



**UN
POSGRADO**



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
UNIDAD DE MEDICINA FAMILIAR No. 80

**EFFECTO DE LA TERAPIA HIPOLIPEMIANTE COMBINADA
SOBRE LA FUNCIÓN VASOMOTORA ENDOTELIAL EN
PACIENTES HIPERTENSOS ESENCIALES CON
HIPERTRIGLICERIDEMIA E HIPOALFALIPOPROTEINEMIA.**

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA FAMILIAR

PRESENTA:

DRA. EVANGELINA GARCIA JARA
MATRICULA: 11139048
CURP:GAJE720818MCHRRV04

ASESOR:

DR. JAIME CARRANZA MADRIGAL
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

CO-ASESOR:

DR. CLETO ALVAREZ AGUILAR
ESPECIALISTA EN MEDICINA FAMILIAR

CD. MORELIA, MICH.

REGISTRO No 2003.296.0045



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

COLABORADORES

*DRA. JACQUELINE JAUBERT MILLIAT
ESPECIALISTA EN RADIOLOGIA

*DRA. YOLANDA CAMPOS PEREZ
ESPECIALISTA EN RADIOLOGIA

* QFB. MANUEL MEZA CORIA
LABORATORIO DE ANALISIS CLINICOS

**CARLOS GOMEZ ALONSO
MATEMATICO
UNIDAD DE INVESTIGACION CLINICA

**ANEL GOMEZ GARCIA
MAESTRA EN CIENCIAS EN FARAMACOLOGIA BASICA
UNIDAD DE INVESTIGACION CLINICA

(*) HOSPITAL CIVIL "DR MIGUEL SILVA" MORELIA.

(**) H.G.R. No 1 MORELIA.

DR. EDUARDO PASTRANA HUANACO
COORDINADOR DELEGACIONAL DE EDUCACION MÉDICA

DR BENIGNO FIGUEROA NUÑEZ
COORDINADOR DELEGACIONAL DE INVESTIGACION EN SALUD

DR JOSE CORONA GUILLEN
DIRECTOR DE LA UMF 80 MORELIA



DR JAVIER RUIZ GARCIA
COORDINADOR DE EDUCACION E INVESTIGACION EN SALUD
UMF 80 MORELIA

DR. VALENTIN BOA SANCHEZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION
EN MEDICINA FAMILIAR UMF 80 MORELIA



DR RAFAEL VILLA BARAJAS
ESPECIALISTA EN MEDICINA FAMILIAR

AGRADECIMIENTOS

A DIOS

Que por su gran amor ha permitido que llegue hasta este momento de mi vida personal y profesional. Quien logra hacer de mi persona alguien útil y con salud.

A MIS PADRES

Que con su incondicional apoyo y dirección en todas las etapas de mi vida han logrado ser parte fundamental de mis logros.

A MI HERMANO

LUIS FERNANDO

Hombre que con su gran ejemplo como persona responsable, dedicada y entusiasta me ha mostrado el camino correcto. Siempre apoyando mi profesión y a quien le doy las gracias infinitas.

A MIS TIAS Y ABUELOS

Personas de empeño y dedicación; que han demostrado el significado de la fortaleza en todo momento de la vida para llevar a cabo sus metas.

A MIS ASESORES

DR. JAIME CARRANZA MADRIGAL

DR. CLETO ALVAREZ AGUILAR

Por su extraordinaria dirección, apoyo y tiempo dedicado a la realización de éste proyecto de investigación. Lo que hizo posible la culminación del mismo con la mayor seriedad y responsabilidad.

A MIS COLABORADORES

Siempre entusiastas y disponibles para contribuir a la realización de este proyecto de investigación.

A MIS PACIENTES

Mil gracias por su participación, colaboración, disposición y aceptación para trabajar en este proyecto.

A MIS MAESTROS

Por sus enseñanzas, apoyo y gran comprensión en la realización de la especialidad.

A MIS COMPAÑEROS Y AMIGOS

Por compartir, tolerar y apoyar esta etapa de mi vida. A todos ellos agradezco su amistad.

CONTENIDO

RESUMEN	1
SUMMARY	2
INTRODUCCION	3
ANTECEDENTES	8
JUSTIFICACION	18
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	19
OBJETIVO	20
HIPOTESIS	21
MATERIAL Y METODOS	22
TAMAÑO DE LA MUESTRA	24
CRITERIOS DE SELECCIÓN	25
METODOLOGIA	26
VARIABLES DEL ESTUDIO	28
ANALISIS ESTADISTICO	29

RESULTADOS	30
DISCUSION	40
CONCLUSION	43
SUGERENCIAS	44
ANEXOS	45
BIBLIOGRAFIA	51

RESUMEN

La hipertensión, dislipidemia y disfunción endotelial son entidades frecuentemente asociadas, y constituyen un factor de riesgo alto para cardiopatía coronaria. Lo que hace necesario buscar tratamientos que mejoren la función endotelial.

