costos del cuidado de la salud crecen inexorablemente y los límites de protección de patente son excedidos, eludidos o ignorados a nivel mundial, las drogas genéricas se han desarrollado y comercializado bajo el entendimiento de que proveen el mismo beneficio y seguridad, pero con un costo reducido. Estos problemas se centran en los conceptos de intercambio terapéutico y sustitución terapéutica y son el foco de la política de salud. (Holmes DR., Circulation 2011)

Cuando la Food and Drug Administration (FDA) aprueba un medicamento genérico, se concluye y ratifica que el genérico es un equivalente terapéutico a su correspondiente producto innovador de referencia. El producto genérico,

puede entonces ser sustituido en lugar del producto innovador de referencia o de marca, con la expectativa de que el genérico producirá una respuesta clínica idéntica con un perfil de seguridad similar. La FDA clasifica los productos como equivalentes terapéuticos, cuando son aprobados como seguros y eficaces; cuando son equivalentes terapéuticos, son bioequivalentes y son manufacturados en cumplimiento con la actual regulación de Buenas Prácticas de Manufactura. (Orange Book, 2011)

Los medicamentos son considerados equivalentes farmacéuticos, si contienen cantidades idénticas del mismo ingrediente activo, en la misma formulación y vía de administración, así como también cumplen con el compendio o estándares de aplicación de fuerza, calidad, pureza e identidad. Sin embargo, los medicamentos genéricos pueden diferir del innovador en forma, mecanismo de liberación, configuración, vida en el aparador y tiempo de expiración. La FDA define bioequivalencia como la ausencia de una diferencia significativa en la tasa y extensión en que el ingrediente activo o la fracción activa en equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas estén disponibles en el sitio de acción de la droga (o biodisponibilidad), cuando se administran en la misma dosis molar bajo similares condiciones en un estudio diseñado de manera apropiada. (Orange Book, 2011) en otras palabras, si el innovador y el genérico son bioequivalentes, entonces tendrán perfiles sanguíneos equivalentes de concentración-tiempo. (Davitt BM, Ann Pharmacother. 2009)

En el cambiante mercado de las estatinas y en las múltiples fórmulas existentes en el mercado, es importante para los encargados de la administración y el manejo de la atención médica, realizar planes para identificar y utilizar la más rentable de las opciones entre las estatinas genéricas y de marca actuales. Una fórmula de estatina óptima debe proveer flexibilidad clínica adecuada para maximizar el beneficio clínico a los pacientes, con el uso eficiente de los recursos sanitarios.

Los resultados del presente estudio pretenden identificar la opción más rentable de las estatinas para poder utilizarla de primera línea en la práctica diaria, con la suficiente evidencia que justifique esta decisión.



## CAPITULO I.- MARCO TEÓRICO

Un nivel incrementado en el plasma de colesterol LDL, es el factor de riesgo mayor número uno, para desarrollar aterosclerosis coronaria y eventos vasculares cerebrales. Las drogas que disminuyen los niveles de lípidos, han demostrado en múltiples estudios ser efectivas en la prevención de enfermedades cardiovasculares aterosclerosas. En particular las estatinas, que son inhibidores competitivos de la reductasa de HMGC<sub>o</sub>A (Hidroxil-Metil-Glutaril-CoA), drogas de elección para tratar la hipercolesterolemia. Estas moléculas pueden ser naturales o sintéticas, hidro o lipofilicas. De las 4 estatinas en el mercado actual, la pravastatina y la rosuvastatina son hidrofílicas y la simvastatina y la atorvastatina son lipofílicas. (Morales Villegas. Atlas de estatinas, aterotrombosis y pleiotropismo, Ed. 2008).

La inhibición de dicha enzima, bloquea el paso metabólico de HMGC<sub>o</sub>A hacia mevalonato, el cual es un proceso obligado para la síntesis de colesterol e isoprenoides (FPP y GPP). Actúan al ejercer un “engaño farmacológico”, especialmente al hepatocito. Al reducir la síntesis de colesterol, se reduce la concentración de colesterol en la membrana celular y ésta es la señal para que el hepatocito active su maquinaria transcripcional para la síntesis de la proteína conocida como receptor para LDL (r-LDL). Paralelamente se inhibe la transcripción para la síntesis de la proteína PSK9, proteína encargada de proteolizar al r-LDL. Lo anterior determina un incremento en la expresión y en la función del r-LDL, con el resultante incremento en la captación, el catabolismo y la eliminación de c-LDL por el hígado y con ello, la reducción de la concentración plasmática de dicha lipoproteína (Morales Villegas. Atlas de riesgo cardio metabólico total, Ed. 2009).

Además de los efectos hipolipemiantes, los efectos pleiotropicos de las estatinas como las propiedades antiinflamatorias y antitromboticas, han demostrado ejercer un mejoramiento de la función endotelial de los pacientes con

hipercolesterolemia. Se ha reportado ampliamente que las estatinas reducen los eventos cardiovasculares en prevención primaria y secundaria en la enfermedad vascular aterosclerosa. Sin embargo el incremento en la prescripción de estatinas, se relaciona a un incremento en las cargas económicas sociales e individuales, lo que ha obstaculizado y en algunos casos imposibilitado el adecuado cumplimiento de tratamientos especialmente en los países en desarrollo (Sang-Hyun Kim; Myung-Ki Seo, et al. Clinical Therapeutics/Volume 35, Number 1, 2013).

En México de acuerdo al reporte ENSANUT 2006, 62.9% de los hombres y 83.8% de la mujeres >20 años de edad, cumplen con el criterio de la IDF- International Diabetes Federation- de obesidad visceral o central, con perímetro abdominal  $\geq 90$  cm y  $\geq 80$ cm en hombres y mujeres respectivamente. La prevalencia de obesidad central en adultos es solo el continuo del mismo fenómeno en la infancia y adolescencia. Así la obesidad central en el 74.2% de la población mexicana adulta representa el sustrato más frecuente para el desarrollo de resistencia a la insulina y sus manifestaciones hemodinámicas de disfunción endotelial e hipertensión arterial y las metabólicas con dislipidemia y disglucemia, procesos interactuantes conocidos como factores de riesgo cardiovascular mayores, ya que ocasionan daño endotelio-vascular, enfermedad cardiovascular, invalidez y muerte.

El diagnóstico médico previo de colesterol alto en la ENSANUT 2006 (muestra de 4040 individuos entre 20 y 69 años) fue referido por 8.5% de los adultos, en mayor proporción por las mujeres (9.3%) que por los hombres (7.6%). El hallazgo de niveles por arriba de los 200  $\mu\text{g}/\text{dl}$  (tras un ayuno de 9 a 12hrs) durante la ENSANUT 2006 lo presentaron, adicionalmente, 18% de los adultos; las concentraciones medias de los lípidos sanguíneos fueron colesterol total 198.5mg/dl, triglicéridos 139.6mg/dl, colesterol HDL 39mg/dl, colesterol no HDL 159.5mg/dl, y colesterol LDL 131.5mg/dl. En este caso también las mujeres presentaron mayor prevalencia (19.5%) que los hombres (15.1%). Así, la prevalencia general de

hipercolesterolemia es de 26.5%, con 28.8% correspondiente a mujeres y 22.7% a hombres. Las entidades con prevalencias de hipercolesterolemia mayores a 30% fueron: Tamaulipas, Chihuahua, Baja California, Quintana Roo, Baja California Sur, Jalisco y Sinaloa. Y para el estado de Aguascalientes entre 37.9 y 39.9%. (ENSANUT 2006)

De la muestra referida 1534 individuos tenía sobrepeso y 1240 obesidad; las anomalías en los lípidos no difirieron entre ambos grupos, siendo la prevalencia de hipertrigliceridemia, hipoalfalipoproteinemia y dislipidemia mixta, significativamente mayor en los individuos con sobrepeso u obesidad en comparación a individuos con IMC <25kg/m<sup>2</sup>. Lo anterior indica que en México la dislipidemia aparece aún con bajos índices de adiposidad, muy probablemente por una susceptibilidad genética propia de nuestra etnia, en la cual se han reportado una serie de genotipos precipitadores de dichos trastornos metabólicos.

Se estima que en México, 20.5 millones de individuos tienen hipoalfalipoproteinemia, 14.8 millones hipercolesterolemia, 10.6 millones hipertrigliceridemia y 6.1 millones dislipidemia mixta; la gran mayoría de ellos >90% sin diagnóstico ni tratamiento, realmente ello constituye un gran reto epidemiológico cuya consecuencia es la epidemia de enfermedades cardiovasculares. En el año 2010 el INEGI en su reporte de mortalidad 2009 informó 78 mil muertes asociadas a Diabetes Mellitus y 111 mil muertes asociadas a enfermedades cardiovasculares; en total 189 mil fallecimientos secundarios al binomio Diabetes Mellitus- enfermedades cardiovasculares, es decir una muerte en promedio cada 2.5 minutos. (Morales Villegas, Cardio-lipidología. Ed 2012).

En la ENSANUT 2012, no se realizaron pruebas de determinación de colesterol, solo se cuestionó a la población respecto a haberse realizado la prueba y el 49.9% de la población afirmó haberse realizado alguna vez la prueba, 52.7% en mujeres y 46.9% en hombres. Del total de la población, 37.0% afirmó tener un resultado de

colesterol normal y 13% un resultado elevado. El informe de un resultado normal de colesterol fluctuó entre 27.8 y 46.8% en los grupos de 20 a 29 años y de 80 años o más, respectivamente. En el caso de un resultado de colesterol elevado, el intervalo fue de 3.6 a 24.7% en los grupos de 20 a 29 años y de 60 a 69 años de edad, respectivamente. Resultados similares se observaron por sexo, donde 38.6% de las mujeres tuvieron un resultado de colesterol normal y 14.1% un resultado elevado. Respecto de los hombres, 35.1% tuvieron un resultado de colesterol normal y 11.7% un resultado elevado. De los individuos que informaron haber recibido resultados con valores elevados de colesterol, 69.8% reportó haber recibido tratamiento farmacológico. (ENSANUT 2012).

La meta primaria de control es el colesterol LDL, existe un consenso universal en las tres guías del manejo de lípidos, las guías aún vigentes del panel de tratamiento del adulto número III (ATP III modificado), las guías conjuntas EAS-ESC 2011 y las guías ACCF-AHA 2011 (Tabla I.I)

**Tabla I.I.- Metas para colesterol LDL, no HDL y apo-B100 de acuerdo a las guías Americanas vs Europeas.**

| <b>ATP-III<br/>ACCF-AHA</b>   | <b>Riesgo &lt;10%</b>    | <b>Riesgo<br/>10-20%</b> | <b>Riesgo<br/>&gt;20%</b> | <b>Riesgo<br/>muy alto</b> |
|-------------------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------------|----------------------------|
| Meta 1: LDL                   | <160mg/dl                | <130mg/dl                | <100mg/dl                 | <70mg/dl                   |
| Meta 2: no HDL                | <190mg/dl                | >160mg/dl                | <130mg/dl                 | <100mg/dl                  |
| <b>ESC-EAS<br/>Risk-SCORE</b> | <b>Riesgo<br/>&lt;1%</b> | <b>Riesgo<br/>1-5%</b>   | <b>Riesgo<br/>5-10%</b>   | <b>Riesgo<br/>&gt;10%</b>  |
| Meta 1: LDL                   | NA                       | <115mg/dl                | <100mg/dl                 | <70mg/dl                   |
| Meta 1: Apo-B100              | NA                       | NA                       | <100mg/dl                 | <80mg/dl                   |
| Meta 2: No HDL                | NA                       | <145mg/dl                | <130mg/dl                 | <100mg/dl                  |

FUENTE: Morales Villegas, Cardio-lipidología. Ed 2012

Para la escuela americana y la escuela europea, el nivel de colesterol no HDL es la segunda meta terapéutica en lípidos. El incremento farmacológico del nivel de HDL es hasta hoy una estrategia controversial y no existen niveles de meta

terapéutica. Si bien en bases epidemiológicas y observacionales un nivel alto y espontáneo de HDL  $\geq 40\text{mg/dl}$  en hombres y  $\geq 50\text{mg/dl}$  en mujeres lleva implícita una mejor prevalencia de enfermedad cardiovascular, la evidencia sobre el beneficio de incrementar farmacológicamente el colesterol HDL aún es inconsistente.

La primera estatina fue extraída del *Penicillium citrinum* por el Dr. Akita Endo en los años 70's. Este investigador, basado en el conocimiento sobre la síntesis de colesterol a partir de Acyl y Acetyl CoA, demostró que la compactina bloquea la síntesis de colesterol al competir con la Hidroxil Metil Glutaril CoA por el sitio catalítico de su reductasa. Ahora se sabe que todas las estatinas compiten eficientemente con la HMGC<sub>o</sub> por el sitio catalítico de la HMGC<sub>o</sub>AR y que este mecanismo inhibe el paso metabólico de HMGC<sub>o</sub>A hacia mevalonato, molécula precursora de la síntesis de colesterol, isoprenoides y otras moléculas. El descubrimiento de Akita Endo se completó y tomó sentido clínico con los estudios de Joseph Goldstein y Michael Brown; ambos investigadores descubrieron el receptor para LDL, y describieron los conceptos de endocitosis mediada por receptor, autorregulación del receptor y reciclaje del receptor.

La eficacia reductora de LDL de las estatinas está en relación directa con el número de enlaces que estas moléculas establecen con el sitio catalítico de la HMGC<sub>o</sub>AR, esta homología entre la estructura tridimensional de las estatinas y la región catalítica de la HMGC<sub>o</sub>AR, se traduce en coeficientes de 50% de inhibición de la acción de la HMGC<sub>o</sub> AR o IC<sub>50</sub> de 6.8, 12 y 15.2nM/L para pitavastatina, rosuvastatina y atorvastatina respectivamente. En la clínica, la comparación de la eficacia de las estatinas para reducir LDL debe basarse en la bioequivalencia de sus dosis. En términos generales 4mg de pitavastatina – dosis terapéutica máxima – tiene la misma eficacia que 10mg de rosuvastatina, o 20mg de atorvastatina, siendo las dosis terapéuticas máximas 40mg para rosuvastatina y 80mg para atorvastatina.

