

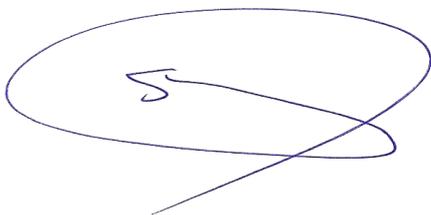
UNIVERSIDAD DE CHILE
Facultad Ciencias Químicas y Farmacéuticas
Doctorado en Farmacología

Informe Avance de Tesis

**DIFERENCIAS EN LA RESPUESTA HIPOLIPEMIANTE POR ESTATINAS
DEPENDIENTE DEL POLIMORFISMO DE HMG-CoA REDUCTASA EN PACIENTES
CHILENOS CON CARDIOPATIA CORONARIA**

Viviana Noriega Sepúlveda
Candidato a doctor en Farmacología
Universidad de Chile

Directores de tesis



Dr. Sergio Lavandero G.
Profesor Titular
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas
Facultad de Medicina
Universidad de Chile

Dr. Juan Carlos Prieto D.
Profesor Asociado
Facultad de Medicina
Universidad de Chile.

Financiamiento: Beca Sociedad Médica y FONDAP15010006

1. RESUMEN DEL PROYECTO

Introducción: Las estatinas son fármacos de elección para el tratamiento de hipercolesterolemia. Sin embargo dado que **existe una considerable variabilidad interindividual** en la respuesta clínica en relación a la reducción de los niveles plasmáticos de colesterol, la evaluación **farmacogenética en la respuesta a las estatinas** ha cobrado especial relevancia. Se conoce que el gen de la HMG-CoA reductasa tiene varios polimorfismos. Los polimorfismos se definen como secuencias de DNA que se transmiten de generación en generación de forma simple con una frecuencia > 1%. Un polimorfismo de nucleótido simple (SNP) A/T está relacionado con una menor reducción de colesterol en el tratamiento con estatinas, pero se desconoce la asociación de otro polimorfismo (TTA)_n relacionado con el tratamiento con estatinas y la reducción de colesterol LDL (cLDL).

Hipótesis de trabajo: La magnitud de la respuesta hipolipemiente por estatinas en pacientes con cardiopatía coronaria se asocia al polimorfismo (TTA)_n en el gen de la HMG-CoA reductasa

Pacientes y método: Pacientes mayores de 18 años, con cardiopatía coronaria (CC) estable y/o diabetes mellitus. Los pacientes se trataron por 8 semanas con atorvastatina 40 mg/día. Se determinaron los niveles basales y al final del periodo de tratamiento de colesterol total, LDLc, colesterol HDL (HDLc) y triglicéridos (TG). El DNA se purificó de leucocitos periféricos y un segmento de 174-193 pb de una región del gen de la HMG-CoA reductasa se amplificó por PCR y se determinaron los tipos de variantes polimórficas (TTA)_n. Los pacientes se agruparon en tres categorías de acuerdo al tipo de variante polimórfica (TTA)_n: a) con dos alelos de 10 repeticiones (10/10), b) con dos alelos de más de 10 repeticiones (>10/>10) y c) con cada uno de los tipos de alelos antes descritos (10/>10).

Resultados: Después del tratamiento, el grupo >10/>10, experimentó una reducción del 43% y 32% para LDLc y colesterol total, respectivamente. En el grupo >10/10, la reducción fue de 46% para LDLc y 33% colesterol total y en el grupo 10/10, 50% para LDLc y 35% colesterol total. Reducción de los niveles de TG fue significativa en el grupo 10/10 y >10/>10. Sin embargo, los cambios en HDLc no fueron significativos.

Conclusiones: Estos datos preliminares muestran una tendencia, no significativa aún, de una menor reducción de los niveles de LDLc en los pacientes portadores del polimorfismo con los dos alelos con más de 10 repeticiones (>10/>10).

2. INTRODUCCION

Las estatinas son inhibidores competitivos y reversibles de la hidroximetilglutaril coenzima-A reductasa (HMG-CoA), enzima limitante en la biosíntesis endógena de colesterol. En la actualidad, las estatinas son fármacos de elección en el tratamiento de las dislipidemias, logrando reducir considerablemente los niveles de los lípidos plasmáticos, especialmente el LDLc. Aunque el tratamiento con estatinas es beneficioso en los pacientes con alto riesgo que son portadores de CC (1), existen considerables variaciones inter-individuales en la respuesta clínica y en la reducción de los niveles plasmáticos de colesterol (2). Se estima que variaciones genéticas son responsables entre 20 y 95% de la variabilidad en la respuesta a fármacos (3,4), pero sólo la apolipoproteína E ha sido reconocida como un determinante genético en la respuesta a la terapia con estatinas (5).