Objetivo: Determinar si el efecto de la terapia de reducción de lípidos combinada se asocia a mejoría de la función vasomotora endotelial en pacientes hipertensos esenciales con hipertrigliceridemia e hipoalfalipoproteinemia.

Tipo de Estudio: Ensayo clínico, controlado con tratamientos activos en un modelo cruzado con duración de 4 semanas y periodo de lavado previo entre tratamientos.

Metodología: Se estudiaron 12 pacientes de ambos sexos con hipertensión, hipertrigliceridemia e hipoalfalipoproteinemia. Tratados con Bezafibrato+Ezetimiba (BZF+EZE) y Bezafibrato+Simvastatina (BZF+SIM). Las variables estudiadas fueron: presión arterial, índice de masa corporal, perfil de lípidos y prueba ultrasonográfica de la función endotelial. Y pruebas de función hepáticas de seguridad. El análisis estadístico se hizo con: prueba t de student para muestras pareadas e independientes.

Resultados: El perfil de lípidos se modificó con ambos tratamientos; BZF+EZE: CT de 204.2 ± 27 a 174.9 ± 36.4 , TG de 318.6 ± 50 a 186 ± 84 y c-HDL de 32.25 ± 6.8 a 36.9 ± 6.8 , no modificó c-LDL; mientras que BZF+SIM: CT: de 204.2 ± 27 a 162 ± 32.9 , TG: de 318.6 ± 50 a 175 ± 80.9 , c-HDL de 32.25 ± 6.8 a 44.4 ± 10.8 y c-LDL de 108.2 ± 28 a 44.4 ± 10.8 ($p=0.004$). La función endotelial mejoró con ambos tratamientos BZF+EZE ($p=0.03$) y BZF+SIM ($p=0.24$).

Conclusión: El Bezafibrato combinado con Ezetimiba ó Simvastatina mejora el perfil de lípidos y la función vasomotora endotelial en hipertensos esenciales con hipertrigliceridemia e hipoalfalipoproteinemia.

SUMMARY

The hypertension, dyslipidaemia and endothelial dysfunction are frequently associated entities. They constitute high-risk factors for coronary heart disease. That makes necessary to search for treatments that improve the endothelial function.

Objective: To determine if the effect of the combined lipid lowering therapy is related to improvement in endothelial function in hypertensive patients with hypertriglyceridemia and hypoalphalipoproteinemia.

Type of Study: clinical trial, controlled with active treatments in a cross over model with duration of 4 weeks and period of previous wash out and between treatments.

Methodology: 12 patients of both sex were studied with hypertension, hypertriglyceridemia and hypoalphalipoproteinemia. They were treated with Bezafibrate+Ezetimibe (BZF+EZE) and Bezafibrate+Simvastatin (BZF+SIM). The studied variables were: blood pressure, body mass index, lipid profile and ultrasonographic endothelial function. Hepatic enzymes were measured as security test. The statistical analysis was made by student t for paired samples

Results: The lipid profile was modified with both treatments; BZF+EZE: CT of 204.2 ± 27 to 174.9 ± 36.4 , TG of 318.6 ± 50 to 186 ± 84 and c-HDL of 32.25 ± 6.8 to 36.9 ± 6.8 , it didn't modify c-LDL; while BZF+SIM: CT: of 204.2 ± 27 to 162 ± 32.9 , TG: of 318.6 ± 50 to 175 ± 80.9 , c-HDL of 32.25 ± 6.8 to 44.4 ± 10.8 and c-LDL of 108.2 ± 28 to 44.4 ± 10.8 ($p=0.004$). The endothelial function improved with both treatments BZF+EZE ($p=0.03$) and BZF+SIM ($p=0.24$).

Conclusion: The Bezafibrate combined with Ezetimibe or Simvastatin improves the lipid profile and the endothelial function clinically evaluated in hypertensive patients with hypertriglyceridemia and hypoalphalipoproteinemia.

INTRODUCCION

Se estima que existen en el mundo 600 millones de personas que padecen hipertensión arterial (HAS), de éstos, 420 millones (70%) corresponden a países en vías de desarrollo. La HAS es uno de los principales factores de riesgo para enfermedad arterial coronaria y accidente vascular cerebral. Alrededor de 17 millones de personas mueren cada año por enfermedad cardiovascular (1.5%) de todos los hipertensos. Se estima que cada 4 segundos ocurre un síndrome coronario agudo y cada 5 segundos un accidente vascular cerebral. Así, las enfermedades cardiovasculares ocupan el primer lugar en morbilidad del paciente adulto en todo el mundo y México no escapa a esta circunstancia. (1)