La reducción medica de LDL, está en función de la estatina y su dosis. Dosis de 10mg de atorvastatina, 5mg de rosuvastatina o 2mg de pitavastatina logran una reducción media de 37.5% en tanto que dosis de 20mg, 10mg y 4 mg producen una reducción media de 42.5%; cada duplicación de la dosis de cualquier estatina, agrega un 6-8% de reducción de LDL, y 4% de reducción media de colesterol no HDL (Tabla I.II)

**Tabla I.II.- de Dosis equipotentes entre Rosuvastatina, Atorvastatina y Pitavastatina, en el efecto reductor de colesterol LDL**

| DOSIS EN mg | ROSUVASTATINA | ATORVASTATINA | PITAVASTATINA |
|-------------|---------------|---------------|---------------|
| 05=10=02    | -38.8%        | -35.5%        | -38.5%        |
| 10=20=04    | -44.1%        | -41-4%        | -45.0%        |
| 20=40       | -49.5%        | -46.2%        | NA            |
| 40=80       | -54.7%        | -50.2%        | NA            |

FUENTE: Morales Villegas, Cardio-lipidología. Ed 2012

Este efecto de las estatinas es independiente de la hidrofiliidad por difusión facilitada por polipeptidos transportadores de aniones orgánicos u OATP o lipofiliidad por difusión directa transmembrana y permite calcular desde un inicio cual será la dosis óptima de una estatina en función del nivel basal de LDL, la meta de acuerdo al nivel de riesgo y la brecha terapéutica. (Morales Villegas. Cardio-lipidologia, Ed. 2012)

La reducción del colesterol y de biomarcadores, la citoproteccion miocárdica e incluso la ateroregresion serían hechos irrelevantes, en ausencia de una reducción de los eventos cardiovasculares. En individuos con diversos niveles de riesgo cardiovascular intermedio y alto, sin antecedente de enfermedad cardiovascular, la historia de las estatinas ha sido documentada por los meta análisis 2005 y 2010 del grupo colaborativo colesterol. En el estudio ASCOT-LLA se demostró que en población con hipertensión arterial y al menos otro factor de riesgo cardiovascular, el uso de atorvastatina a dosis de 10mg, reduce el riesgo de un primer evento cardiovascular en 36%, con una reducción media de

colesterol LDL de 35% de 133mg/dl a 87mg/dl. En el estudio CARDS en población con diabetes mellitus 2 y al menos otro factor de riesgo cardiovascular, la atorvastatina a dosis de 10mg, disminuye el riesgo de un primer evento cardiovascular en 35% con una reducción media de LDL de 31% de 118mg/dl a 78mg/dl y en forma independiente al nivel basal de LDL. El estudio JUPITER evidenció que en población de riesgo intermedio, 45% de la cohorte con síndrome metabólico, con un LDL <130mg/dl y PCR >2mg/lit, la rosuvastatina a 20mg, reduce el riesgo de un primer evento cardiovascular en 44% con una reducción media de LDL de 49% de 108mg/dl a 55mg/dl.

Los tres estudios corroboran que la reducción del riesgo en un primer evento cardiovascular, está en relación directa con la disminución de LDL y es independiente del nivel basal del mismo.

El denominado c-LDL "normal", en México 131.5mg/dl, es un concepto que debería erradicarse. Un c-LDL de 130mg/dl representa el valor promedio de c-LDL de una población metabólicamente enferma, equivalente a una cifra al menos 250% superior al nivel fisiológico de c-LDL. En contraparte el concepto de nivel fisiológico de c-LDL es un concepto poco conocido que debería difundirse. Este concepto está sustentado en evidencias de diverso orden, destacan las siguientes:

1.- Evidencias biológicas: Una cifra de 25mg/dl de c-LDL es suficiente para que las células sean dotadas del colesterol requerido para la formación de membranas y/o la síntesis de hormonas esteroideas, vitaminas liposolubles, sales biliares, etc. Este dato, ahora más vigente que nunca, fue demostrado por Joseph Goldstein y Michel Brown en el decenio de los 70s. En 1978, estos investigadores publicaron que, a una concentración de 25mg/dl de c-LDL en plasma, equivalente a 2.5mg/dl en el intersticio, las células inhiben la actividad enzimática de la HMGCoA-R. En otras palabras, a dicha concentración de c-LDL en plasma, las células bloquean la síntesis de colesterol. Esta observación fundamental implica

que, con una cifra de c-LDL de 25mg/dl, el colesterol derivado de la endocitosis de las LDL es suficiente para el metabolismo celular. Aquí también es importante mencionar que un porcentaje del colesterol empleado en el metabolismo celular, por ejemplo para la síntesis de hormonas esteroideas, es aportado por las HDL.

2.- Evidencias epidemiológicas: El ser humano recién nacido y/o adulto en ambientes nativos, así como los mamíferos inferiores no domesticados, tienen cifras de c-LDL que oscilan entre 25mg/dl y 50mg/dl. Estos datos, originalmente fueron publicados por Joseph Goldstein y Michel Brown en 1982 y han sido confirmados por diversos investigadores. Sobra mencionar que las especies referidas no desarrollan aterosclerosis, así como tampoco tienen algún trastorno derivado de cifras de c-LDL por abajo de 50mg/dl.

3.- Evidencias genéticas: Se han descrito diversas mutaciones asociadas a cifras de c-LDL < 50mg/dl. Las mutaciones autosómicas que determinan reducción en la síntesis de lipoproteínas con apoB-100 (abetalipoproteinemia e hipobetalipoproteinemia) y las que provocan reducción en la degradación del LDL-R son identificadas como trastornos asociados a cifras bajas de c-LDL y riesgo cardiovascular también bajo. Evidencia reciente derivada de los estudios de asociación genómica, han mostrado que, individuos con diversos polimorfismos determinantes de cifras bajas de LDL desde el nacimiento, tienen a lo largo de su vida, un riesgo cardiovascular significativamente menor al observado en sus contrapartes sin dichos polimorfismos. Una reducción de 1mg/dl de c-LDL a lo largo de la vida representa 1.42% de reducción de riesgo, lo cual equivale a 2.5 veces mayor protección que la lograda con la administración de estatinas en la edad adulta.

4.- Evidencias farmacológicas: Con una evidencia sin igual en la historia de la farmacología, el mecanismo de acción de las estatinas ha demostrado que al inhibir a la HMGCoA-R y reducir la síntesis de colesterol con inhibición de la lipídación de la apo-B100 y reducción en la síntesis de VLDL y activación de la

expresión del factor de transcripción con incremento de la expresión del LDL-R, es factible reducir "artificialmente" la cifra de c-LDL y en forma directamente proporcional disminuir el riesgo cardiovascular. Una reducción de 1mg de c-LDL representa 0.55% de reducción de riesgo, independiente del nivel de c-LDL y el riesgo cardiovascular basales, "menos, mejor".

Las estatinas como todo grupo farmacológico tienen efectos adversos. Se han asociado a un incremento de las enzimas hepáticas >3 veces el límite superior normal, están identificados los factores que incrementan el riesgo de este evento, especialmente dosis altas de simvastatina 80mg, bajo peso, sexo femenino, insuficiencia hepática, insuficiencia renal, hipotiroidismo e interacciones farmacológicas. La FDA recientemente sugiere realizar determinación de enzimas hepáticas antes de iniciar el tratamiento con estatinas, sin necesidad de un monitoreo rutinario posterior a menos de que surjan signos o síntomas asociados a lesión hepática; esto debido a la baja incidencia de dicho evento adverso, su transitoriedad y la asociación mínima a insuficiencia hepática grave que es similar a la incidencia en la población general.

La miopatía o elevación de creatina fosfoquinasa >10 veces el límite superior normal, asociada a síntomas tiene una incidencia de 5 por 100 000 personas por año de tratamiento y la rabdomiolisis de 1.6 por 100 000 personas por año de tratamiento, este evento adverso está asociado a ciertos polimorfismos que determinan subexpresión de los transportadores hepáticos de estatinas.

En la actualidad el mayor problema de las estatinas es la mayor incidencia de diabetes mellitus de novo en los grupos tratados con estatina, con un incremento de 9% en el riesgo relativo de diabetes mellitus de novo en los grupos de estudio tratados con estatina vs los grupos con placebo, se requiere tratar a 255 individuos para inducir un caso de diabetes mellitus de novo contra 5 individuos para evitar un evento cardiovascular mayor. Una relación de 50:1 entre el beneficio cardiovascular y el riesgo metabólico. En la historia de la terapéutica

orientada a la reducción del riesgo cardiovascular, en orden de importancia, las estrategias que tienen un mayor impacto positivo son: la reducción de LDL, la reducción de la presión arterial y con un valor controversial la reducción de la HbA1c. Por lo anterior la recomendación de los expertos es no modificar la prescripción de estatinas siempre y cuando ella se base en la evidencia científica reflejada en las Guías.

La atorvastatina innovadora de nombre comercial Lipitor®, fue la droga más vendida en el mundo del 2002 al 2009, generando una ganancia de aproximadamente 9.3 billones de dólares. La garantía de la protección de la patente fue extendida por decisión judicial hasta el 28 de diciembre 2010.

La COFEPRIS (Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios) liberó un total de 214 genéricos de octubre del 2011 hasta abril del 2013 como estrategia para el ahorro de las familias mexicanas, 10 de estos genéricos correspondieron a atorvastatina. Solo se incorporaron al catálogo de medicamentos genérico intercambiables si el medicamento contaba con un registro sanitario vigente; si respecto del medicamento innovador o producto de referencia, tenía la misma sustancia activa y forma farmacéutica, con igual concentración o potencia, utilizaba la misma vía de administración y con especificaciones farmacopeicas iguales o comparables; si cumplía con las pruebas determinadas por el Consejo de Salubridad General y la Secretaría; si se comprobaba que sus perfiles de disolución o su biodisponibilidad u otros parámetros, son equivalentes a los del medicamento innovador o producto de referencia, y que estuviera incluidos en el Cuadro Básico de Insumos para el primer nivel y en el Catálogo de Insumos para el segundo y tercer nivel. Los equivalentes farmacéuticos, son los medicamentos que contienen la misma cantidad de la misma sustancia o sustancias activas, en la misma forma farmacéutica.

Las ECV (Enfermedades Cardio Vasculares) afectan con mayor intensidad a los grupos de población de escasos recursos y las poblaciones vulnerables, por lo que su prevención y control representan un reto en la salud pública del país, debido a que constituyen un conjunto de enfermedades que resultan de estilos de vida no saludables. El tabaquismo, el consumo excesivo de bebidas alcohólicas y de sodio, además de otros determinantes como la susceptibilidad genética, el estrés psicosocial, los hábitos de alimentación inadecuados y la falta de actividad física, inciden en conjunto en la distribución, frecuencia y magnitud de estas enfermedades.

El Estudio del Corazón de Framingham, comenzó en 1948 bajo la dirección del Instituto Nacional Cardíaco, Pulmonar y Sanguíneo, conocido anteriormente como el Instituto Nacional Cardíaco, ha identificado los factores comunes o características que contribuyen a enfermedades cardiovasculares. Han seguido de cerca el desarrollo de estas enfermedades por un largo periodo a través de tres generaciones de participantes.

En el último siglo, el estudio ha producido aproximadamente 1,200 artículos en las principales revistas médicas. El concepto de "factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares" y el de "riesgo cardiovascular" se han convertido en parte integral de la terminología médica y han llevado al desarrollo de tratamientos efectivos como las estatinas y estrategias preventivas en la práctica clínica.

Según la Organización Panamericana de la Salud (OPS), durante los próximos diez años se estima que ocurrirán aproximadamente 20.7 millones de defunciones por enfermedades cardiovasculares en América, de las cuales 2.4 pueden ser atribuidas a la hipertensión arterial, componente importante del riesgo cardiovascular. En América Latina y el Caribe las ECV representan una tercera parte de todas las defunciones asociadas a enfermedades crónicas no transmisibles.

Los factores de riesgo cardiovascular son responsables de las causas más frecuentes de morbilidad y mortalidad general, tanto en el mundo como en México. Su importancia en la epidemia de ECNT (Enfermedades Crónicas No Transmisibles), incluidas las enfermedades cardiovasculares, rebasa ampliamente a las enfermedades infecciosas y parasitarias, y su velocidad de su crecimiento es cada vez mayor.

Se considera que las ECNT afectan principalmente a las personas de mayor edad, pero hoy en día sabemos que casi la mitad de las muertes por estas enfermedades se producen de manera prematura en personas de menos de 70 años y una cuarta parte de esas defunciones corresponde a personas menores de 60 años. Dentro de las ECNT, se calcula que las enfermedades cardiovasculares reducen en siete años la expectativa de vida. (Murray CJL, Lopez AD: Mortality by cause for eight regions of the world: Global burden of disease study. Lancet 1997)

Cada año mueren alrededor de 17 millones de personas en el mundo por enfermedad cardiovascular y se estima que cada cuatro segundos ocurre un evento coronario y cada cinco segundos un evento vascular cerebral. En países en desarrollo como el nuestro, el fenómeno de la transición epidemiológica y demográfica de las ECNT de la población adulta, genera un doble problema de salud pública al presentarse un rezago la atención de las enfermedades transmisibles y por otro el aumento incesante de las ECNT en las últimas décadas, lo que genera un importante descontrol en los servicios de salud. (World Health Organization. Non communicable diseases prevention and control. World Health Organization. Genova, Suiza. 2006.)