La biosíntesis y metabolismo del colesterol es un complejo proceso controlado por varias enzimas y receptores, siendo la HMG-CoA reductasa la enzima marcapaso de esta vía biosintética. Un polimorfismo se define como una secuencia de DNA que se transmite de generación en generación de forma simple, la secuencia puede ser tan corta como un solo nucleótido; polimorfismo de nucleótido simple (SNP) o bien un fragmento de longitud considerable, como el polimorfismo de número variable de repeticiones tandem (VNTR). Recientes estudios han descrito que un SNP A/T en el gen de la HMGCR muestra una menor reducción de los lípidos plasmáticos, después del tratamiento con pravastatina. Individuos heterocigotos tenían un 22% de menor reducción de los niveles de colesterol total y un 19% de menor reducción del LDLc. Estos datos se obtuvieron de 1.536 pacientes participantes del estudio PRINCE, en el que la distribución étnica fue de 88,7% blancos, 6,7% negros, 2,9% hispanos, 1,2% asiáticos y 0,7% de otras etnias, en estos pacientes la prevalencia del polimorfismo A/T fue 6,7% (6). Existe otro polimorfismo en la enzima HMG-CoA reductasa, del tipo tandem, (TTA)_n. Plat et al encontraron que el número de veces que

se repite esta secuencia fluctúa entre 10 (55,2%) a 16 veces (3,0%). Esta frecuencia de distribución sugiere que 10 repeticiones pueden ser consideradas como el alelo silvestre o "wild-type", este trabajo se estudiaron 112 individuos no hipercolesterolémicos que consumían ésteres de estanol en la dieta. Los pacientes "wild-type" (10/10) alcanzaron una reducción de la absorción de colesterol, en el límite de la significación estadística, comparado con los pacientes homocigotos $>10>10$ (7). En otro estudio de polimorfismo de repeticiones (TTA)_n realizado en niños, se encontró que individuos con colesterol elevado en plasma tenían una diferencia significativa en la frecuencia del genotipo del alelo con más de 10 repeticiones versus niños con bajos niveles plasmáticos de colesterol (8).

En base a estos antecedentes en esta tesis se estudia el polimorfismo (TTA)_n en el gen de la HMGCR para un estudio farmacogenético que evalúa su asociación con una diferente magnitud en la disminución de los niveles plasmáticos de LDLc, en pacientes con CC tratados con estatinas.

3. OBJETIVOS

3.1. GENERALES

Objetivo primario: Investigar el polimorfismo de número variable de repeticiones tandem (VNTR) (TTA)_n en el gen de la HMG-CoA reductasa y su asociación sobre la magnitud de la reducción de los niveles plasmáticos de LDLc en pacientes con CC, tratados con atorvastatina.

Objetivo secundario: Estudiar el nivel de inflamación en pacientes con CC, por medio de la determinación de la proteína C-reactiva ultrasensible (PCRu) y su modificación por estatinas.

3.2. ESPECÍFICOS

Objetivo específico 1: Caracterizar una población de paciente con CC respecto a la prevalencia del polimorfismo de número variable de repeticiones tandem (VNTR) (TTA)_n en el gen de la HMG-CoA reductasa.

Objetivo específico 2: Evaluar el efecto de atorvastatina (40 mg/día) sobre la magnitud de la reducción de los niveles de cLDL y PCRu en pacientes con CC.

Objetivo específico 3: Establecer correlaciones entre el polimorfismo en el gen de la HMG-CoA reductasa y los cambios en las concentraciones plasmáticas del cLDL y PCRu en pacientes con CC tratados con atorvastatina 40 mg.