En 1993 la Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas de México (ENEC) informó una prevalencia del 26.6% de hipertensión arterial. En la Encuesta Nacional de Salud 2000 (ENSA) se informó de una prevalencia de 30.05% ponderada a la distribución poblacional y género del CENSO 2000 (INEGI). El incremento en la prevalencia no es de extrañar y varios factores han sido relacionados incluyendo: incremento de la población en riesgo, incremento de la esperanza de vida, incremento de otros factores asociados como: obesidad, dislipidemia, tabaquismo, diabetes y factores genéticos. A pesar de los grandes esfuerzos realizados para su detección, más de la mitad de la población hipertensa mundial lo ignora. En México aproximadamente 15.2 millones de personas tienen HAS. Uno de cada dos mexicanos después de los 50 años es portador de HAS, según ENSA 2000, el 61% de la población hipertensa desconocía su enfermedad. Del 49% de personas con diagnóstico previo de HAS, menos del 50% están bajo tratamiento médico farmacológico. (2)

El 14.6% de la población con HAS se encuentra en control (menor a 140/90 mmHg). La distribución de la prevalencia de HAS en México por estados de la república ponderada a la distribución poblacional y de género, identificó a los estados del norte como los de mayor prevalencia de HAS. Con excepción de Tabasco y Yucatán, los estados del sur mostraron una prevalencia menor al 30%. Por lo anterior es necesario generar estrategias para la detección, control, tratamiento y prevención, que confronten de manera directa y eficaz este grave problema de salud pública. (2)

El perfil de lípidos plasmático desempeña una parte importante en el desarrollo de la aterosclerosis y aumentan el riesgo cardiovascular. Específicamente los niveles bajos de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (c-HDL) y los niveles elevados de triglicéridos (TG) están estrechamente involucrados en el proceso de la enfermedad y son blancos de la intervención. Las guías clínicas para el manejo de la dislipidemia en adultos del Programa Nacional de Educación del Colesterol (NCEP) y de la Sociedad Europea de Aterosclerosis (EAS) destacan la importancia de valorar el riesgo global de Cardiopatía Coronaria (CC); consideran también que las medidas para modificar el estilo de vida deben ser el centro del tratamiento, reservando los fármacos para los pacientes que continúan con alto riesgo después de tratamiento dietético intensivo. Las clases de lípidos plasmáticos son el colesterol (libre o esterificado), los triglicéridos y los fosfolípidos. Estos lípidos tienen un papel fisiológico importante y son transportados a través de vías metabólicas complejas. Para llegar a los tejidos del organismo, los lípidos deben empaquetarse en lipoproteínas de alto peso molecular. La dislipidemia se define cuando los niveles de lípidos plasmáticos son anormales. (3)

La elevación de colesterol total (CT) ó de c-LDL sin aumento de TG se llama hipercolesterolemia, mientras que la elevación de TG se denomina hipertrigliceridemia. La hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia concomitante es llamada dislipidemia combinada. También las concentraciones bajas de c-HDL constituyen una dislipidemia, sola ó combinada con otros lípidos anormales. (3)

Las dislipidemias pueden ser genéticas (dislipidemias primarias), causadas por otros trastornos, fármacos, factores del comportamiento (dislipidemia secundarias) ó pueden atribuirse a la presencia concomitante de ambas. Existe una fuerte evidencia de que la presencia de múltiples factores de riesgo tiene como resultado una elevación sinérgica del riesgo de CC. Por ejemplo, la presencia concomitante de elevación de CT ó c-LDL, elevación de TG y disminución de c-HDL se han asociado a un riesgo muy elevado de CC. El riesgo relativo de CC en un individuo hipercolesterolémico, hipertenso y fumador es nueve veces mayor del individuo sin éstos factores de riesgo. La dislipidemia, la hipertensión y la resistencia a la insulina se encuentran con frecuencia en pacientes obesos; por lo que la obesidad se asocia a un riesgo global elevado y contribuye de forma independiente al riesgo de CC. (4)

Las dislipidemias son comúnmente clasificadas por fenotipos definidos, que suelen ser como una guía para la terapia; pero no determinan si la dislipidemia es primaria ó secundaria. La clasificación de dislipidemias de Fredrickson desarrollada en el Instituto Nacional para la Salud no toma en cuenta el c-HDL. (4)

CLASIFICACION DE FREDRICKSON DE LAS HIPERLIPIDEMIAS

Fenotipo	Lipoproteína elevada	Niveles de lípidos elevados	Nivel de colesterol plasmático	Nivel de triglicérido plasmático	Aterogenicidad
I	Quilomicrones	TG	No ↑	↑↑↑	Ninguno
Ila	LDL	CT	↑↑	N	+++
Ilb	LDL y VLDL	TG y CT	↑↑	↑↑	+++
III	IDL	TG y CT	↑↑	↑↑↑	+++
IV	VLDL	TG y CT	No ↑	↑↑	+
V	VLDL	TG y CT	↑↑	↑↑↑↑	+