En este contexto, las ECNT son uno de los mayores retos que enfrenta actualmente el sistema mexicano de salud, debido al gran número de casos detectados, la creciente contribución en la mortalidad general, las tasas de incapacidad prematura y la complejidad y costo elevado del tratamiento. Su

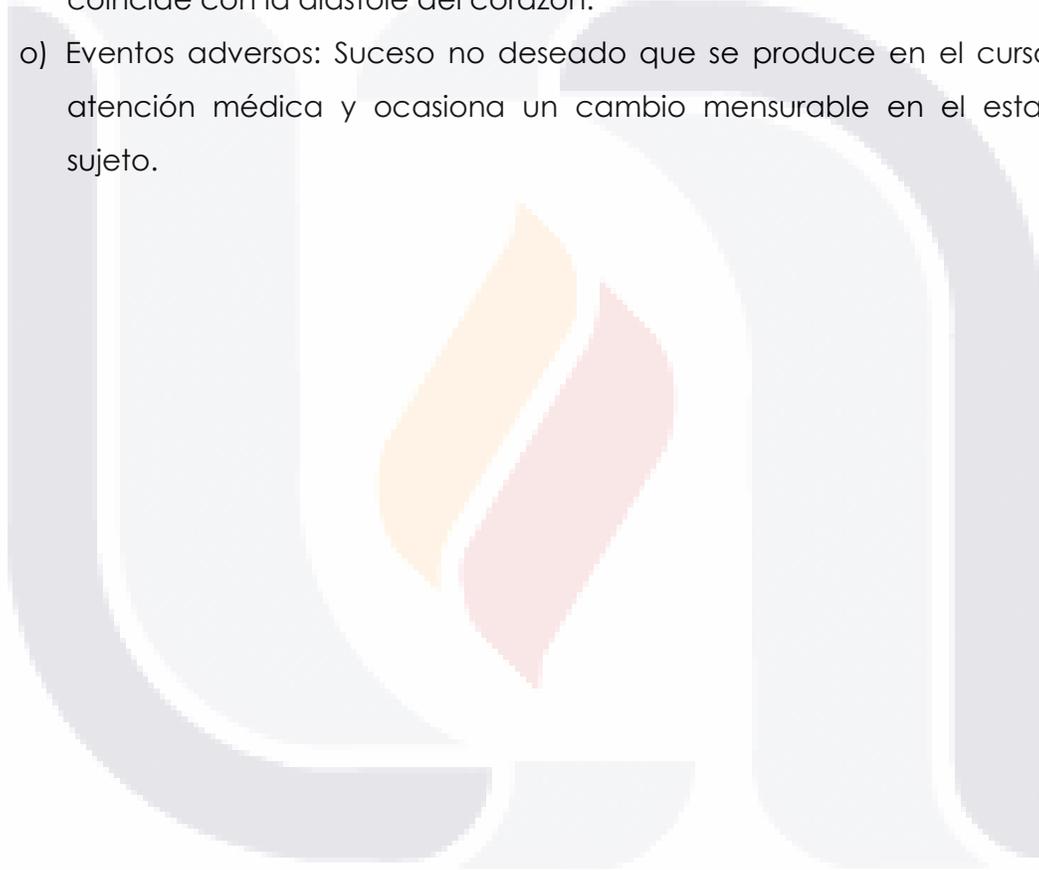
emergencia como problema de salud pública es resultado de cambios demográficos, sociales y económicos que modifican los estilos de vida de un alto porcentaje de la población. Los determinantes de la epidemia de ECNT no son transitorios; se originaron en el progreso y la necesidad de mejorar el nivel de vida, por lo mismo, deben ser una prioridad debido a las implicaciones sociales y económicas que significan para el país.



## CAPITULO II.- MARCO CONCEPTUAL

- a) Edad: Tiempo de existencia desde la fecha del nacimiento.
- b) Sexo: División del género humano en dos grupos masculino o femenino.
- c) Diabetes Mellitus tipo 2: Enfermedad metabólica crónica, caracterizada por hiperglicemia, con disturbios en el metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas, consecuencia de defectos en la secreción y/o en la acción de la insulina por insulino-resistencia.
- d) Hipertensión arterial: Enfermedad crónica caracterizada por un incremento continuo de las cifras de la presión sanguínea en las arterias.
- e) Tabaquismo: práctica de fumar o consumir tabaco que conduce a la intoxicación crónica.
- f) Dosis: Cantidad de principio activo de un medicamento, expresado en unidades de volumen o peso por unidad de toma en función de la presentación, que se administra en una vez. También es la cantidad de fármaco efectiva.
- g) Colesterol total: Alcohol esteroídico, blanco e insoluble en agua, es la suma del colesterol transportado en las partículas de LDL, HDL y otras lipoproteínas.
- h) Triglicéridos: Tipo de lípidos, formados por una molécula de glicerol, que tiene esterificados sus tres grupos hidroxílicos por tres ácidos grasos, ya sean saturados o insaturados.
- i) Colesterol HDL: Lipoproteínas de alta densidad (HDL, del inglés High density lipoprotein) son aquellas que transportan el colesterol desde los tejidos del cuerpo hasta el hígado.
- j) Colesterol LDL: Forma en la que el colesterol se transporta en la sangre unido a proteínas, formando partículas conocidas como lipoproteínas de baja densidad o LDL (del inglés Low density lipoproteins).
- k) Colesterol no HDL: Suma de las fracciones de lipoproteínas: LDL, IDL, y VLDL; incluye partículas altamente aterogénicas, es marcador de riesgo cardiovascular.

- l) Peso: Es la medida de la fuerza gravitatoria que actúa sobre un objeto y equivale a la fuerza que ejerce un cuerpo sobre un punto de apoyo, originada por la acción del campo gravitatorio.
- m) Presión arterial sistólica: Es la máxima presión que registra el sistema circulatorio, coincidiendo con la sístole del ventrículo, hace referencia al funcionamiento del corazón y al estado de los grandes vasos.
- n) Presión arterial diastólica: Es la presión mínima que registra la arteria y coincide con la diástole del corazón.
- o) Eventos adversos: Suceso no deseado que se produce en el curso de la atención médica y ocasiona un cambio mensurable en el estado del sujeto.



### CAPITULO III.- JUSTIFICACIÓN

Las enfermedades cardiovasculares son un problema de salud pública mundial. Hoy en día constituyen la primera causa de enfermedad y muerte en el mundo occidental y continuarán avanzando en los países en vías de desarrollo hasta sobrepasar a las enfermedades infecciosas. Actualmente, y de acuerdo con la Federación Mundial del Corazón, las enfermedades cardiovasculares ocupan el primer lugar de morbi-mortalidad en casi dos terceras partes de la población mundial.

Uno de los retos que enfrentan los servicios de salud es la incorporación permanente de la evidencia científica a la práctica médica, en tanto permite, entre otros aspectos, una mejor adherencia al tratamiento, tanto de carácter preventivo como de control. Estas acciones de salud son elementos importantes para una mejor prevención y control del riesgo cardiovascular. Varios de los determinantes asociados a dicho riesgo se pueden prevenir o retrasar e incluso evitar; por ello, es importante conocer los patrones de conducta y comportamientos de las personas para disminuir el riesgo en la población y mejorar su calidad de vida.

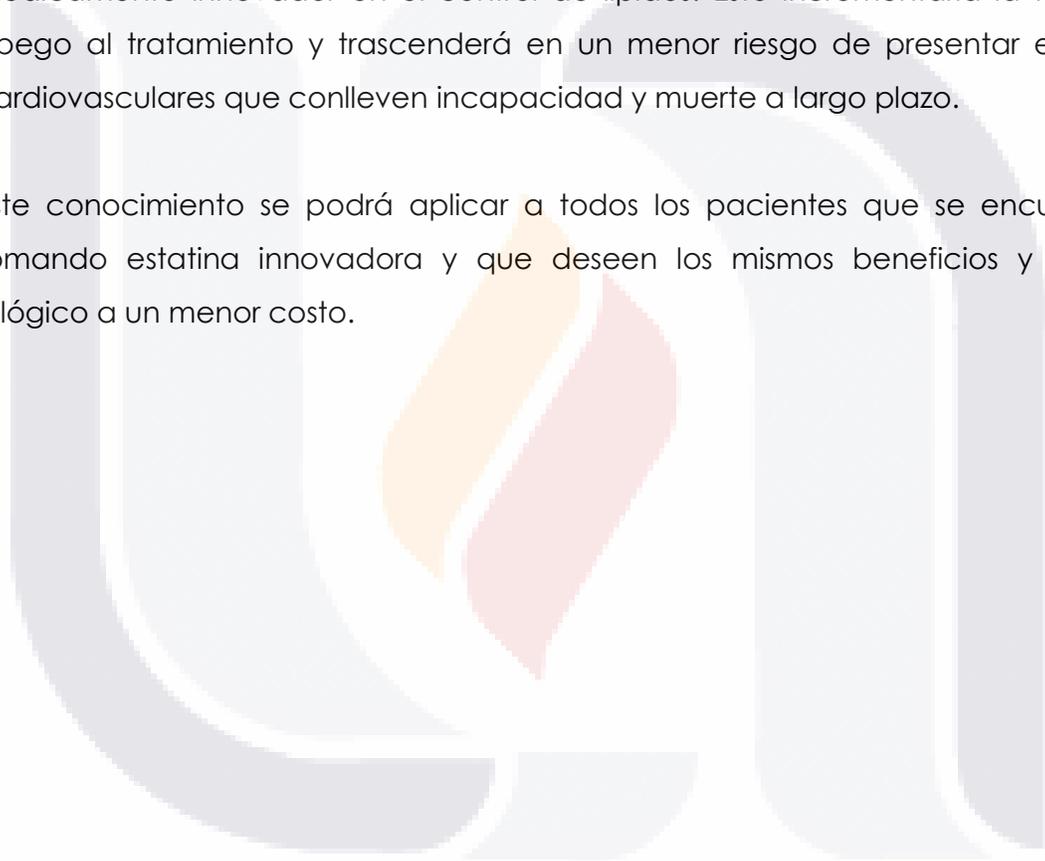
La oportunidad de encontrar nuevas alternativas que permitan enfrentar el riesgo de las epidemias silenciosas, como la obesidad, la hipertensión arterial y las dislipidemias, se ha convertido en una necesidad impostergable que requiere de su fortalecimiento e impulso en las instituciones. Es tiempo de cambiar paradigmas en cuanto a pensar que el riesgo solo se presenta en los adultos, ya que éstas afectan cada vez más a todos los grupos de la población.

Es evidente que nuestro concepto de c-LDL normal debe cambiar, el valor del c-LDL normal debería ser el más cercano al valor fisiológico entre 25mg/dl y 50mg/dl o al menos al terapéuticamente óptimo < 75mg/dl. La brecha entre el valor real de c-LDL y el valor fisiológico es directamente proporcional al riesgo de

enfermedad cardiovascular. A mayor cifra de c-LDL circulante, mayor concentración de LDL oxidado, inflamación endotelio-vascular, aterotrombogénesis y muerte cardiovascular.

Este estudio pretende beneficiar a la población del Centro de Investigación Cardiometabólica de Aguascalientes a corto y mediano plazo al determinar si un medicamento de menor costo proporciona los mismos beneficios que el medicamento innovador en el control de lípidos. Esto incrementaría la tasa de apego al tratamiento y trascenderá en un menor riesgo de presentar eventos cardiovasculares que conlleven incapacidad y muerte a largo plazo.

Este conocimiento se podrá aplicar a todos los pacientes que se encuentren tomando estatina innovadora y que deseen los mismos beneficios y efecto biológico a un menor costo.



## CAPITULO IV.-PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Desde el año 2000 en el CIC, practicamos la asistencia médica altruista con consultas especializadas, personalizadas y sin costo para la estratificación, tratamiento y control de factores de riesgo en población vulnerable y de estratos socioeconómicos medio-bajo. Creemos en el principio de compresión de la morbilidad propuesto por James Fries en 1980, "es posible extender la sobrevivencia con calidad y comprimir la enfermedad clínica del ser humano por medio de la prevención".

Por la alta prevalencia de obesidad en nuestro país y por el gran impacto aterogénico de la dislipidemia asociada a ella, es un problema de salud pública grave y común entre nuestros consultantes.

Al encontrar fármacos con igual efecto biológico a un menor costo, obtenemos una estrategia para control de factores de riesgo de nuestra población sin una actitud paternalista. Considero este estudio no financiado como una contribución vital del CIC a nuestra Sociedad al obtener la confianza en el costo/eficiencia de los medicamentos prescritos a nuestra población.

El interés científico de realizar este estudio para obtener referencias sólidas de estudios poblacionales que promuevan el uso de medicamentos genéricos de marca de calidad y así poder dar pie a nuevas investigaciones de diferentes medicamentos genéricos de marca.

## CAPITULO V.-PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe una diferencia en el efecto biológico medido a través del perfil de lípidos (colesterol LDL, colesterol HDL, colesterol total, no HDL y triglicéridos) en los individuos cuando toman atorvastatina innovadora y los mismos individuos cuando toman atorvastatina genérico de marca en dosis estables equivalentes por al menos 12 semanas?



## CAPITULO VI.-OBJETIVOS E HIPÓTESIS

### Objetivos

**-Principal o general** Evaluar el efecto biológico de atorvastatina genérico de marca en dosis equivalente, sobre la cifra de colesterol LDL después de 12 semanas de administración en individuos con dosis estable de atorvastatina innovador al menos 12 semanas antes del SWITCH.

**-Específicos o secundarios:**

-Evaluar el efecto biológico de atorvastatina genérico de marca en dosis equivalente, sobre la cifra de colesterol HDL después de 12 semanas de administración en individuos con dosis estable de atorvastatina innovador al menos 3 meses antes del SWITCH.

-Evaluar el efecto biológico de atorvastatina-genérico de marca en dosis equivalente, sobre la cifra de colesterol total después de 12 semanas de administración en individuos con dosis estable de atorvastatina innovador al menos 3 meses antes del SWITCH.