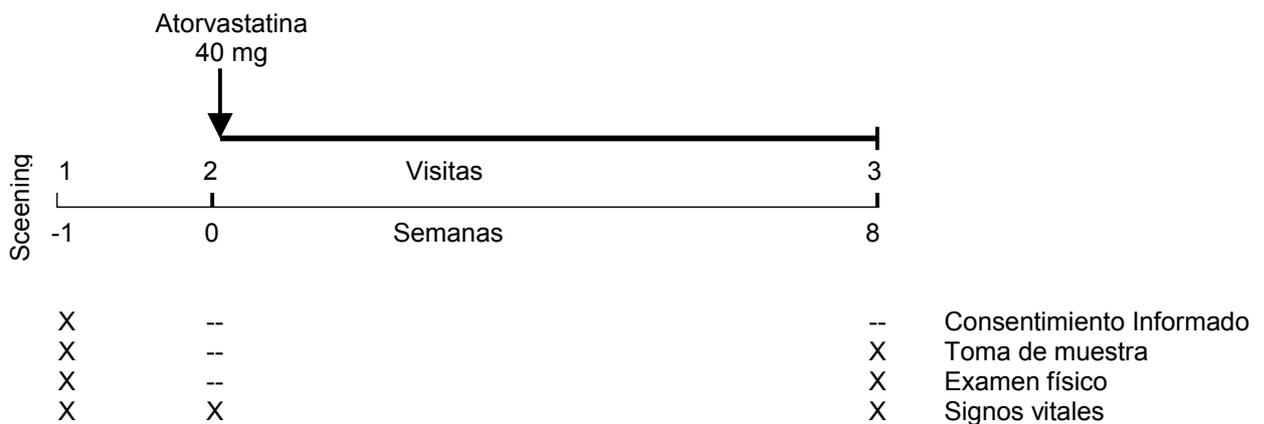
4. PACIENTES Y METODOLOGIA

4.1. Pacientes. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años, con CC demostrada estable, definida por uno o más de los siguientes criterios clínicos: pacientes con antecedentes de IAM, angina estable o inestable documentada con coronariografía, con antecedentes de angioplastia o cirugía de revascularización coronaria y/o pacientes con diabetes mellitus no insulino dependiente. Se seleccionaron aquellos con LDLc en ayunas en un rango de ≥ 100 y ≤ 220 mg /dl, triglicéridos menor de 400 mg/dl y que no hayan sido tratados con estatinas a lo menos durante los dos meses previos al ingreso de este estudio. Los criterios de exclusión fueron: mujeres embarazadas, en periodo de lactancia o en edad fértil sin método anticonceptivo, insuficiencia renal en diálisis, antecedentes de intolerancia o hipersensibilidad a las estatinas, hipotiroidismo no controlado (TSH ≥ 1.5 veces el LNS), enzimas hepáticas elevadas (GOT o GPT) ≥ 2 veces el LNS, niveles de creatina kinasa ≥ 3 veces LNS, TG ≥ 400 mg/dl; IAM, revascularización miocárdica, angioplastia o accidente vascular cerebral durante los 3 meses previos al ingreso en el estudio, tratamiento con fármacos de conocida interacción con estatinas, evidencia de enfermedades gastrointestinales que limiten la absorción de medicamentos y pacientes con limitaciones para comprender la naturaleza del estudio o que sean portadores de enfermedades que limiten su sobrevida.

4.2. Diseño del estudio. Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Clínico de la Universidad de Chile. Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado antes de iniciar

cualquier acción relacionada con el protocolo. El estudio fue prospectivo y abierto. A los pacientes que cumplieran criterios de inclusión, se les indicó atorvastatina 40 mg/día por 8 semanas, siendo cada paciente su propio control. Se determinó el IMC (índice de masa corporal) y se entregó consejo dietético y una dieta estandarizada como base del tratamiento. Se realizaron 3 evaluaciones clínicas: visita 1 (semana 1) de screening, visita 2 (semana 0) de inicio del tratamiento y visita 3 (semana 8) y final del estudio (Figura 1). La atorvastatina utilizada provino del Laboratorio Saval S.A que cumplió con las normas GMP.

Figura 1. Diseño del estudio



4.3. Medición de los niveles plasmáticos de colesterol. En las visitas 1 y 3 se tomaron 10 ml de sangre heparinizada. Se realizó un perfil lipídico que incluyó las determinaciones de los niveles plasmáticos de colesterol total, LDLc, HDLc y TG. Estas determinaciones se realizaron bajo los protocolos del laboratorio central del Hospital Clínico de la Universidad de Chile. Los valores de LDLc se calcularon de sangre periférica usando la fórmula de Friedewald.

4.4. Determinación del polimorfismo de la HMG-CoA reductasa. Se tomaron 5 ml de sangre y el DNA genómico se purificó de leucocitos periféricos. La determinación del polimorfismo de número variable de repeticiones en tandem (VNTR) (TTA)_n en el gen de la HMGCR se determinó por reacción de polimerasa en cadena (PCR). Se utilizaron partidores específicos para la zona de interés, 5' a 3' R: CAGAGTAACACTCTGTCTCC y F: CATGTTCCATCCATGTCTGC. Las condiciones utilizadas fueron: 35 ciclos de denaturación a 94°C por 30 seg, temperatura de alineamiento 57°C por 30 seg., elongación a 72°C por 30 seg., seguido por 7 min. a 72°C para la extensión final. Los productos de PCR de 175-193 bp de una región del DNA que contiene la repetición (TTA)_n en el gen de la HMGCR se fraccionaron por tamaño en un gel de poliacrilamida al 6% por electroforesis.

4.5. Criterios de evaluación. El criterio de eficacia del tratamiento fue la magnitud del cambio en los niveles plasmáticos de colesterol total y LDLc. Los pacientes se agruparon en tres categorías: a) con dos alelos de 10 repeticiones (10/10), b) con dos alelos de más de 10 repeticiones (>10/>10) y c) con cada uno de los tipos de alelos antes descritos (10/>10). La seguridad se midió por la aparición de efectos adversos (EAs) espontáneos reportados por el paciente u observados por el investigador. El cumplimiento de tratamiento se determinó mediante el conteo de comprimidos retornados.