TG triglicéridos, CT colesterol, VLDL lipoproteínas de muy baja densidad, IDL lipoproteínas de densidad intermedia, N normal. American Collage of Physicians, Philadelphia, 1986. (4)

Desde las observaciones experimentales de Furchgott acerca del papel del endotelio en la regulación del tono vascular surgió un enorme progreso en el conocimiento adquirido acerca de la biología de éste órgano y de su rol fundamental en la salud y en la enfermedad cardiovascular. En la interfase sangre, la pared vascular funciona como un integrador de señales y modulador equilibrado de elementos efectores, responsables de la homeostasis y la integridad estructural y funcional de los vasos sanguíneos. Por tanto, el endotelio disfuncionante favorecerá la aparición de vasoconstricción, inflamación, arterosclerosis y trombosis. Tener Disfunción Endotelial (DE) vasomotora ó tener niveles aumentados de indicadores de activación endotelial (Selectinas, VCAM, ICAM, etc.) son predictores de un alto riesgo cardiovascular. Siendo el argumento para preservar la función endotelial, atenuar ó revertir la DE. (5)

La DE se define en términos conceptuales como el desequilibrio entre factores vasorrelajantes ó vasoconstrictores, mediadores procoagulantes ó anticoagulantes y entre sustancias inhibidoras del crecimiento ó promotoras del crecimiento. En términos clínicos es un síndrome caracterizado por aterosclerosis, trombosis, vasoespasmo local ó generalizado, que podría resultar con la aparición de hipertensión, falla cardiaca, preeclampsia, angiopatía diabética, enfermedad cardiaca isquémica ó reestenosis postangioplastia. (6)

La DE no es sino un estado de riesgo de lesión tisular que resulta de una alteración global e integral, no discreta, de la homeostasis endotelial expresado como una función exagerada ó deprimida. Ludmer en 1980 para la evaluación de la función endotelial vasomotora en un grupo de individuos con y sin evidencia de enfermedad arterial coronaria utilizó como método diagnóstico la angiografía coronaria cuantitativa (ACC) y como estímulo endotelial la acetilcolina intracoronaria. En 1992 aparecen en escena los estudios no invasivos utilizando ultrasonido de alta resolución fortaleciendo el aprendizaje acerca de la función endotelial en el interés práctico. (7)

El endotelio es un protagonista clave en las etapas iniciales de la aterosclerosis y la imagenología vascular no invasiva como la tomografía por emisión de positrones y la vasoreactividad de la arteria humeral evaluada mediante ultrasonido han surgido como herramientas potencialmente útiles para la identificación de la disfunción endotelial. Ambas técnicas han sido utilizadas con éxito para demostrar la asociación entre la disfunción endotelial y los factores de riesgo de la arteriopatía coronaria establecida ó clínicamente evidente. (8)

ANTECEDENTES

En el primer informe del grupo de expertos del programa nacional de educación sobre el colesterol (NCEP) acerca de la detección, valoración y tratamiento de la hipercolesterolemia en adultos (ATP I) se esbozó la estrategia de prevención secundaria de la cardiopatía coronaria en individuos con concentraciones elevadas de c-LDL (160 mg/dl) ó concentraciones moderadamente elevadas (130-159 mg/dl) y múltiples factores de riesgo. (9)

En el segundo informe (ATP II) se confirmó la importancia de esta estrategia y se redujo la concentración de c-LDL deseable en pacientes con cardiopatía coronaria (100 mg/dl). (10)

En el tercer informe (ATP III) se pugna por un tratamiento más intensivo para reducir el c-LDL en determinados grupos de individuos y presta especial atención a la prevención primaria en pacientes con múltiples factores de riesgo. (11)

Estudios clínicos y epidemiológicos muestran que triglicéridos elevados y bajos niveles de lipoproteínas de alta densidad (c-HDL) son factores de riesgo independientes para enfermedad coronaria. Sin embargo, la corrección de covariantes frecuentemente debilita la significancia predictiva de los triglicéridos, mientras que la evidencia para el c-HDL es consistentemente más fuerte. Algunos datos indican que hay un 2% a 3% disminución del riesgo coronario por cada 1 mg/dl de incremento en c-HDL, mientras que el beneficio de disminuir los triglicéridos parece ocurrir a largo plazo en pacientes con los más altos niveles. Las guías del Programa de Educación Nacional para el Tratamiento del Colesterol en Adultos (ATP III) enfatizan la disminución de los triglicéridos que en elevar las c-HDL identificando c-VLDL y c-LDL como punto de importancia en la terapia. El objetivo en la práctica clínica es la disminución de c-LDL como meta primaria en la terapia de reducción del riesgo cardiovascular. (12)