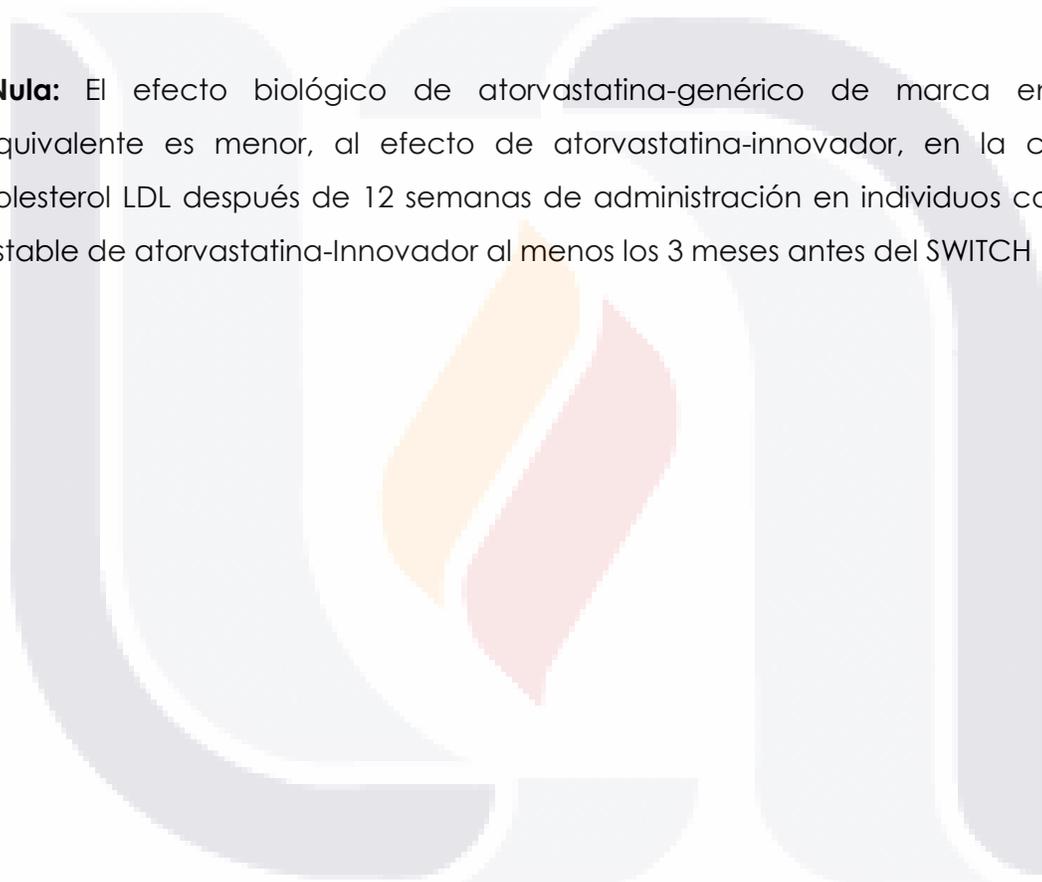
-Evaluar el efecto biológico de atorvastatina-genérico de marca en dosis equivalente, sobre la cifra de colesterol no HDL después de 12 semanas de administración en individuos con dosis estable de atorvastatina-Innovador al menos 3 meses antes del SWITCH.

-Evaluar el efecto biológico de atorvastatina-genérico de marca en dosis equivalente, sobre la cifra de triglicéridos después de 12 semanas de administración en individuos con dosis estable de atorvastatina-Innovador al menos 3 meses antes del SWITCH.

## Hipótesis

**-De investigación o de trabajo:** El efecto biológico de atorvastatina-genérico de marca en dosis equivalente es similar, al efecto de atorvastatina-innovador, en la cifra de colesterol LDL después de 12 semanas de administración en individuos con dosis estable de atorvastatina-Innovador al menos los 3 meses antes del SWITCH.

**-Nula:** El efecto biológico de atorvastatina-genérico de marca en dosis equivalente es menor, al efecto de atorvastatina-innovador, en la cifra de colesterol LDL después de 12 semanas de administración en individuos con dosis estable de atorvastatina-Innovador al menos los 3 meses antes del SWITCH



## CAPÍTULO VII.- METODOLOGÍA

a) Definición de las variables.

**Tabla VII.I Conceptualización de las variables**

| Tabla VII.I Conceptualización de las variables. |                       |  |   |  |
|---|-----------------------|--|---|--|
|   | VARIABLE              | Definición Conceptual  | Definición Operacional  | Descripción de las variables   |
|   | EDAD                  | Tiempo de existencia desde la fecha del nacimiento.  | Para propósitos de este estudio se clasifica en años cumplidos al momento de ingresar en el estudio.  | Variable cuantitativa continua expresada en años cumplidos, se transforma a variable cualitativa nominal (de $\leq 60$ y $> 60$ años). |
|   | SEXO                  | División del género humano en dos grupos masculino o femenino.   | Se agrupa en una de las dos opciones referida por el paciente masculino o femenino.   | Variable cualitativa nominal (masculino o femenino).   |
|   | DIABETES MELLITUS 2   | Enfermedad metabólica crónica, caracterizada por hiperglicemia, con disturbios en el metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas, consecuencia de defectos en la secreción y/o en la acción de la insulina por insulino-resistencia. | Se agrupa en una de las dos opciones en base a lo registrado en el expediente médico, sobre el diagnóstico previo de la enfermedad, conocida o no conocida. | Variable cualitativa nominal (conocida o no conocida).   |
|   | HIPERTENSION ARTERIAL | Enfermedad crónica caracterizada por un incremento continuo de las cifras de la presión sanguínea en las arterias.   | Se agrupa en una de las dos opciones en base a lo registrado en el expediente médico, sobre el diagnóstico previo de la enfermedad, conocida o no conocida. | Variable cualitativa nominal (conocida o no conocida).   |

**Tabla VII.II Conceptualización de las variables (cont).**

| Tabla VII.II Conceptualización de las variables (cont). |   |   |  |
|---|---|---|--|
| VARIABLE  | Definición Conceptual   | Definición Operacional  | Descripción de las variables                           |
| TABAQUISMO  | Practica de fumar o consumir tabaco, que conduce a la intoxicación crónica.   | Se divide en dos grupos, tabaquismo positivo si la persona ha fumado $\geq 1$ cigarrillo en el último mes previo a la evaluación, y tabaquismo negativo si la persona no ha fumado cigarrillos en el último mes previo a la evaluación. | Variable cualitativa nominal (si fuma o no fuma).      |
| DOSIS   | Cantidad de principio activo de un medicamento, expresado en unidades de volumen o peso por unidad de toma en función de la presentación, que se administra en una vez. También es la cantidad de fármaco efectiva. | Se divide en seis grupos, 5, 10, 20, 40 y 80mg tomados vía oral diariamente sin modificar el gramaje por al menos 12 semanas  | Variable cuantitativa discreta (5, 10, 20, 40 y 80mg). |
| COLESTEROL TOTAL  | Alcohol esteroídico, blanco e insoluble en agua, es la suma del colesterol transportado en las partículas de LDL, HDL y otras lipoproteínas.  | Medido en slides VITROS CHOL se determina cuantitativamente la concentración de colesterol en suero, por ensayo colorimétrico.  | Variable cuantitativa continua, expresada en mg/dL.    |
| TRIGLICERIDOS   | Tipo de lípidos, formados por una molécula de glicerol, que tiene esterificados sus tres grupos hidroxílicos por tres ácidos grasos, ya sean saturados o insaturados.   | Medido en slide VITROS TRIG Se determina cuantitativamente la concentración de triglicéridos en suero, por ensayo colorimétrico.  | Variable cuantitativa continua, expresada en mg/dL.    |

**Tabla VII.III Conceptualización de las variables**

| Tabla VII.III Conceptualización de las variables (cont). |  |   |   |
|--|--|---|---|
| VARIABLE   | Definición Conceptual  | Definición Operacional  | Descripción de las variables                        |
| COLESTEROL HDL   | Lipoproteínas de alta densidad (HDL, del inglés High density lipoprotein) son aquellas que transportan el colesterol desde los tejidos del cuerpo hasta el hígado.                         | Con el reactivo Colesterol HDL magnético VITROS se prepara la muestra y en slide VITROS CHOL se determina cuantitativamente la concentración de colesterol HDL en suero, por ensayo colorimétrico.                                  | Variable cuantitativa continua, expresada en mg/dL. |
| COLESTEROL LDL   | Forma en la que el colesterol se transporta en la sangre unido a proteínas, formando partículas conocidas como lipoproteínas de baja densidad o LDL (del inglés Low density lipoproteins). | Con el reactivo Colesterol dLDL magnético VITROS se prepara la muestra y en slide VITROS CHOL se determina cuantitativamente la concentración de colesterol LDL en suero, por ensayo colorimétrico.                                 | Variable cuantitativa continua, expresada en mg/dL. |
| COLESTEROL no HDL  | Suma de las fracciones de lipoproteínas: LDL, IDL, y VLDL; incluye partículas altamente aterogénicas, es marcador de riesgo cardiovascular   | Se obtiene de restarle a la cifra del colesterol total la cifra del colesterol HDL.   | Variable cuantitativa continua, expresada en mg/dL. |
| PESO   | Es la medida de la fuerza gravitatoria que actúa sobre un objeto y equivale a la fuerza que ejerce un cuerpo sobre un punto de apoyo, originada por la acción del campo gravitatorio.      | Obtenido en báscula electrónica TANITA BW-100A, Class III, después de que el sujeto haya vaciado la vejiga, sin calzado, usando ropa interior con bata, sin objetos pesados como llaves, monedas, etc., sin balancearse ni moverse. | Variable cuantitativa continua, expresada en kg.    |

**Tabla VII.IV Conceptualización de las variables (cont.)**

| Tabla VII.IV Conceptualización de las variables (cont). |  |   |  |
|---|--|---|--|
| VARIABLE  | Definición Conceptual  | Definición Operacional  | Descripción de las variables                       |
| PRESION ARTERIAL SISTOLICA                              | Es la máxima presión que registra el sistema circulatorio, coincidiendo con la sístole del ventrículo, hace referencia al funcionamiento del corazón y al estado de los grandes vasos. | Con baumanómetro digital OMRON modelo HEM-705CPINT, con el brazo izquierdo del sujeto apoyado sobre una mesa, con un respaldo y los pies apoyados en el piso. Posterior al menos 5 minutos de reposo en posición sedente, se realiza una medición de tensión arterial sistólica.  | Variable cuantitativa continua, expresada en mmHg. |
| PRESION ARTERIAL DIASTOLICA                             | Es la presión mínima que registra la arteria y coincide con la diástole del corazón.   | Con baumanómetro digital OMRON modelo HEM-705CPINT, con el brazo izquierdo del sujeto apoyado sobre una mesa, con un respaldo y los pies apoyados en el piso. Posterior al menos 5 minutos de reposo en posición sedente, se realiza una medición de tensión arterial diastólica. | Variable cuantitativa continua, expresada en mmHg. |
| EVENTOS ADVERSOS  | Suceso no deseado que se produce en el curso de la atención médica y ocasiona un cambio mensurable en el estado del sujeto.  | Presencia de un suceso no deseado que se produce en el curso del estudio y ocasiona un cambio mensurable en el estado del sujeto, asociado o no con la modificación de la estatina de base.   | Variable cualitativa nominal (si o no).            |

b) Diseño del estudio: Un estudio descriptivo, de campo y longitudinal en pacientes con expediente en el CIC, con diagnóstico de dislipidemia y en tratamiento previo con atorvastatina innovador. Población de características urbana y rural que acudieron a consulta médica en el CIC en 2012 y 2013.

c) Procedimientos:

-Recolección y clasificación de datos.

1. Mediante revisión de expedientes clínicos y búsqueda de pacientes se seleccionaron expedientes de pacientes que cumplieran con la forma de elegibilidad.

2. Previo a solicitar el cambio de medicamento innovador a genérico de marca, se invitó a participar a los pacientes mediante la lectura y firma de la hoja de consentimiento informado aprobada por el comité de ética local; explicándole ampliamente los posibles riesgos y beneficios relacionados a su participación en el protocolo de estudio SWITCH.

3. Se solicitó realizar cambio de atorvastatina innovadora en la misma dosis a atorvastatina genérico de marca y acudir a control con nuevo panel de lípidos al menos 12 semanas después del SWITCH.

4. Se realizó la recolección de los valores de las variables descritas mediante la herramienta xlsx y vaciado a la base de datos xlsx previo y posterior al SWITCH de 53 pacientes seleccionados verificando su cumplimiento con los criterios de inclusión y ninguno de los de exclusión.

Criterios de inclusión:

- Hombres y mujeres >18 años con expediente activo y capaces de firmar la forma de consentimiento informado.
- Diagnóstico de dislipidemia al menos 12 semanas previas a la inclusión.
- Tratamiento con dosis estable de estatina al menos 12 semanas previas.
- Perfil de lípidos completo del mismo laboratorio certificado en las 2 mediciones con una diferencia de al menos 12 semanas entre cada medición.

Criterios de exclusión:

- No contar con expediente completo en el CIC.
- No contar con las dos mediciones de perfil de lípidos completo con una diferencia de al menos 12 semanas entre cada medición temporal.
- Modificación en la dosis, marca diferente a la atorvastatina genérica de marca prescrita.

-Análisis estadístico:

1. Selección del paquete estadístico MINITAB16 para el análisis de "t" pareada.
2. Ingreso de los datos pre y post SWITCH en el paquete de análisis estadístico seleccionado.
3. Obtención de los resultados.