4.6. Tamaño de la muestra y análisis estadístico. La determinación del tamaño de la muestra consideró un número de individuos que permitiera asociar alelos con respuesta a terapias farmacológicas. Los pacientes se agruparon en tres categorías: a) con dos alelos de 10 repeticiones (10/10), b) con dos alelos de más de 10 repeticiones (>10/>10) y c) con cada uno de los tipos de alelos antes descritos (10/>10). Para el cálculo de la muestra se asumió: a) la atorvastatina reduce a esas dosis los niveles de colesterol LDL en 30%, b) que la intensidad de la respuesta hipolipemiante (reducción de los niveles de cLDL) difiere en 20% entre grupos. Se necesitaban 12 pacientes por grupo, es decir i) con dos alelos de 10 repeticiones (10/10), ii) con dos alelos de más de 10 repeticiones (>10/>10) y iii) con cada uno de los tipos de alelos antes descritos (10/>10). Para encontrar diferencias significativas y como se desconocía la frecuencia alélica de este polimorfismo (TTA)n en la población chilena, usamos como referencia el de una población europea, 20% en el caso de dos alelos con mas de 10 repeticiones. Es por ello que el tamaño de la muestra total incluyó a 60 pacientes. Para el análisis de resultados se utilizó un análisis de varianza, con un error α 0.05 y una potencia del 80 %. El análisis estadístico de este proyecto es asesorado por un bioestadístico.

5. RESULTADOS

5.1. Pacientes del estudio. Un total de 91 pacientes se seleccionaron para ingresar a la etapa de screening en el Centro Cardiovascular del Hospital Clínico de la Universidad de Chile, 66 cumplieron con los criterios de inclusión y 25 fueron excluidos (Fig. 2). Las principales causas de exclusión de pacientes fueron: niveles de LDLc menores a 100 mg/dl, TG>400 mg/dl e hipotiroidismo. Hasta el momento 41 pacientes completaron el protocolo y 5 se retiraron, siendo las principales causas: eventos adversos 1 paciente (1.5%), perdidos al follow-up 3 pacientes (4.5%) y un 1 paciente (1.5%), por aparición de cáncer pancreático. De los 41 pacientes que completaron el tratamiento con atorvastatina, 32 fueron hombres y 9 mujeres con una edad promedio de 66 y 67 años, respectivamente. Las características basales y clínicas de los pacientes del estudio se muestran en la Tabla 1. Los pacientes se clasificaron de acuerdo a la presencia del polimorfismo de la HMG-Co A reductasa. Los grupos >10/>10, >10/10 y 10/10, tuvieron una distribución homogénea: en edad, sobrepeso (IMC=28±4; 27±4 y 28±3), promedio de factores de riesgo (3±1; 3±1 y 4±1). Los pacientes recibían terapias farmacológicas relacionadas al tratamiento de la HTA y la CC.

Figura 2. Diagrama de flujo de los participantes del estudio.