La manifestación más asociada a la aterosclerosis coronaria es reflejada en la anormalidad de la función vasodilatadora del endotelio (DE) La vasodilatación dependiente de endotelio es mediada por diversos factores generados por las células endoteliales más prominentemente el Oxido Nítrico. Uno de los mecanismos más importantes por los cuales la función vasodilatadora del endotelio empeora, es la excesiva producción de radicales libres de oxígeno. Se ha reportado que los radicales libres de oxígeno reaccionan con el óxido nítrico para degradarlo, causando la pérdida de su efecto dilatador en el músculo liso vascular. (12)

Además desde las observaciones de Steinberg y colaboradores a principios de 1980 donde informaron que las c-LDL pueden ser modificadas oxidativamente por anticuerpos y ser incorporadas a los macrófagos, resultando en la formación de células espumosas, rasgo característico de la lesión aterosclerótica, por lo tanto un elemento central en la patogénesis de muchas enfermedades, entre ellas la aterosclerosis, la hipertensión y la vasculopatía diabética. (13)

Schmieder ha destacado el rol del deterioro de la función endotelial en el desarrollo de aterosclerosis en humanos con hipertensión arterial e hipercolesterolemia. En ambas enfermedades, el incremento en la producción de aniones superóxido y el estrés oxidativo representan los mecanismos principales que causan DE. Así, las estrategias terapéuticas deberían enfocarse a restaurar la biodisponibilidad del óxido nítrico. Lo cual se ha intentado demostrar con la disminución de lípidos en la hipercolesterolemia. Pero los mecanismos por los cuales la biodisponibilidad del óxido nítrico puede ser mejorada por cualquier terapia no han sido completamente dilucidados y serán objeto de futuras investigaciones. (14)

El endotelio desempeña un importante papel en el mantenimiento de la estructura y la función vascular. Por el contrario una función endotelial anormal deteriora el tono vascular, favorece la agregación plaquetaria, la adhesión de monocitos y se asocia con un incremento en el riesgo de futuros eventos cardiovasculares. Así, la restauración de la función endotelial ha llegado a ser una atractiva meta terapéutica. El óxido nítrico tiene efectos protectores cardiovasculares fundamentales que incluyen el control de la vasodilatación dependiente de endotelio, la adhesión leucocitaria, la agregación plaquetaria, la expresión de moléculas de adhesión, la presencia de endotelinas e inhibición de la inflamación vascular. La biodisponibilidad del óxido nítrico es determinada por el balance entre la síntesis, realizado por la sintasa endotelial de óxido nítrico (eNOS) y la inactivación por los aniones superóxido. La producción de óxido nítrico es dependiente de la presencia de cofactores intracelulares tales como tetrahidrobiopterina (BH4) y el substrato l-arginina, y se ha demostrado que la eNOS puede generar aniones superóxido durante la deficiencia intracelular de tetrahidrobiopterina. Este fenómeno es llamado desacoplamiento de eNOS y ha sido observado durante la deficiencia intracelular de l-arginina e incrementado por las concentraciones de c-LDL. (15)

Algunos estudios en humanos han demostrado que la reducción de las concentraciones de colesterol en plasma en un 30% puede mejorar la vasodilatación dependiente de endotelio en la arteria coronaria, lo cual fue demostrado por Egashira y colaboradores después de 6 meses de terapia con 40mg diarios de lovastatina. Interesantemente la combinación de una estatina con un antioxidante (probuco) puede tener aún efectos más favorables en la función endotelial de las arterias coronarias. (15)

La vasodilatación dependiente de endotelio en arterias periféricas usando el ultrasonido de alta resolución representa un parámetro atractivo que permite evaluar de manera no invasiva la función endotelial antes y después de la intervención terapéutica. Usando ésta técnica ha sido demostrado que el efecto benéfico de las estatinas en la función endotelial no está limitado a arterias coronarias, ya que también se demuestra en arterias periféricas tales como la arteria humeral. (15)

Los inhibidores de la reductasa 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA), también llamados "estatinas" son potentes drogas reductoras del colesterol plasmático, además de cambios favorables en el perfil lipídico. Sin embargo recientes investigaciones llevadas a cabo in Vitro han identificado un gran número de acciones celulares de las estatinas. Muchas de estas acciones, si no es que todas, relacionadas a la inhibición de la reductasa HMG-CoA. Dependiendo del tejido involucrado, estos mecanismos pueden permitir diversos efectos pleiotróficos benéficos, tales como mejorar la función endotelial, inhibición del crecimiento celular, reducción de la respuesta trombogénica, reducción de la inflamación y estabilización de las plaquetas. (16)