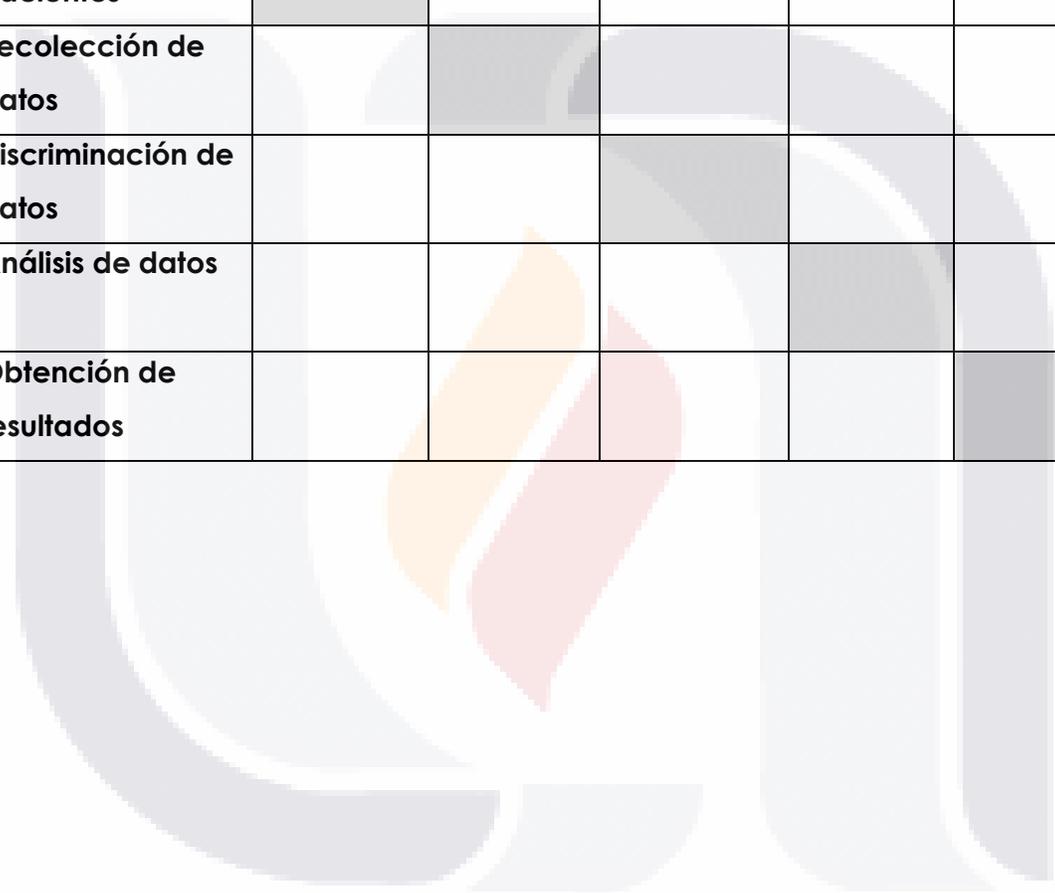
Se seleccionaron a 53 pacientes que acuden regularmente a control al Centro de Investigación Cardiometabólica de Aguascalientes y que se encontraban en tratamiento hipolipemiante con dosis estable de al menos 3 meses con atorvastatina cálcica innovador (LIPITOR-PFIZER), previo proceso de consentimiento informado firmaron forma de consentimiento informado aprobado por el comité de ética local.

Se les solicitó exámenes de laboratorio certificado de su perfil metabólico en ayuno de al menos 10hrs, y contando con esos resultados se les solicitó realizar el cambio por atorvastatina genérico de marca (BLODIVIT-SANDOZ), sin modificar la dosis prescrita; se realizó una segunda evaluación de los exámenes en el mismo laboratorio certificado de su perfil metabólico en ayuno al menos a las 12 semanas de haber realizado el cambio de medicamento.

De los 53 pacientes seleccionados, solo se cuenta con el análisis completo de 47 pacientes, pues hubo 2 pacientes que no mantuvieron dosis estable, 3 pacientes que no se realizaron el control de perfil metabólico y 1 paciente que se realizó los exámenes de laboratorio en un laboratorio diferente al utilizado para este estudio por lo que fueron excluidos del análisis.

**CAPÍTULO VIII.- CRONOGRAMA**

| <b>Periodo</b>                 | Mar 2012 - Ene 2013 | Mar 2012- Abr 2013 | May 2013 | Jun 2013 | Jul 2013 |
|--------------------------------|---------------------|--------------------|----------|----------|----------|
| <b>Actividad</b>               |                     |                    |          |          |          |
| <b>Selección de pacientes</b>  |                     |                    |          |          |          |
| <b>Recolección de datos</b>    |                     |                    |          |          |          |
| <b>Discriminación de datos</b> |                     |                    |          |          |          |
| <b>Análisis de datos</b>       |                     |                    |          |          |          |
| <b>Obtención de resultados</b> |                     |                    |          |          |          |

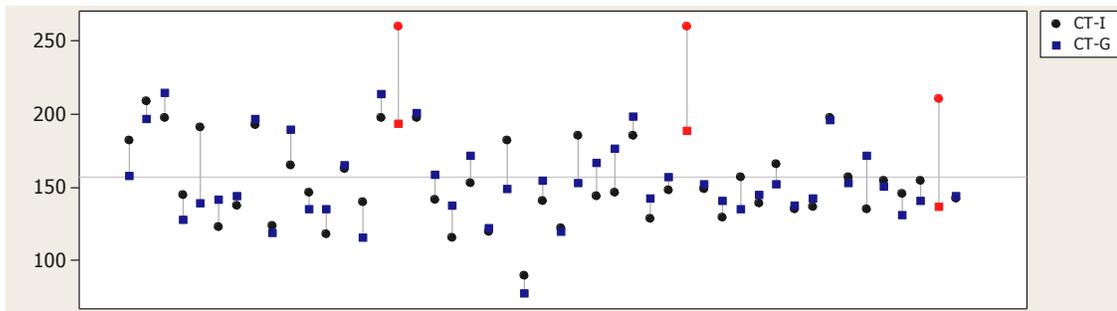


### CAPÍTULO IX.- RESULTADOS

Se aplicaron parámetros de estadística descriptiva para las variables categóricas que se informaron como frecuencias y porcentajes, y las variables continuas se manejaron como promedio y desviación estándar. Se realizó prueba T pareada, a 2 colas y se estableció un valor de alfa en 0,05 para atribuir significancia estadística. Se utilizó paquete estadístico Minitab 16. Fueron incluidos 47 individuos, con una media de edad  $64.79 \pm 10.73$  años, el 84% fueron mujeres, 57.4% con Diabetes Mellitus tipo 2 y 72.3% con Hipertensión Arterial. Se utilizaron dosis de 5mg en 4.3%, 10mg en 36.2%, 20mg en 34%, 40mg en 19.1% y 80mg en 6.4% (ver Tabla IX.I).

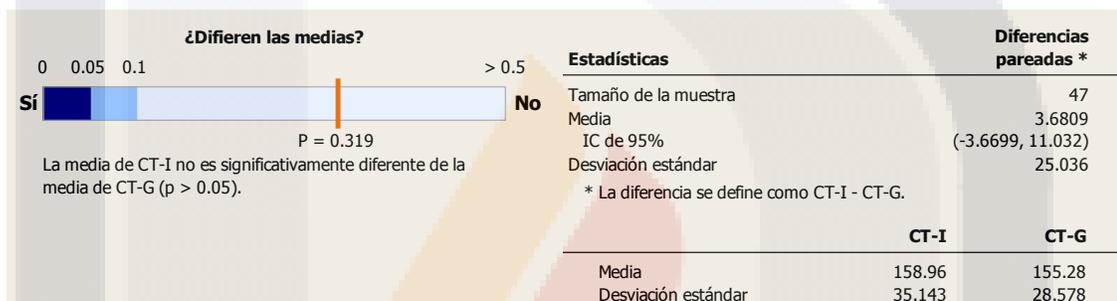
**Tabla IX.I.- Características clínicas y demográficas de los pacientes que completaron el estudio (N=47)**

|   |             |
|---|-------------|
| Edad cumplida en años promedio          | 64.79       |
| Sexo (%)                                |             |
| Femenino                                | 34 (72.34%) |
| Masculino                               | 13 (27.65%) |
| Antecedente de diabetes mellitus (%)    |             |
| Positivo                                | 27 (57.44%) |
| Negativo                                | 20 (42.55%) |
| Antecedente de tabaquismo (%)           |             |
| Positivo                                | 1 (2.12%)   |
| Negativo                                | 46 (97.87%) |
| Antecedente de hipertensión (%)         |             |
| Positivo                                | 34 (72.34%) |
| Negativo                                | 13 (27.65%) |
| Dosis estable de estatina en mg/día (%) |             |
| 5                                       | 2 (4.25%)   |
| 10                                      | 17 (36.17%) |
| 20                                      | 16 (34.04%) |
| 40                                      | 9 (19.14%)  |
| 80                                      | 3 (6.38%)   |



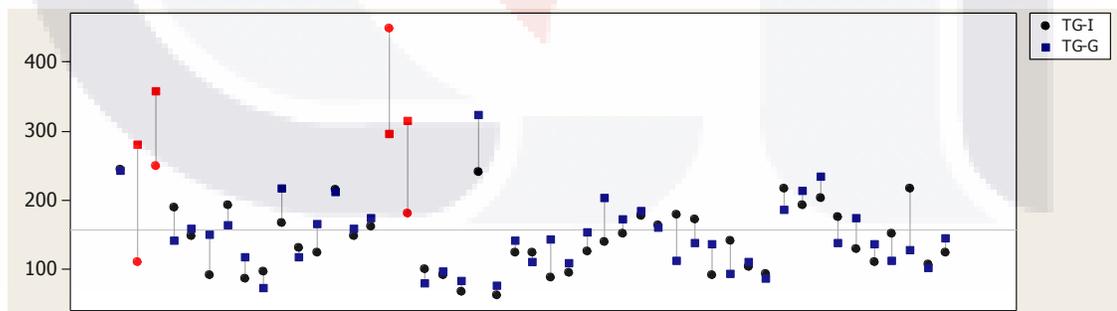
Tenemos un 60% de probabilidad de detectar una diferencia de 8.2555mg/dl y un 90% de probabilidad de detectar una diferencia de 12.093mg/dl, entre las medias verdaderas.

**Gráfica IX.I.- Distribución de datos para la prueba t pareada de la media de colesterol total con atorvastatina innovador (CT-I) y genérico (CT-G).**



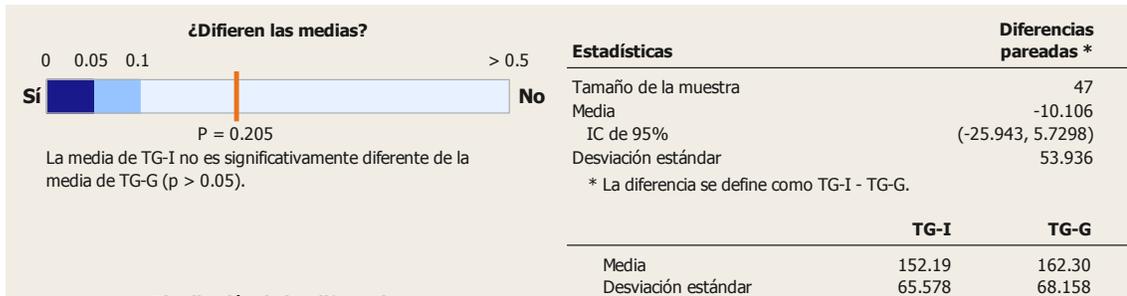
Debido a que el tamaño de la muestra es de por lo menos 20 la normalidad no es un problema.

**Gráfica IX.II.- Prueba t pareada para la media de colesterol total con atorvastatina innovador (CT-I) y genérico (CT-G).**

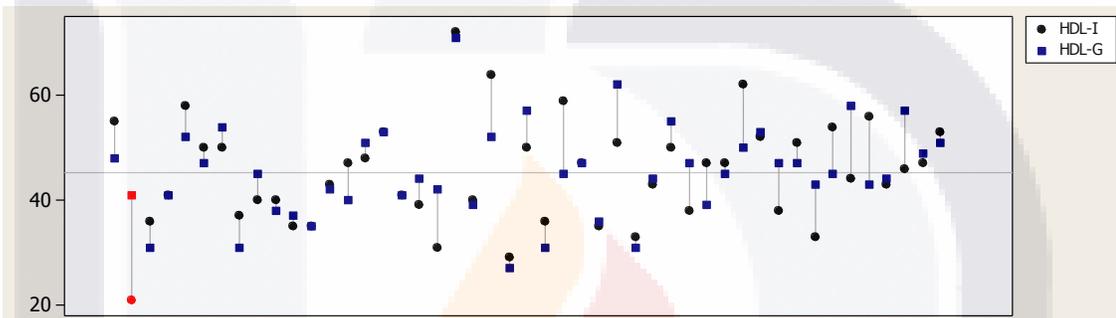


Tenemos un 60% de probabilidad de detectar una diferencia de 17.785mg/dl y un 90% de probabilidad de detectar una diferencia de 26.052mg/dl entre las medias verdaderas.

**Gráfica IX.III.- Distribución de datos para la prueba t pareada de la media de triglicéridos con atorvastatina innovador (TG-I) y genérico (TG-G).**

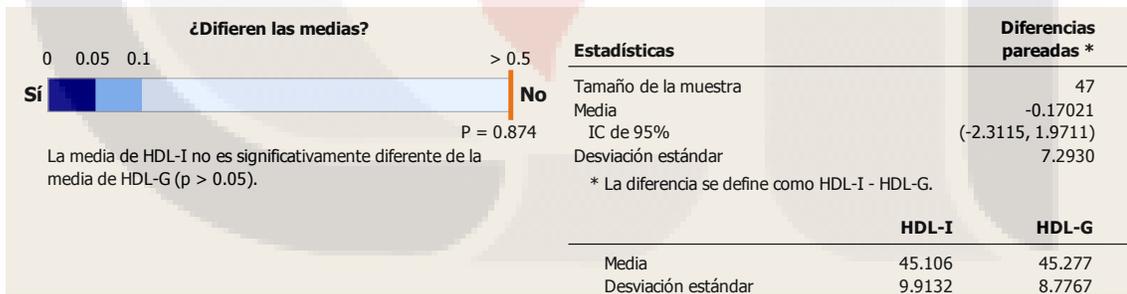


**Gráfica IX.IV.- Prueba t pareada para la media de triglicéridos con atorvastatina innovador (TG-I) y genérico (TG-G).**

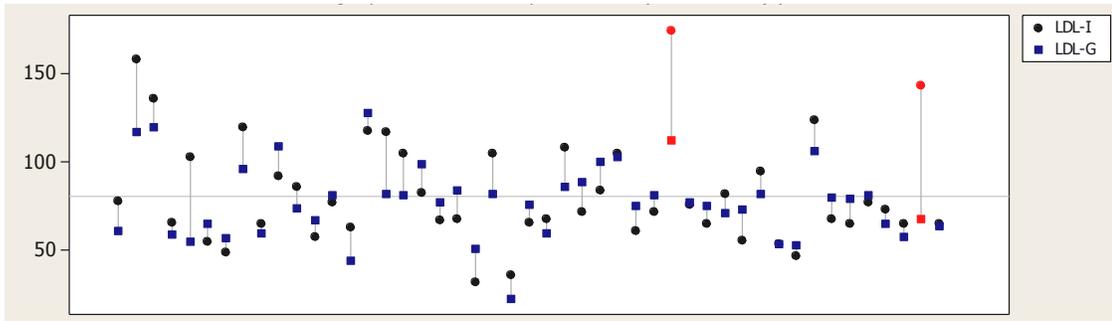


Tenemos un 60% de probabilidad de detectar una diferencia de 2.4049mg/dl y un 90% de probabilidad de detectar una diferencia de 3.5226mg/dl entre las medias verdaderas.