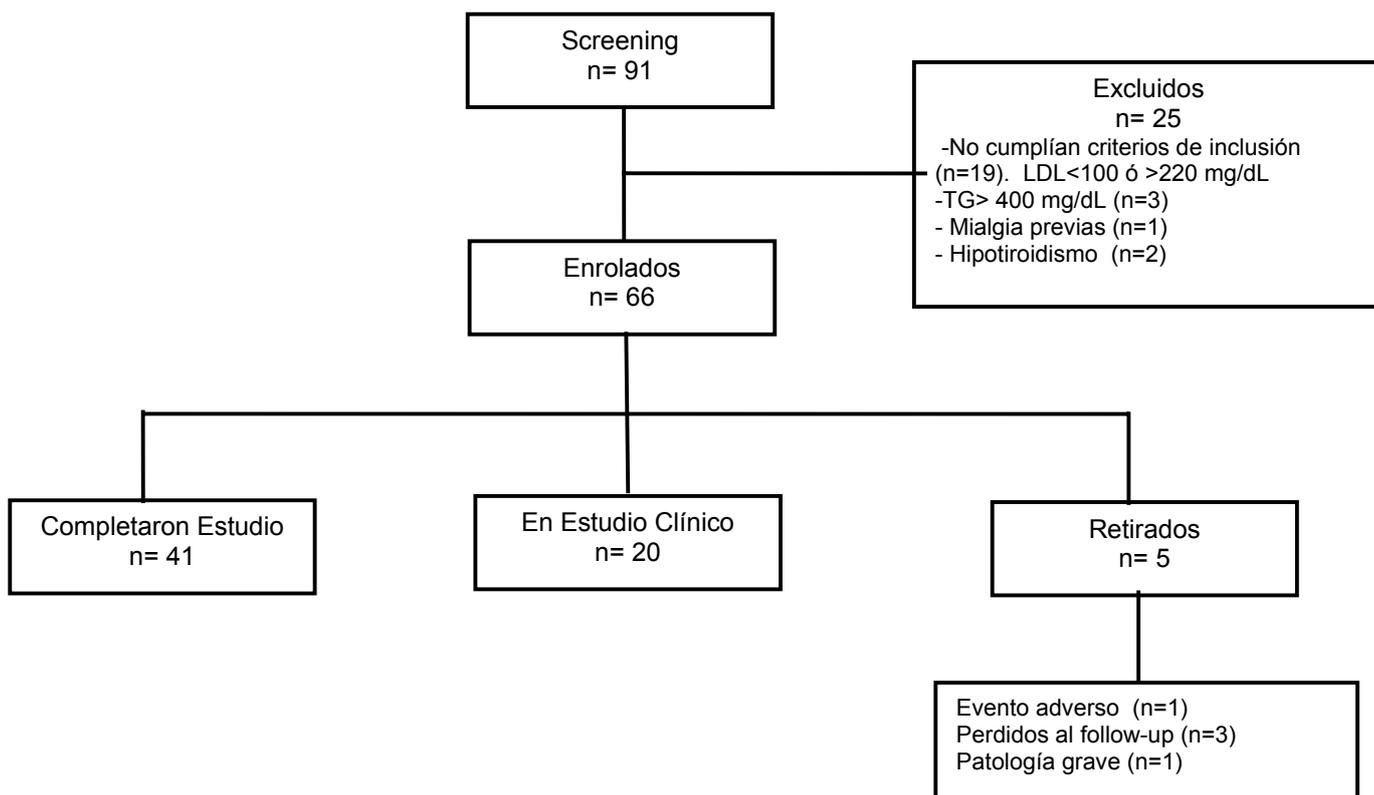


Tabla 1. Características basales de los pacientes del estudio

Características	>10/>10 n= 17	>10/10 n= 6	10/10 n=18
Edad, promedio (SD)	65 (8,6)	66 (1,3)	67 (8,7)
Sexo, n (%)			
Hombres	14 (82)	4 (67)	14 (78)
Mujeres	3 (18)	2 (33)	4 (22)
Peso, kg (SD)	74 (14)	71 (19)	75 (13)
IMC, kg/m ² (SD)	28 (4)	27 (4)	28 (3)
Presión arterial sistólica mmHg (SD)	161 (27)	144 (14)	154 (22)
Presión arterial diastólica mmHg (SD)	91 (15)	82 (10)	89 (11)
Factores de riesgo CV, n (%)			
HTA	15 (88)	6 (100)	18 (100)
Obesidad	4 (24)	1 (17)	5 (28)
DM tipo II	2 (12)	0 (0)	9 (50)
Antecedentes familiares	6 (35)	2 (33)	12 (67)
Dislipidemia TG > 150 mg/dL	7 (41)	3 (50)	9 (50)
cHDL < 40 mg/dL	9 (53)	3 (50)	8 (44)
cLDL > 100mg/dL	17 (100)	6 (100)	18 (100)
Fumador actual	3 (18)	1 (17)	1 (6)
Ex-fumador	12 (71)	5 (83)	10 (56)
Numero de FR CV, promedio (SD)	3 (1)	3 (1)	4 (1)
Historia cardiovascular, n (%)			
IAM	8 (47)	4 (67)	8 (44)
Angina Estable	4 (23)	1 (17)	4 (22)
Angina inestable	5 (29)	2 (33)	10 (56)
Accidente cerebrovascular	0 (0)	2 (33)	2 (11)
Enfermedad aterosclerótica periférica	1 (6)	0 (0)	3 (17)
Enfermedad aterosclerótica carotídea	0 (0)	1 (17)	1 (6)
Revascularización coronaria			
• Angioplastia	7 (41)	3 (50)	5 (28)
• By pass coronario	15 (88)	3 (50)	16 (89)
Medicación concomitante, n (%)			
β bloqueadores	10 (59)	5 (83)	9 (50)
IECA	11 (65)	4 (67)	8 (44)
ARA II	1 (6)	1 (17)	3 (17)
Diuréticos	3 (18)	2 (33)	8 (44)
Antagonistas de calcio	2 (12)	2 (33)	3 (17)
Aspirina	14 (82)	5 (83)	16 (89)

IMC= Índice de masa corporal; FRCV= factores de riesgo cardiovascular

5.2. Eficacia. Durante el periodo de tratamiento, los pacientes: en el grupo >10/>10; redujeron los niveles de colesterol total de un promedio de 212 a 144 mg/dL (reducción del 32%) y cLDL de 137 a 78 mg/dL (reducción del 43%). En el grupo >10/10, los niveles de colesterol total descendieron de 226 a 151 mg/dL (reducción del 33%) y LDLc de 146 a 79 mg/dL (reducción del 46%). En el grupo 10/10, los niveles de colesterol total bajaron de 210 a 137 mg/dl (reducción del 35%) y LDLc de 127 a 63 mg/dL (reducción del 50%). La tabla 2 resume los valores de los lípidos basales y después de 8 semanas de tratamiento, de acuerdo al genotipo de los pacientes.