La pared vascular ha sido el punto mayor en la exploración de los efectos pleiotróficos de las estatinas. Esto parece tener sentido porque el deterioro de la función endotelial es común en la hipertensión, así como también en la mayoría de las enfermedades crónicas cardiovasculares y renales. Recientemente, ha ganado atención la expresión de un gen dependiente del incremento en la estatina y la actividad de la isoforma de la eNOS. Con respecto a los efectos pleiotróficos de las estatinas, es de particular interés que la disrupción del gene de la eNOS ó la administración de inhibidores de eNOS, deteriora el efecto vasculoprotector de las estatinas. (17)

El tratamiento con inhibidores de la reductasa HMG-CoA mejora la disfunción endotelial en pacientes con hipercolesterolemia y ésta mejoría en la función endotelial no fué correlacionada con la reducción en los niveles totales de colesterol en el suero. También ha sido mostrada su respuesta de modulación inmune que parece tener importantes efectos en la trombogénesis, reduciendo la expresión, producción y actividad del factor tisular, disminuyendo la formación de trombos plaquetarios y mejorando la fibrinólisis. (18)

Las estatinas tienen propiedades pleiotrópicas que complementan sus efectos de reducción del colesterol. Estas propiedades son particularmente importantes para establecer el beneficio en la enfermedad arterial coronaria más allá de la sola reducción del colesterol, las cuales incluyen:

- Mejoría de la DE mediada por oxido nítrico y la autorregulación de la expresión de endotelina 1.
- Efectos antioxidantes.
- Propiedades antiinflamatorias.
- Inhibición de la proliferación celular con acciones anticarcinogénicas en animales.
- Estabilización de las placas ateroscleróticas.
- Efectos anticoagulantes.
- Inhibición del rechazo agudo en transplantes de corazón y riñón.

Las estatinas han mostrado ser útiles en estudios de prevención primaria y secundaria; a través de la acción atribuida de reducción del c-LDL. Sin embargo, el análisis de estudios clínicos a largo plazo sugiere que las estatinas se asocian a cambios mínimos en las dimensiones de la luz arterial en angiografías, incrementan la perfusión miocárdica y reducen episodios recurrentes de angor. Los potenciales mecanismos que influyen en estos efectos son: la modulación de la función endotelial, estabilización de la placa, atenuación de la aterogénesis, efecto antiinflamatorio y antitrombótico. (19)

Los efectos pleiotrópicos de las estatinas actualmente son tomados en consideración cuando se instituye una terapia combinada para pacientes con alto riesgo cardiovascular. Además de los efectos complementarios en los lípidos pueden realzar los beneficios de la terapia de combinación en comparación con las monoterapias y han sido probadas recientemente con énfasis en la función endotelial. (20)

Ciertas estatinas ó inhibidores de reductasa de HMG-CoA están clínicamente probados para prevenir los eventos coronarios y cerebrovasculares en personas con elevados niveles de colesterol plasmático. Varios estudios han mostrado que las estatinas pueden mejorar la vasodilatación arterial dependiente de endotelio que está típicamente alterada en estas personas. La hipercolesterolemia, disfunción endotelial e hipertensión son condiciones que frecuentemente coexisten, aún en ausencia de lesiones ateroscleróticas documentadas. En teoría, para mejorar la disfunción endotelial, la reducción del colesterol con estatinas puede disminuir la presión sanguínea en personas con hipertensión e hipercolesterolemia; lo que soporta futuras hipótesis del efecto positivo de las estatinas en la función endotelial. (21)

Dada la relación entre mejorar la reactividad vascular y el desarrollo de aterosclerosis, los resultados obtenidos con el uso de fenofibrato podrían tener plenas implicaciones del rol de la hipertrigliceridemia en la aterosclerosis. El peso de ésta evidencia experimental soporta el papel que tiene la lipoproteinlipasa en la formación de ácidos grasos libres y en la disfunción endotelial asociada a la hipertrigliceridemia. (22)

El uso conveniente de la terapia hipolipemiente combinada además de lograr grandes cambios en el perfil de lípidos evita algunos efectos adversos asociados a las altas dosis de la monoterapia en pacientes con dislipidemia. De las combinaciones más utilizada con acción sinérgica es una estatina asociada a un derivado del ácido fibríco. Los fibratos tienden a reducir los triglicéridos y elevar las c-HDL principalmente por estimulación de la actividad de la lipoprotein-lipasa y promoviendo la depuración de c-VLDL del plasma. Las estatinas complementan ésta acción aumentando la expresión de receptores para la aclaración de las c-LDL generada a partir de c-VLDL. La terapia combinada incluye un incremento potencial en los efectos secundarios (miopatía y hepatotoxicidad). Sin embargo se ha demostrado que esta alternativa es tan efectiva en las mismas dosis ya que se asocia a menor costo, mayor tolerancia y seguridad. (23)

La terapia de combinación con fluvastatina y bezafibrato en pacientes con hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia puede ser utilizada con seguridad para disminuir los niveles de lípidos a futuro y es bien tolerada ya que no se observan incrementos estadísticamente significativos de los marcadores de daño muscular (24).