**Gráfica IX.V.- Distribución de datos para la prueba t pareada de la media de colesterol HDL con atorvastatina innovador (HDL-I) y genérico (HDL-G).**



**Gráfica IX.VI.- Prueba t pareada para la media de colesterol HDL con atorvastatina innovador (HDL-I) y genérico (HDL-G).**

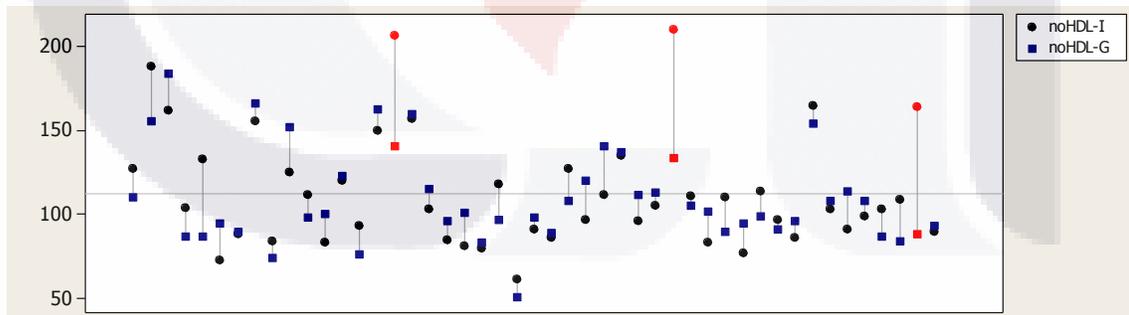


Tenemos un 60% de probabilidad de detectar una diferencia de 7.0118mg/dl y un 90% de probabilidad de detectar una diferencia de 10.271 mg/dl entre las medias verdaderas.

**Gráfica IX.VII.- Distribución de datos para la prueba t pareada de la media de colesterol LDL con atorvastatina innovador (LDL-I) y genérico (LDL-G).**

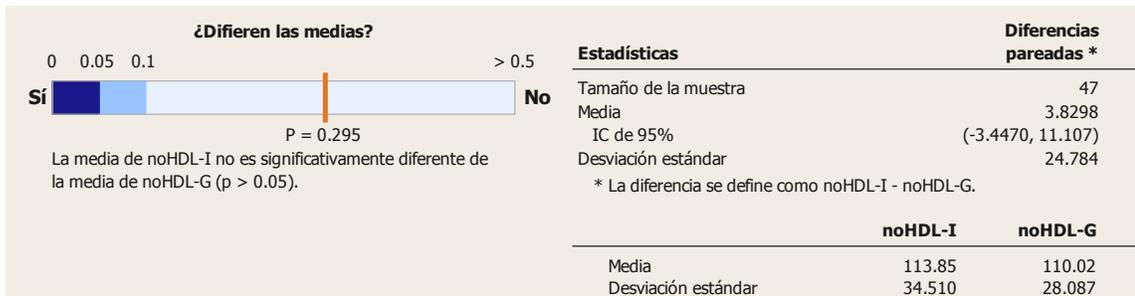


**Gráfica IX.VIII.- Prueba t pareada para la media de colesterol LDL con atorvastatina innovador (LDL-I) y genérico (LDL-G).**

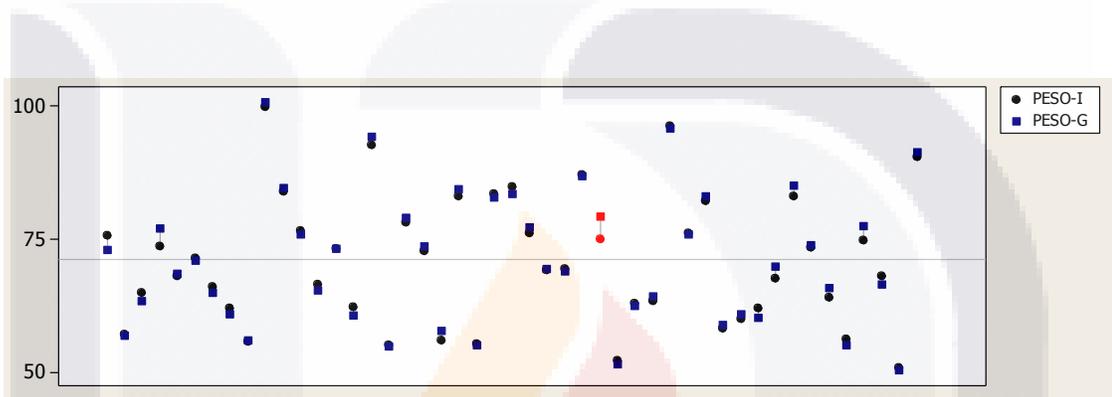


Tenemos un 60% de probabilidad de detectar una diferencia de 8.1724mg/dl y un 90% de probabilidad de detectar una diferencia de 11.971 mg/dl entre las medias verdaderas.

**Gráfica IX.IX.- Distribución de datos para la prueba t pareada de la media de colesterol no HDL con atorvastatina innovador (noHDL-I) y genérico (noHDL-G).**

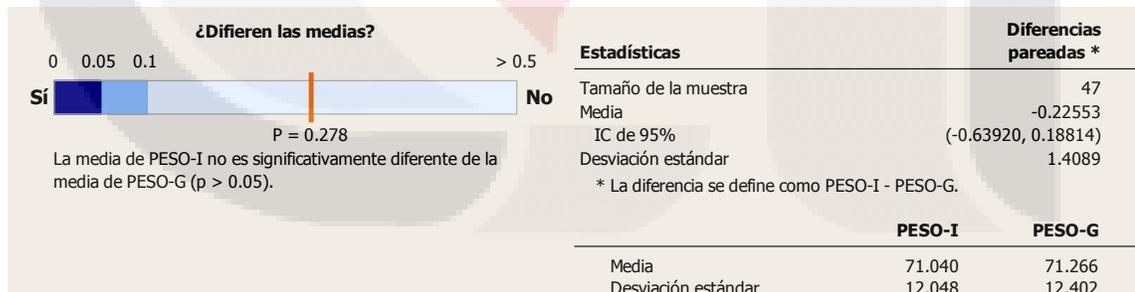


**Gráfica IX.X.- Prueba t pareada para la media de colesterol no HDL con atorvastatina innovador (noHDL-I) y genérico (noHDL-G).**



Tenemos un 60% de probabilidad de detectar una diferencia de 0.4658kg y un 90% de probabilidad de detectar una diferencia de 0.68052kg entre las medias verdaderas.

**Gráfica IX.XI.- Distribución de datos para la prueba t pareada de la media del peso con atorvastatina innovador (Peso-I) y genérico (Peso-G).**



**Gráfica IX.XII.- Prueba t pareada para la media del peso con atorvastatina innovador (Peso-I) y genérico (Peso-G).**

## DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Los resultados estadísticos obtenidos son evidencia suficiente para concluir que las cifras de c-LDL y de CT, c-HDL, TG y c-noHDL no son estadísticamente diferentes después de 12 semanas de administración de atorvastatina genérico en individuos con dosis estable de atorvastatina innovador al menos 12 semanas antes del SWITCH (ver Tabla IX.II)

**Tabla IX.II.- Distribución de variables por grupo, media y desviación estándar (DS)**

|                         | Innovador       | Genérico        | P     |
|-------------------------|-----------------|-----------------|-------|
| Colesterol total mg/dl  | 158.96 (35.143) | 155.28 (28.578) | 0.319 |
| Triglicéridos mg/dl     | 152.19 (65.578) | 162.30 (68.158) | 0.205 |
| Colesterol HDL mg/dl    | 45.106 (9.9132) | 45.277 (8.7767) | 0.874 |
| Colesterol LDL mg/dl    | 83.021 (30.646) | 77.447 (21.112) | 0.079 |
| Colesterol no HDL mg/dl | 113.85 (34.510) | 110.02 (28.087) | 0.295 |
| Peso kg                 | 71.040 (12.048) | 71.266 (12.402) | 0.278 |

Las p no mostraron una diferencia estadísticamente significativa en el perfil de lípidos o en el peso.

En el caso del colesterol LDL, casi se alcanza una diferencia significativa a favor de una mayor reducción del nivel de LDL utilizando atorvastatina genérico de marca, lo que obliga el pensar en utilizar una muestra mayor para poder realizar un estudio a favor de la estatina genérica, pues con estos resultados pudiéramos inferir superioridad del medicamento más económico (ver tabla Tabla IX.III).

**Tabla IX.III.- Costo promedio de 30 días de tratamiento de atorvastatina innovador y genérico en pesos mexicanos.**

| Gramaje | Atorvastatina innovador | Atorvastatina genérico |
|---------|-------------------------|------------------------|
| 10mg    | \$ 1,271.00             | \$ 362.00              |
| 20mg    | \$ 1,988.00             | \$ 595.00              |
| 40mg    | \$ 2,178.00             | \$ 595.00              |
| 80mg    | \$ 2,200.00             | \$ 595.00              |

Costos en pesos mexicanos en el mes de octubre del 2013.

## CONCLUSIONES

Los ensayos clínicos como el presente permiten una mejor evaluación de los medicamentos genéricos que la aportada por los estudios de bioequivalencia. No existe suficiente evidencia estadística para concluir que las medias de colesterol total, triglicéridos, HDL y no HDL difieren con un nivel de significancia de 0.05, con un costo 300% menor que con la atorvastatina innovadora.

En nuestro centro las limitaciones para la inclusión de pacientes fue la poca cantidad de pacientes con tratamiento de estatina innovadora y en dosis estable debido al costo del medicamento, pues este estudio no fue patrocinado. Debido al perfil de pacientes en nuestro centro pocos pacientes no estaban en otro protocolo de estudio. Es necesario continuar realizando estudios similares y con otras marcas genéricas de atorvastatina en una mayor población.

Este trabajo reviste especial importancia como estrategia base para el control de factores de riesgo de nuestra población, contando con una referencia sólida para tener confianza en el costo eficiencia del tratamiento prescrito. Los resultados del presente estudio corroboraron una fórmula de estatina genérica óptima como opción rentable, para maximizar el beneficio clínico, con el uso eficiente de los recursos.

## GLOSARIO

1. Biodisponibilidad: Fracción de un fármaco que alcanza la circulación sistémica del paciente. O dicho de otra manera, el porcentaje de fármaco que aparece en plasma.
2. Bioequivalencia: la ausencia de una diferencia significativa en la velocidad y la medida en que el ingrediente activo o la fracción activa de equivalentes farmacéuticos se hace disponible en el sitio de acción farmacológico cuando se administran en la misma dosis molar bajo condiciones similares en un estudio.
3. CIC (Centro de Investigación Cardiometabólica de Aguascalientes S.A. de C.V.): Centro de investigación privado dedicado a la prevención cardiovascular primordial, primaria y secundaria mediante la asistencia, investigación, consultoría y enseñanza.
4. COFEPRIS (Comisión Federal Para La Protección Contra Riesgos Sanitarios): es un órgano desconcentrado con autonomía administrativa, técnica y operativa que establece e implementa políticas, programas y proyectos al nivel de la mejor práctica internacional, en coordinación efectiva con los diferentes actores del ámbito público, privado y social, para prevenir y atender los riesgos sanitarios, contribuyendo así a la salud de la población; siendo la Secretaría de Salud quien supervisa a la COFEPRIS.
5. Dislipidemia: es toda alteración en los lípidos, sea esta pro-aterogénica, anti-aterogénica o neutra.
6. ECNT: Enfermedades Crónicas No Transmisibles.
7. ECV: Enfermedades Cardio Vasculares.
8. Efecto biológico: Respuesta a un fármaco medida por parámetros de laboratorio.
9. Farmacocinética: rama de la farmacología que estudia los procesos a los que un fármaco es sometido a través de su paso por el organismo. Trata de dilucidar qué sucede con un fármaco desde el momento en el que es administrado hasta su total eliminación del cuerpo.

10. FDA: Food and Drug Administration responsable de proteger la salud pública mediante la regulación de los medicamentos de uso humano y veterinario, vacunas y otros productos biológicos, dispositivos médicos, el abastecimiento de alimentos en nuestro país, los cosméticos, los suplementos dietéticos y los productos que emiten radiaciones. Favorecer la salud pública mediante el fomento de las innovaciones de productos. Proveer al público la información necesaria, exacta, con base científica, que le permita utilizar medicamentos y alimentos para mejorar su salud.
11. HMGCoA: Hidroxil-Metil-Glutaril-CoA.
12. Intercambio terapéutico o sustitución terapéutica: uso de drogas alternativas a aquellas que han sido prescritas específicamente.
13. Medicamento genérico: forma farmacéutica que tiene el mismo principio activo, la misma dosis, la misma forma farmacéutica y las mismas características farmacocinéticas, farmacodinámicas y farmacotécnicas que un medicamento que es utilizado como referencia legal.
14. Medicamento innovador: Producto medicinal que contiene una nueva molécula, no comercializada hasta ese momento y que ha pasado por todas las fases del desarrollo de un nuevo producto y/o un nuevo principio activo (fases preclínicas y fases clínicas I, II y III). En ocasiones también denominado original, obtiene la patente de producto mediante un proceso de investigación que incluye síntesis química, desarrollo preclínico y clínico. La patente de un fármaco se solicita tempranamente durante su desarrollo. Ésta facilita la exclusividad de fabricación y comercialización de la sustancia durante al menos 20 años.
15. OPS: Organización Panamericana de la Salud.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Holmes DR. Jr., Becker JA, Limacher MC, Granger CB, Page RL 2nd, Sila C. ACCF/AHA 2011 health policy statement on therapeutic interchange and substitution: a report of the American College of Cardiology Foundation Clinical Quality Committee. *Circulation*. 2011;124:1290–1310.
2. U.S. Food and Drug Administration. Orange Book: Approved Drug Products With Therapeutic Equivalence Evaluations. 2011. Available at: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/default.cfm>. Accessed February 6, 2011.
3. Davit BM, Nwakama PE, Buehler GJ, et al. Comparing generic and innovator drugs: a review of 12 years of bioequivalence data from the United States Food and Drug Administration. *Ann Pharmacother*. 2009; 43:1583–97.
4. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the 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). *JAMA* 2001;285:2486–97.
5. Morales Villegas. Atlas de estatinas, aterotrombosis y pleiotropismo, Ed. 2008
6. Morales Villegas. Atlas de riesgo cardio metabólico total, Ed. 2009
7. Sang-Hyun Kim; Myung-Ki Seo, et al. Assessment of the Efficacy and Tolerability of 2 Formulations of Atorvastatin in Korean Adults With Hypercholesterolemia: A Multicenter, Prospective, Open-Label, Randomized Trial. *Clinical Therapeutics*/Volume 35, Number 1, 2013.