Tabla 2. Niveles baales y después de 8 semanas de tratamiento, de colesterol total (mg/dL) y cLDL (mg/dL) de acuerdo al polimorfismo (TTA)_n presente en el gen de la HMG-CoA reductasa; (●) % de reducción de los niveles plasmáticos.

	>10/>10 n= 17			>10/10 n= 6			10/10 n=18		
	Basal	Post tto.	(●)	Basal	Post tto.	(●)	Basal	Post tto.	(●)
Colesterol total (mg/dL, promedio,SD)	212 ± 34	144±34	32 [†]	226 ±27	151± 21	33 [†]	210 ± 40	137±31	35 [†]
Colesterol LDL (mg/dL, promedio,SD)	137 ± 26	78±22	43 [†]	146 ±29	79±18	46 [†]	127±33	63±15	50 [†]
Colesterol HDL (mg/dl, promedio, SD)	40±9	40±9	0	46 ±18	41±11	9	43 ±9	41±11	4
Triglicéridos (mg/dL, promedio, SD)	164 ± 70	124 ±62	25 [#]	176 ±81	134±117	24	166±87	114±66	31 [#]

[†]p< 0,0001; [#]p< 0,005

5.3. Tolerabilidad. Durante las 8 semanas del estudio, se observaron escasos efectos adversos (EAs). Un paciente se retiró del estudio por glositis y a un paciente se le diagnosticó cáncer pancreático en la semana 2 de tratamiento, ya que esta condición estaba definida como determinante de una menor sobrevida. El paciente se retiró inmediatamente del protocolo y no se consideró relacionado con el fármaco en estudio. No se observaron efectos adversos relacionados con el fármaco del estudio, tales como molestias gastrointestinales, dolores musculares o efectos hepáticos. Existieron leves aumentos de CK, GOT y GPT, que se mantuvieron dentro de los rangos normales de laboratorio y no tuvieron significación clínica (Figura 3).

5. 4. Polimorfismo de la HMG-CoA reductasa. La concentración optima de partidores, magnesio y de la enzima de restricción se estandarizaron. Para magnesio se utilizaron concentraciones crecientes de 0, 0.5, 1, 1,5 y 2 mM. Con las condiciones descritas en metodología se determinó por reacción de polimerasa en cadena (PCR), el polimorfismo del tipo tandem en el gen de la HMG-CoA reductasa. Los productos de PCR de 175-193 bp de una región del DNA que contiene la repetición (TTA)_n en el gen de la HMGCR se fraccionaron por tamaño en un gel de poliacrilamida al 6% por electroforesis. La fig. 4 muestra un gel de poliacrilamida de distintos pacientes, en los cuales se identificaron los polimorfismos >10/>10; >10/10 y 10/10. Como control de especificidad se purificó y secuenció un producto de PCR, que poseía el polimorfismo en tandem (TTA)_n, en el gen de la HMG-CoA reductasa. La secuencia mostrada corresponde al templado de un paciente que era homocigoto 10/10.

Templado 5 con partidador F:

CCCNATTTTCTTCTTTAAATACATGTTNATACGTTTATTGGTAAAATGCAATTTTTTTTGCCAGCTTTATT
GAGGTATACTTGCACAAAATTTCTATT **TTATTATTATTATTATTATGTATTATTATTA**TTGTTTTGGAGA
CAGAGTGNTCACTCTGCNGN

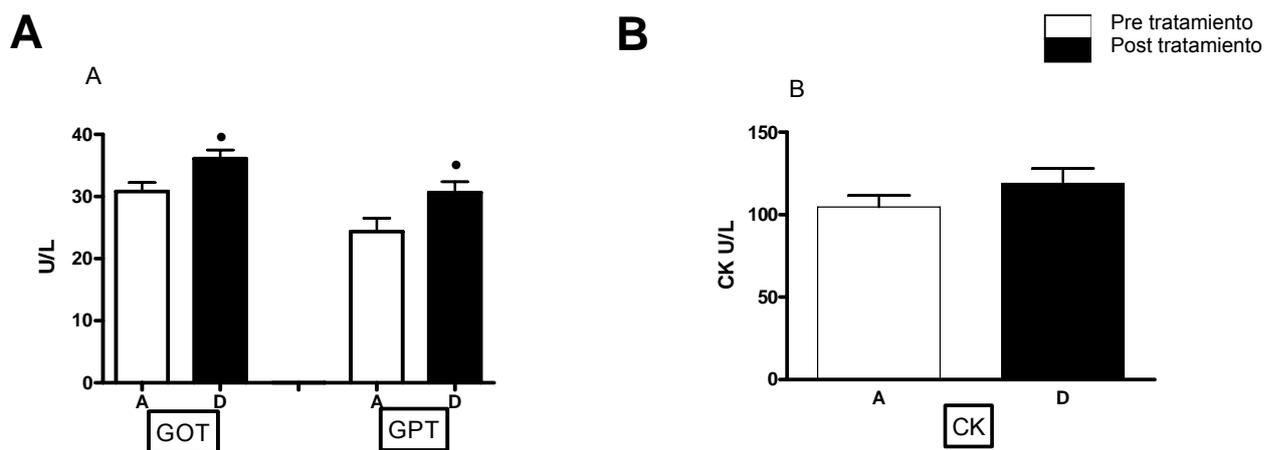


Figura 3. Panel A: niveles plasmáticos de transaminasas hepáticas GOT y GPT pre y post tratamiento con atorvastatina 40 mg/día. **Panel B** creatinina quinasa basal y después del tratamiento por 8 semanas con atorvastatina 40 mg/día. n= 41, •P< 0,005