En el análisis del West of Scotland Coronary Prevention (WOSCOP) y el Cholesterol Recurrent Events (CARE) se indica que después de comparar los niveles de colesterol sérico en los grupos de pacientes tratados con estatina vs placebo, existe una disminución significativa del riesgo de cardiopatía coronaria. Estos hallazgos sugieren que las estatinas pueden tener efectos benéficos más allá de disminuir el colesterol (25)

El Bezafibrato es un fármaco derivado del ácido fibrico utilizado específicamente para tratar la dislipidemia combinada y la hipertrigliceridemia. Su mecanismo de acción es sobre el metabolismo de las lipoproteínas. Estos incluyen síntesis de triglicéridos de VLDL, aumento de la lipoprotein-lipasa y aumento de la depuración de LDL del plasma mediado por receptores. El Bazafibrate Coronary Atherosclerosis Intervention Trial (BECAIT) es un ensayo clínico a 5 años de pacientes con CC previa y niveles de colesterol y triglicéridos de < 200 mg/dl y 150 mg/dl; usando como terapia Bezafibrato 200mg vs placebo redujo un 9% el colesterol sérico total, 31% los triglicéridos y un incremento del 9% en c-HDL sin modificación significativa del c-LDL. Además de registrar mejoría en el diámetro medio mínimo de la luz arterial en las angiografías. (26)

En el 2000 Rubin investigó los fibratos y su relación con CC. Al determinar que los fibratos pueden ser benéficos en sujetos con triglicéridos altos cuando se asocian a valores bajos de c-HDL, a síndrome metabólico ó a ambos. Sostuvo que en sujetos sin CC demostrada, probablemente sea razonable considerar la hipertrigliceridemia como incremento en el marcador de riesgo coronario. Por lo que sería aconsejable otorgar tratamientos intensivos y modificación de otros factores de riesgo como hipertensión, diabetes y obesidad. (27)

Ezetimiba es un inhibidor específico de la absorción intestinal de colesterol y miembro de una clase nueva de fármacos hipolipemiantes. Su principal efecto sobre las lipoproteínas plasmáticas es reducir las concentraciones de c-LDL. Se ha utilizado en monoterapia y en combinación con estatinas. Actúa interfiriendo con la absorción de colesterol en el intestino delgado. Una consecuencia de la reducción de la absorción de colesterol es la disminución del reservorio hepático de colesterol. (28)

En un intento por reestablecer la homeostasis del colesterol hepático, aumenta los receptores de c-LDL hepáticos y acelera la eliminación de las c-LDL del plasma. Después de la ingesta se convierte en glucorónido de ezetimiba que experimenta una amplia circulación enterohepática y la excreción predominante del fármaco es por vía intestinal. (28)

Se ha comunicado en estudios de fase III que ezetimiba 10 mg/día, en comparación con placebo, provoca reducciones del 19% del c-LDL, del 8% en los triglicéridos y un 3% de aumento en el c-HDL. Tiene buena tolerancia cuando se utiliza en monoterapia. Cuando se utilizó ezetimiba combinado con estatinas (simvastatina) produce importante reducción del c-LDL pero se registraron aumentos de las transaminasas en el 1.3% de los pacientes en comparación con el 0.4% para los tratados con monoterapia de estatinas. No se han comunicado casos de miopatía con ezetimiba (29).

En el Atorvastatin Comparative Cholesterol Efficacy and Safety Study (ACCESS) solo el 43% de los pacientes con CC alcanzaron las metas establecidas en el ATP III para c-LDL. Pero cuando se coadministra atorvastatina con ezetimiba produce reducciones significativas del c-LDL y triglicéridos; así como elevación del c-HDL. Esta asociación ofrece adecuada tolerancia y es altamente eficaz como nueva opción de tratamiento para pacientes con hipercolesterolemia primaria y riesgo de CC. (30)

Ezetimiba es el primer medicamento inhibidor de la absorción intestinal aprobado por la FDA en noviembre del 2002 que reduce los niveles del c-LDL en 15 a 20% usado como monoterapia. Debido a su intervención en la circulación enterohepática y en la producción de colesterol endógeno; ya que la síntesis de colesterol endógeno es de aproximadamente 900 mg/dl y es varias veces mayor que el colesterol de la dieta. Por lo que la disminución de c-LDL es debido al incremento en el catabolismo endógeno del c-LDL. Sus efectos en los triglicéridos y en el c-HDL son triviales. Ezetimiba es utilizada efectivamente en combinación con una estatina con reducciones del 70% en c-LDL comparada con la monoterapia de estatinas. (31)