8. ENSANUT 2006

9. Morales Villegas. Cardio-lipidologia, Ed. 2012

10. ENSANUT 2012

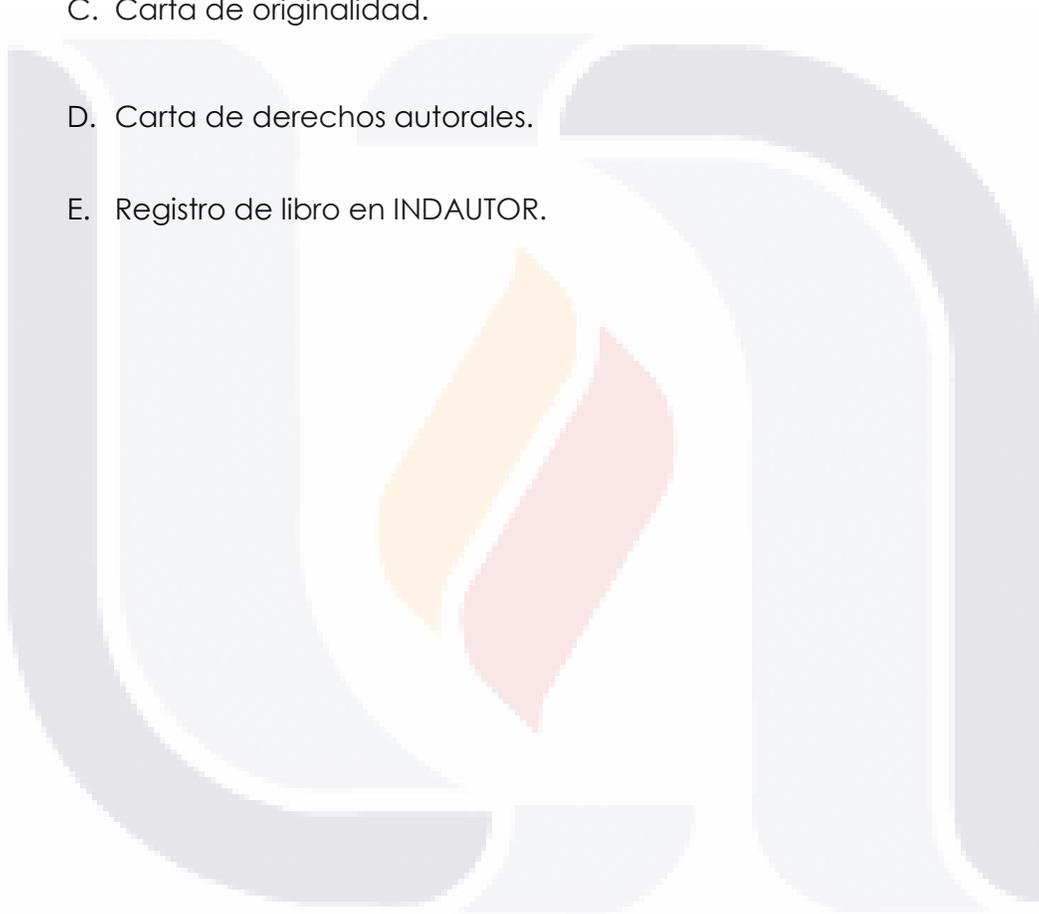
11. Murray CJL, Lopez AD: Mortality by cause for eight regions of the world: Global burden of disease study. Lancet 1997; 349: 1269-1276.

12. World Health Organization. Non communicable diseases prevention and control. World Health Organization. Genova, Suiza. 2006.



## ANEXOS

- A. Artículo para publicación.
- B. Oficio de revista.
- C. Carta de originalidad.
- D. Carta de derechos autorales.
- E. Registro de libro en INDAUTOR.



## A. Artículo para publicación.

### ESTUDIO SWITCH: SUSTITUCIÓN GENÉRICA DE ESTATINAS SIN MODIFICACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR.

#### Switch Study: Statin-switch WITHOUT Cardiovascular Hazard.

Rubria Ramírez Báez<sup>1</sup>, Enrique Morales Villegas<sup>2</sup>, Javier Góngora Ortega<sup>3</sup>, Israel Gutiérrez Mendoza<sup>4</sup>.

**RESUMEN** El intercambio terapéutico o sustitución terapéutica alude al uso de drogas alternativas a aquellas que han sido prescritas específicamente. Debido a que los costos del cuidado de la salud crecen inexorablemente a nivel mundial; la atorvastatina genérica (AG) se ha desarrollado y comercializado bajo el entendimiento de que provee el mismo beneficio y seguridad, con un costo reducido en comparación con atorvastatina innovadora (AI). En este estudio se evaluó el efecto biológico de AG de marca Sandoz® sobre la cifra de colesterol LDL después de 12 semanas de administración a dosis equivalente en individuos que habían mantenido una dosis estable de AI al menos 12 semanas antes del intercambio y se determinó que la AG objeto de este estudio, es una fórmula de estatina rentable que provee flexibilidad clínica adecuada para maximizar el beneficio clínico sin una diferencia en el efecto biológico y con la evidencia que justifica la decisión de prescribirla.

<sup>1</sup>Alumna de la maestría en Investigación Biomédica, Centro de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Aguascalientes. [dra.ramirez.cic@gmail.com](mailto:dra.ramirez.cic@gmail.com). <sup>2</sup>Dirección general. Centro de Investigación Cardiometabólica de Aguascalientes S.A. de C.V. [drmorvi@prodigy.net.mx](mailto:drmorvi@prodigy.net.mx) y [www.cicags.com.mx](http://www.cicags.com.mx) <sup>3</sup>Subdirección de Enseñanza. Instituto de Servicios de Salud del Estado de Aguascalientes. [javiergongora@hotmail.com](mailto:javiergongora@hotmail.com). <sup>4</sup>Centro de ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Aguascalientes. [drgutierrez1@yahoo.com.mx](mailto:drgutierrez1@yahoo.com.mx).

**ABSTRACT** The therapeutic substitution or therapeutic interchange refers to the use of alternatives drugs to those that have been specifically prescribed. The costs of the healthcare have grow globally; the generic atorvastatin (AG) has been developed and marketed under the understanding that provides the same benefit and security, but with small cost compared to innovator atorvastatin (AI). In this study the biological effect of AG Sandoz® on the amount of LDL cholesterol after 12 weeks of administration of equivalent doses in individuals who had maintained a stable dose of AI at least 12 weeks before the exchange was evaluated and determined that the AG, is a formula that provides an appropriate cost-effective statin with clinical flexibility to maximize the clinical benefit obtained with the same biological effect and with evidence that justifying the decision to prescribe it.

**PALABRAS CLAVE** Sustitución terapéutica, estatina innovador, estatina genérico, dislipidemia, efecto biológico, bioequivalencia.

**KEY WORDS** Therapeutic substitution, innovator statin, generic statin, dyslipidemia, biological effect, bioequivalence.

**INTRODUCCIÓN** El intercambio/ sustitución terapéutica, se define como el uso de drogas alternativas a aquellas desarrolladas originalmente -innovadores-. Estas drogas alternativas, pueden ser genéricas o similares, pero no idénticas. Cuando la Food and Drug Administration (FDA) aprueba un medicamento genérico, se concluye y ratifica que el genérico es un equivalente terapéutico a su correspondiente producto innovador de referencia. El producto genérico, puede

<sup>1</sup>Alumna de la maestría en Investigación Biomédica, Centro de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Aguascalientes. [dra.ramirez.cic@gmail.com](mailto:dra.ramirez.cic@gmail.com). <sup>2</sup>Dirección general. Centro de Investigación Cardiometabólica de Aguascalientes S.A. de C.V. [drmorvi@prodigy.net.mx](mailto:drmorvi@prodigy.net.mx) y [www.cicags.com.mx](http://www.cicags.com.mx) <sup>3</sup>Subdirección de Enseñanza. Instituto de Servicios de Salud del Estado de Aguascalientes. [javiergongora@hotmail.com](mailto:javiergongora@hotmail.com). <sup>4</sup>Centro de ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Aguascalientes. [drgutierrez1@yahoo.com.mx](mailto:drgutierrez1@yahoo.com.mx).

entonces sustituir al producto innovador de referencia o de marca, con la expectativa de que el genérico producirá una respuesta clínica idéntica con un perfil de seguridad similar. La FDA clasifica los productos como equivalentes terapéuticos, cuando son aprobados como seguros y eficaces; cuando son equivalentes terapéuticos, son bioequivalentes y son manufacturados en cumplimiento con la actual regulación de Buenas Prácticas de Manufactura. (Orange Book, 2011)

Los medicamentos son considerados equivalentes farmacéuticos, si contienen cantidades idénticas del mismo ingrediente activo, en la misma formulación y vía de administración, así como también cumplen con el compendio o estándares de aplicación de fuerza, calidad, pureza e identidad. Sin embargo, los medicamentos genéricos pueden diferir del innovador en forma, mecanismo de liberación, configuración, vida en el aparador y tiempo de expiración. La FDA define bioequivalencia como la ausencia de una diferencia significativa en la tasa y extensión en que el ingrediente activo o la fracción activa en equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas estén disponibles en el sitio de acción de la droga (o biodisponibilidad), cuando se administran en la misma dosis molar bajo similares condiciones en un estudio diseñado de manera apropiada. (Orange Book, 2011) en otras palabras, si el innovador y el genérico son bioequivalentes, entonces tendrán perfiles sanguíneos equivalentes de concentración-tiempo. (Davitt BM, Ann Pharmacother. 2009).

<sup>1</sup>Alumna de la maestría en Investigación Biomédica, Centro de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Aguascalientes. [dra.ramirez.cic@gmail.com](mailto:dra.ramirez.cic@gmail.com). <sup>2</sup>Dirección general. Centro de Investigación Cardiometabólica de Aguascalientes S.A. de C.V. [drmorvi@prodigy.net.mx](mailto:drmorvi@prodigy.net.mx) y [www.cicags.com.mx](http://www.cicags.com.mx) <sup>3</sup>Subdirección de Enseñanza. Instituto de Servicios de Salud del Estado de Aguascalientes. [javiergongora@hotmail.com](mailto:javiergongora@hotmail.com). <sup>4</sup>Centro de ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Aguascalientes. [drgutierrez1@yahoo.com.mx](mailto:drgutierrez1@yahoo.com.mx).

Considerando que el costo en salud, especialmente por enfermedades crónico-degenerativas crece inexorablemente, los sistemas de salud han eliminado, reducido o eludido la protección de patente de medicamentos innovadores e impulsado la producción, comercialización y uso de medicamentos genéricos, bajo la premisa de que proveen la misma eficacia, seguridad y tolerancia que los medicamentos innovadores, a un costo menor que estos. Sin embargo, los medicamentos genéricos pueden diferir de los innovadores en formulación, técnica de producción, farmacocinética, farmacodinámica, efecto biológico, etc., y generalmente no cuentan con estudios clínicos de costo/eficacia. Uno de los retos que enfrentan los servicios de salud es la incorporación permanente de la evidencia científica a la práctica médica, en tanto permite, entre otros aspectos, una mejor adherencia al tratamiento, tanto de carácter preventivo como de control. Estas acciones de salud son elementos importantes para una mejor prevención y control del riesgo cardiovascular. Varios de los determinantes asociados a dicho riesgo se pueden prevenir o retrasar e incluso evitar; por ello, es importante conocer los patrones de conducta y comportamientos de las personas para disminuir el riesgo en la población y mejorar su calidad de vida.

La atorvastatina innovadora, fue la droga más vendida en el mundo del 2002 al 2009, generando una ganancia de aproximadamente 9.3 billones de dólares. La garantía de la protección de la patente fue extendida hasta por decisión judicial hasta el 28 de diciembre 2010. (Gill Lisa et. al., 2012)

<sup>1</sup>Alumna de la maestría en Investigación Biomédica, Centro de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Aguascalientes. [dra.ramirez.cic@gmail.com](mailto:dra.ramirez.cic@gmail.com). <sup>2</sup>Dirección general. Centro de Investigación Cardiometabólica de Aguascalientes S.A. de C.V. [drmorvi@prodigy.net.mx](mailto:drmorvi@prodigy.net.mx) y [www.cicags.com.mx](http://www.cicags.com.mx) <sup>3</sup>Subdirección de Enseñanza. Instituto de Servicios de Salud del Estado de Aguascalientes. [javiergongora@hotmail.com](mailto:javiergongora@hotmail.com). <sup>4</sup>Centro de ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Aguascalientes. [drgutierrez1@yahoo.com.mx](mailto:drgutierrez1@yahoo.com.mx).

En México la COFEPRIS (Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios) liberó un total de 214 genéricos de octubre del 2011 hasta abril del 2013 como estrategia para el ahorro de las familias mexicanas, 10 de estos genéricos correspondieron a atorvastatina.

En este estudio se evaluó el efecto biológico de Atorvastatina Genérica de marca vs. Atorvastatina Innovador en dosis equivalente, sobre la cifra de colesterol-LDL.