Figura 4. Gel de poliacrilamida muestra bandas que corresponden a pacientes portadores de los distintos polimorfismos (TTA)n en el gen de la HMG-CoA reductasa. Carriles 2,3,5,6,8 corresponden a muestras de pacientes homocigotos 10/10. Carriles 4 y 7 pacientes homocigotos >10/>10 y carril 9 paciente heterocigoto >10/10.

5.5. Prevalencia del polimorfismo de la HMG-CoA reductasa. La prevalencia del polimorfismo (TTA)n en el gen de la HMG-CoA reductasa fue de 44% para el grupo 10/10, 15% para >10/10 y 41% para el grupo >10/>10. En una población europea se encontró la siguiente distribución: 22% para el grupo >10/>10, 47% para el grupo >10/10 y 31% para el grupo 10/10.(Tabla 3).

Tabla 3. Comparación de prevalencia del polimorfismo de la HMG-CoA reductasa

	Estudio clínico		Plat y col 2002	
	Nº Pacientes	Polimorfismo Gen HMGCR (TTA)n (%)	Nº Pacientes	Polimorfismo Gen HMGCR (TTA)n (%)
10/10	18	44	35	31
10/>10	6	15	53	47
>10/>10	17	41	24	22
	Nº total= 41 con CC		Nº total=112 sanos	

6. DISCUSION

Evidencias epidemiológicas han establecido una fuerte relación entre los niveles elevados de lipoproteínas aterogénicas, particularmente LDLc y el riesgo de muerte o complicaciones cardiovasculares (CV). Estudios clínicos controlados con estatinas han mostrado que esta terapia junto con reducir los niveles de LDLc, también disminuye el riesgo CV (9-12). Nuestros pacientes se instruyeron en la visita 2 de la importancia de cumplir la terapia para lograr la estabilización de placa aterosclerótica y reducir los niveles plasmáticos de LDLc a < 100 mg/dL, meta actual en el manejo de los niveles de colesterol en estos pacientes, destinado a reducir su alto riesgo CV. En esta tesis se analizó la posible interacción entre el polimorfismo (TTA)_n en el gen de la HMG-CoA reductasa y su papel en la respuesta diferencial en la reducción de los niveles plasmáticos de LDLc. Si bien los resultados no muestran una diferencia estadísticamente significativa en la magnitud de la reducción de los niveles plasmáticos de LDLc relacionados a la presencia del polimorfismo (TTA)_n. No se puede desconocer que existe un 7% de diferencia entre los grupos, con dos alelos de > 10 repeticiones $>10/>10$ (43% de reducción) y el grupo 10/10 (50% de reducción). Esto sugiere la potencial influencia del polimorfismo, sobre el efecto farmacológico del tratamiento con estatinas, observándose una menor respuesta al medicamento en los pacientes portadores de dos alelos con más de 10 repeticiones (Fig. 6). El análisis estadístico para comparar el grupo $>10/>10$ vs 10/10 fue un t-test, encontrándose un $p=0,16$. Conocer la respuesta farmacológica según el tipo de polimorfismo de una enzima involucrada en la biosíntesis de colesterol, está de acuerdo con las actuales tendencias de la búsqueda de tratamientos y dosificaciones personalizadas en las terapias farmacológicas. Las estatinas, no sólo son la terapia actual de elección para las dislipidemias sino también se indican en la protección cardiovascular global gracias a sus efectos pleiotrópicos, siendo relevante utilizar dosis del fármaco que no aumenten el riesgo de efectos adversos.

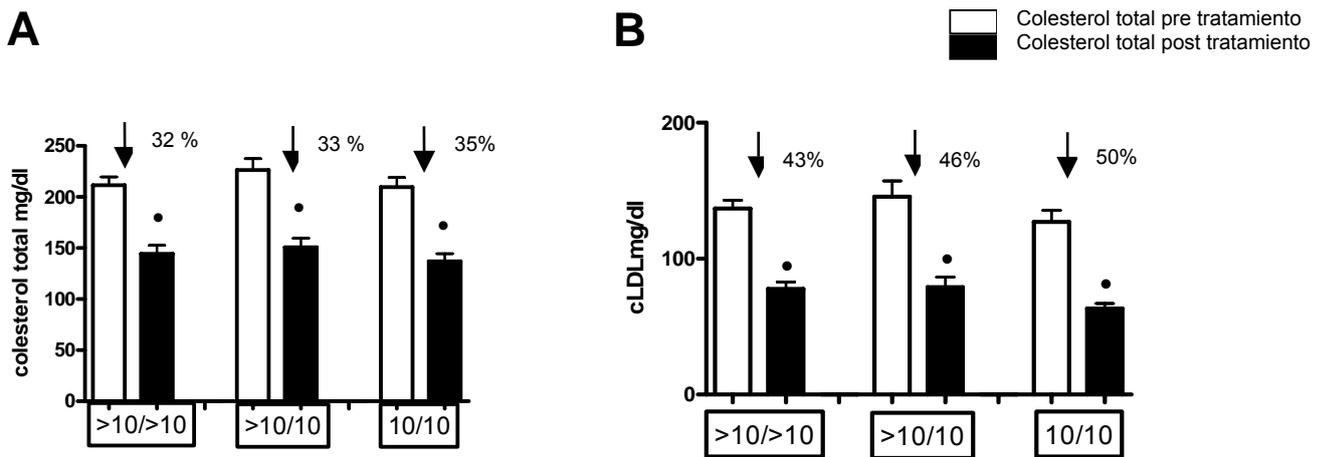


Figura 6. Panel A. Niveles de colesterol total basal y después del tratamiento por 8 semanas con atorvastatina 40 mg/día. Asociación entre la presencia del polimorfismo y la reducción de los niveles plasmáticos de colesterol total. **Panel B.** Niveles de LDLc basal y después del tratamiento por 8 semanas con atorvastatina 40 mg/día. Asociación entre la presencia del polimorfismo y la reducción de los niveles plasmáticos de LDLc, $n= 41$, $\bullet p < 0,005$

Dentro del trabajo pendiente se tiene:

- Terminar la caracterización de las variantes alélicas de los últimos 20 pacientes y su asociación con la magnitud de la reducción de los niveles plasmáticos de cLDL, en pacientes con CC en tratamiento con atorvastatina 40 mg.
- Determinación de los niveles plasmáticos de PCRu en la totalidad de los pacientes, muestras de plasma de los 61 pacientes de este estudio, se encuentran congeladas a -20°C . Establecer además las correlaciones entre el polimorfismo en el gen de la HMG-CoA reductasa y los cambios en las concentraciones plasmáticas del PCRu en pacientes con CC tratados con atorvastatina 40 mg.

7. CONCLUSIONES

- En pacientes chilenos con CC se detectó el polimorfismo del tipo tandem (TTA)_n en el gen de la HMG-CoA reductasa.
- Estos datos preliminares (n=41) muestran una tendencia, aún no significativa, de una menor reducción de los niveles de LDLc en un sub-grupo de pacientes chilenos con CC, portadores del polimorfismo con los dos alelos con más de 10 repeticiones (>10/>10).
- La prevalencia del polimorfismo (TTA)_n en los pacientes (n=41) incluidos en este estudio difiere de una población europea.

8. BIBLIOGRAFIA

1. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High blood Cholesterol in adult. 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 adult(Adult treatment panel III). JAMA 2001; 285:2486-97.
2. Kajinami K, Takekoshi N, Brousseau M, Schaefer E. Pharmacogenetics of HMG-CoA reductase inhibitors: exploring the potential for genotype-based individualization of coronary heart disease management. Atherosclerosis. 2004; 177:219-234.
3. Weinshilboum R. Inherent and drug response. N Engl J Med. 2003; 348:529-37
4. Evans WE, McLeod H. Pharmacogenomics drug disposition, drug targets and side effects. N Engl J Med. 2003; 348:538-49.
5. Pedro- Botel J et al. Apolipoprotein E genotype affects plasma lipid response to atorvastatin in gender specific manner. Atherosclerosis 2001; 158:183-93.
6. Chasman D, Posada D, Subrahmanyam L, Cook N, Stanton V, Ridker P. Pharmacogenetic study of statin therapy and cholesterol reduction. JAMA 2004;291:2821-2827.
7. Plat J, Mensink RP. Relationship of genetic variation in genes encoding apolipoprotein A-IV, scavenger receptor BI, HMG-CoA reductase, CETP and apolipoprotein E with cholesterol metabolism and the response to plant stanol ester consumption. Eur J Clin Invest 2002; 32:242-250.
8. Hubacek JA, Pistulkova H, Valenta Z, Poledne R. (TTA)_n repeat polymorphism in the HMG-CoA reductase gene and cholesterolemia. Vasa. 1999;28:169-71.
9. Sacks FM et al. The effects of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. N Engl J. Med 1996; 335:1001-9.
10. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study(4S). Lancet 1994; 344: 1383-9.
11. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20.536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. Lancet 2002; 336:7-22.
12. Sever PS et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial-Lipid Lowering Arm(ASCOT-LLA): a multicentric randomized controlled trial. Lancet 2003; 361: 1149-58.