**MATERIAL Y MÉTODOS** Estudio “piloto” descriptivo en individuos con hipercolesterolemia primaria en tratamiento con atorvastatina innovador en dosis estable al menos durante 12 semanas previas al SWITCH. Periodo de inclusión de marzo del 2012 a marzo del 2013. Previa aprobación por el comité de Ética e Investigación y firma del formulario escrito de consentimiento informado, se realizó determinación -basal- de CT, c-HDL, c-LDL, TG y c-noHDL. Posterior a ello, se llevó a cabo el SWITCH con la dosis equivalente de atorvastatina genérica. A las 12 semanas de tratamiento estable con atorvastatina genérica y sin modificación al tratamiento coadyuvante, se realizó en el mismo laboratorio clínico la determinación -control- de lípidos. Se aplicaron parámetros de estadística descriptiva para las variables categóricas en frecuencias y porcentajes, y las variables continuas en promedio y desviación estándar. Se realizó prueba T pareada, a 2 colas y se estableció un valor de alfa en 0,05 para atribuir significancia estadística.

<sup>1</sup>Alumna de la maestría en Investigación Biomédica, Centro de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Aguascalientes. [dra.ramirez.cic@gmail.com](mailto:dra.ramirez.cic@gmail.com). <sup>2</sup>Dirección general. Centro de Investigación Cardiometabólica de Aguascalientes S.A. de C.V. [drmorvi@prodigy.net.mx](mailto:drmorvi@prodigy.net.mx) y [www.cicags.com.mx](http://www.cicags.com.mx) <sup>3</sup>Subdirección de Enseñanza. Instituto de Servicios de Salud del Estado de Aguascalientes. [javiergongora@hotmail.com](mailto:javiergongora@hotmail.com). <sup>4</sup>Centro de ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Aguascalientes. [drgutierrez1@yahoo.com.mx](mailto:drgutierrez1@yahoo.com.mx).

**RESULTADOS** Fueron incluidos 47 individuos, con una media de edad  $64.79 \pm 10.73$  años, el 72.3% fueron mujeres, 57.4% con Diabetes Mellitus tipo 2 y 72.3% con Hipertensión Arterial. Se utilizaron dosis de 5mg en 4.2%, 10mg en 36.1%, 20mg en 34%, 40mg en 19.1% y 80mg en 6.3% (ver Tabla 1).

Tabla 1.- Características clínicas y demográficas de los pacientes que completaron el estudio (N=47)

|   |             |
|---|-------------|
| Edad cumplida en años promedio          | 64.79       |
| Sexo (%)                                |             |
| Femenino                                | 34 (72.34%) |
| Masculino                               | 13 (27.65%) |
| Antecedente de diabetes mellitus (%)    |             |
| Positivo                                | 27 (57.44%) |
| Negativo                                | 20 (42.55%) |
| Antecedente de tabaquismo (%)           |             |
| Positivo                                | 1 (2.12%)   |
| Negativo                                | 46 (97.87%) |
| Antecedente de hipertensión (%)         |             |
| Positivo                                | 34 (72.34%) |
| Negativo                                | 13 (27.65%) |
| Dosis estable de estatina en mg/día (%) |             |
| 5                                       | 2 (4.25%)   |
| 10                                      | 17 (36.17%) |
| 20                                      | 16 (34.04%) |
| 40                                      | 9 (19.14%)  |
| 80                                      | 3 (6.38%)   |

Los resultados estadísticos obtenidos son evidencia suficiente para concluir que las cifras de c-LDL y de CT, c-HDL, TG y c-noHDL no son estadísticamente diferentes después de 12 semanas de administración de atorvastatina genérico en individuos con dosis estable de atorvastatina innovador al menos 12 semanas antes del SWITCH (ver Tabla 2)

<sup>1</sup>Alumna de la maestría en Investigación Biomédica, Centro de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Aguascalientes. [dra.ramirez.cic@gmail.com](mailto:dra.ramirez.cic@gmail.com). <sup>2</sup>Dirección general. Centro de Investigación Cardiometabólica de Aguascalientes S.A. de C.V. [drmorvi@prodigy.net.mx](mailto:drmorvi@prodigy.net.mx) y [www.cicags.com.mx](http://www.cicags.com.mx) <sup>3</sup>Subdirección de Enseñanza. Instituto de Servicios de Salud del Estado de Aguascalientes. [javiergongora@hotmail.com](mailto:javiergongora@hotmail.com). <sup>4</sup>Centro de ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Aguascalientes. [drgutierrez1@yahoo.com.mx](mailto:drgutierrez1@yahoo.com.mx).

Tabla 2.- Distribución de variables por grupo, media y desviación estándar (DS)

|                         | Innovador       | Genérico        | P     |
|-------------------------|-----------------|-----------------|-------|
| Colesterol total mg/dl  | 158.96 (35.143) | 155.28 (28.578) | 0.319 |
| Triglicéridos mg/dl     | 152.19 (65.578) | 162.30 (68.158) | 0.205 |
| Colesterol HDL mg/dl    | 45.106 (9.9132) | 45.277 (8.7767) | 0.874 |
| Colesterol LDL mg/dl    | 83.021 (30.646) | 77.447 (21.112) | 0.079 |
| Colesterol no HDL mg/dl | 113.85 (34.510) | 110.02 (28.087) | 0.295 |
| Peso kg                 | 71.040 (12.048) | 71.266 (12.402) | 0.278 |

Las p no mostraron una diferencia estadísticamente significativa en el perfil de lípidos o en el peso.

**DISCUSION** no existe suficiente evidencia estadística para concluir que las medias de colesterol total, triglicéridos, HDL y no HDL difieren con un nivel de significancia de 0.05, con un costo 300% menor que con la atorvastatina innovadora (ver tabla 3)

Tabla 3.- Costo promedio de 30 días de tratamiento de atorvastatina innovador y genérico en pesos mexicanos.

| Gramaje | Atorvastatina innovador | Atorvastatina genérico |
|---------|-------------------------|------------------------|
| 10mg    | \$ 1,271.00             | \$ 362.00              |
| 20mg    | \$ 1,988.00             | \$ 595.00              |
| 40mg    | \$ 2,178.00             | \$ 595.00              |
| 80mg    | \$ 2,200.00             | \$ 595.00              |

Costos en pesos mexicanos en el mes de octubre del 2013.

En nuestro centro pudimos reclutar pocos pacientes con estatina innovadora y en dosis estable debido al costo del medicamento, pues este estudio no fue patrocinado. Y debido al perfil de pacientes en nuestro centro pocos pacientes no estaban en otro protocolo de estudio. Es necesario continuar realizando estudios similares y con otras marcas genéricas de atorvastatina en una mayor población.

**CONCLUSIONES** Los ensayos clínicos como el presente permiten una mejor evaluación de los medicamentos genéricos que la aportada por los estudios de <sup>1</sup>Alumna de la maestría en Investigación Biomédica, Centro de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Aguascalientes. [dra.ramirez.cic@gmail.com](mailto:dra.ramirez.cic@gmail.com). <sup>2</sup>Dirección general. Centro de Investigación Cardiometabólica de Aguascalientes S.A. de C.V. [drmorvi@prodigy.net.mx](mailto:drmorvi@prodigy.net.mx) y [www.cicags.com.mx](http://www.cicags.com.mx) <sup>3</sup>Subdirección de Enseñanza. Instituto de Servicios de Salud del Estado de Aguascalientes. [javiergongora@hotmail.com](mailto:javiergongora@hotmail.com). <sup>4</sup>Centro de ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Aguascalientes. [drgutierrez1@yahoo.com.mx](mailto:drgutierrez1@yahoo.com.mx).

bioequivalencia. La atorvastatina genérica de esta marca en específico, logra el mismo efecto biológico en lípidos que la atorvastatina innovadora con un costo 300% menor.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Holmes DR, et al. ACCF/AHA 2011 health policy statement on therapeutic interchange and substitution: a report of the American College of Cardiology Foundation Clinical Quality Committee. *Circulation*. 2011;124:1290–1310.
2. U.S. Food and Drug Administration. Orange Book: Approved Drug Products With Therapeutic Equivalence Evaluations. 2011. Available at: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/default.cfm>.
3. Davit BM, et al. Comparing generic and innovator drugs: a review of 12 years of bioequivalence data from the United States Food and Drug Administration. *Ann Pharmacother*. 2009; 43:1583–97.
4. GILL L.; SANTA J.; PETER D.; KEEHN J, Lipitor Goes Generic: Business as Usual or More Big Business?, *Annals of Internal Medicine* 156,12; 892-893,19 jun 2012.

<sup>1</sup>Alumna de la maestría en Investigación Biomédica, Centro de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Aguascalientes. [dra.ramirez.cic@gmail.com](mailto:dra.ramirez.cic@gmail.com). <sup>2</sup>Dirección general. Centro de Investigación Cardiometabólica de Aguascalientes S.A. de C.V. [drmorvi@prodigy.net.mx](mailto:drmorvi@prodigy.net.mx) y [www.cicags.com.mx](http://www.cicags.com.mx) <sup>3</sup>Subdirección de Enseñanza. Instituto de Servicios de Salud del Estado de Aguascalientes. [javiergongora@hotmail.com](mailto:javiergongora@hotmail.com). <sup>4</sup>Centro de ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Aguascalientes. [drgutierrez1@yahoo.com.mx](mailto:drgutierrez1@yahoo.com.mx).

B. Oficio de revista.



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA  
DE AGUASCALIENTES

Oficio: INV-219/14

**RUBRIA RAMÍREZ BÁEZ**  
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE AGUASCALIENTES  
CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD  
P R E S E N T E

Adjunto a la presente encontrará constancia de originalidad y constancia de derechos autorales, las cuales deben ser firmadas y enviadas al Departamento de Apoyo a la Investigación lo antes posible, para continuar con el proceso de evaluación del artículo a su cargo.

ATENTAMENTE  
Aguascalientes, Ags., 14 de Marzo de 2014.



**MTRA. ROSA DEL CARMEN ZAPATA**  
EDITORA DE LA REVISTA INVESTIGACIÓN Y CIENCIA  
DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE AGUASCALIENTES  
ISSN 16654412  
Certificado de Licitud del título 12284  
Certificado de Licitud de Contenido 8497  
Índice de Revistas Mexicanas de Divulgación Científica y  
Tecnológica del CONACYT

RZ/smg

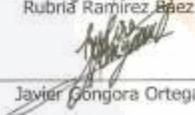
C. Carta de originalidad.

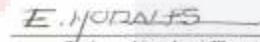
**MTRA. ROSA DEL CARMEN ZAPATA  
EDITORA DE LA REVISTA INVESTIGACIÓN Y CIENCIA  
DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE AGUASCALIENTES  
P R E S E N T E**

Por medio del presente hago constar que el artículo a mi cargo "ESTUDIO SWITCH: SUSTITUCIÓN GENÉRICA DE ESTATINAS SIN MODIFICACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR" 1) es de mi autoría y aseguro que la información incluida en el mismo es original, 2) manifiesto que el contenido y la originalidad total del mismo es responsabilidad propia y de los coautores, y 3) no se ha sometido ni publicado en alguna otra revista.

**ATENTAMENTE**  
Aguascalientes, Ags., 14 de Marzo de 2014.

  
\_\_\_\_\_  
Rubiá Ramírez Baez

  
\_\_\_\_\_  
Javier Góngora Ortega

  
\_\_\_\_\_  
Enrique Morales Villegas

  
\_\_\_\_\_  
Israel Gutiérrez Mendoza

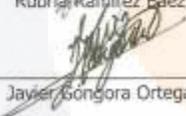
D. Carta de derechos autorales.

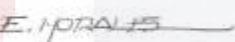
**MTRA. ROSA DEL CARMEN ZAPATA**  
**EDITORA DE LA REVISTA INVESTIGACIÓN Y CIENCIA**  
**DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE AGUASCALIENTES**  
**P R E S E N T E**

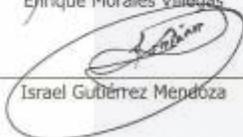
Por medio del presente cedemos los derechos autorales del artículo **"ESTUDIO SWITCH: SUSTITUCIÓN GENÉRICA DE ESTATINAS SIN MODIFICACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR"** a la revista *Investigación y Ciencia de la Universidad Autónoma de Aguascalientes*, de manera que la revista podrá publicar el mismo en formato físico y/o electrónico, incluyendo internet.

**ATENTAMENTE**  
Aguascalientes, Ags., 14 de Marzo de 2014.

  
\_\_\_\_\_  
Rubria Ramirez Báez

  
\_\_\_\_\_  
Javier Sóngora Ortega

  
\_\_\_\_\_  
Enrique Morales Villegas

  
\_\_\_\_\_  
Israel Gutiérrez Mendoza

E. Registro de libro en INDAUTOR.



AGENCIA ISBN

Esta ubicación no tiene un enlace de título. [Envíame un correo electrónico](#) [Cerrar Sesión](#)

**BUSCADOR**  
AGENCIA ISBN

Resultados de la búsqueda

|                       |  |                     |                          |
|-----------------------|--|---------------------|--------------------------|
| <b>Nueva búsqueda</b> | <b>1 resultados encontrados.</b>   | <b>Página 1 / 1</b> | <b>&lt;&lt; &gt;&gt;</b> |
| <b>ISBN:</b>          | 978-607-00-7737-1  |                     |                          |
| <b>Título:</b>        | Guía Terapéutica 2014  |                     |                          |
| <b>Autor:</b>         | Morales Villegas, Enrique Cuitlahuac<br>Ramírez Báez, Rubia Eloisa<br>Vital López, Jorge Alberto<br>Moreno Virgen, Gualberto |                     |                          |
| <b>Editorial:</b>     | Morales Villegas, Enrique Cuitlahuac   |                     |                          |
| <b>Materia:</b>       | Enfermedades Patología   |                     |                          |
| <b>Publicado:</b>     | 2014-03-01   |                     |                          |
| <b>Nº Edición:</b>    | 1  |                     |                          |
| <b>Idioma:</b>        | Español  |                     |                          |
| <b>Nueva búsqueda</b> | <b>1 resultados encontrados.</b>   | <b>Página 1 / 1</b> | <b>&lt;&lt; &gt;&gt;</b> |