La evidencia del beneficio clínico en la reducción del c-LDL ha constituido la principal fuerza impulsora del desarrollo de nuevos fármacos reguladores de los lípidos en las últimas dos décadas. Los datos de los estudios sobre estatinas indican que la reducción de los eventos de CC correlaciona mejor con la disminución porcentual del c-LDL que con el valor absoluto. La máxima reducción de CC se observó en el Estudio Escandinavo de Supervivencia con Simvastatina (4S), donde ésta estatina disminuyó el c-LDL más que la pravastatina en el Estudio del Oeste de Escocia de Prevención Coronaria (WOSCOPS). (32)

Cada vez se reconoce más la importancia de la dislipidemia como factor de riesgo para CC en pacientes con diabetes tipo 2. El análisis de los estudios sobre estatinas mostró significativa reducción de CC, oscilando entre el 25% en el Estudio sobre el Colesterol y Eventos Recurrentes (CARE) (33), el 42% en 4S y un 24% en el Estudio de Intervención de Lipoproteínas de Alta Densidad en la Administración de Veteranos (VAHIT), donde el fármaco utilizado fue el fibrato de gemfibrozilo. (34)

JUSTIFICACION

En el ATP III de las guías para el manejo del colesterol definen al síndrome metabólico como la presencia de 3 o más de las siguientes condiciones: Obesidad Abdominal (circunferencia de cintura > 102 cm en hombres y > 89 cm en mujeres), Intolerancia a la glucosa (glucosa de ayuno ≥ 110 mg/dl), Presión Sanguínea de por lo menos 130/85, triglicéridos altos ≥ 150 mg/dl ó bajos niveles de c-HDL <40 mg/dl en hombres y <50 mg/dl en mujeres. Para lo cual se deberán intensificar las modificaciones del estilo de vida dedicadas a todos los individuos e instituirse una apropiada terapia para cada uno de sus componentes.

La disfunción endotelial no sólo desempeña un papel importante en la aterogénesis precoz, sino que también es participante clave en la fisiopatología de la arteriopatía coronaria establecida. Lo que sugiere que la valoración de la vaso-reactividad endotelial parecer ser una importante herramienta de diagnóstico y de pronóstico.

El endotelio anormal es el resultado de factores de riesgo cardiovascular establecidos; por ejemplo, la hipertensión, la dislipidemia, el tabaquismo y la diabetes mellitus. Por lo anterior, se pretende valorar si la terapia hipolipemiente combinada mejora la función vasomotora endotelial evaluada ultrasonográficamente. En el entorno clínico, la función endotelial es habitualmente evaluada mediante la respuesta vasodilatadora a estímulos farmacológicos ó mecánicos. Los primeros son invasivos y pueden ser peligrosos ya que implican la infusión intravenosa de sustancias vasoactivas. Mientras que la estimulación mecánica produce un estímulo local, que en arterias como la humeral refleja el estado de la función vasomotora coronaria dependiente del endotelio.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En el estudio prospectivo de intervención farmacológica que se llevó a cabo en la unidad, con el uso de Bezafibrato de 400 mg vs Placebo mostró que efectivamente aunque éste reduce el nivel de triglicéridos, aumentó los valores de c-HDL, facilitó el control de la hipertensión, pero no modificó la vasodilatación dependiente de flujo, lo que sugiere que para mejorar la función vasomotora endotelial se requiere de reducir los niveles de c-LDL ó bien de los efectos peiotrónicos de otros hipolipemiantes, por lo cual surge la siguiente pregunta:

¿La terapia de reducción de lípidos combinada (Bezafibrato 400mg asociado a una Estatina ó Bezafibrato 400mg asociado a Ezetimiba) es útil tanto para mejorar los niveles de lípidos séricos como para mejorar la vasodilatacion dependiente de flujo?

OBJETIVO

Determinar si el efecto de la terapia de reducción de lípidos combinada se asocia a una mejoría de la función vasomotora endotelial en pacientes hipertensos esenciales con hipertrigliceridemia e hipoalfalipoproteinemia.

HIPOTESIS

El Bezafibrato asociado a Simvastatina ó Bezafibrato asociado a Ezetimiba al disminuir los niveles de c-LDL mejora la respuesta vasomotora endotelial en pacientes hipertensos esenciales con hipertrigliceridemia e hipoalfalipoproteinemia.

MATERIAL Y METODOS

TIPO DE ESTUDIO

Ensayo clínico, controlado con tratamientos activos en un modelo cruzado con duración de 4 semanas y periodo de lavado previo entre tratamientos.

UNIVERSO DE TRABAJO

El estudio se llevó a cabo en la U.M.F. No 80 del IMSS y en la Unidad de Investigación del Hospital Civil "Dr. Miguel Silva" de Morelia, Michoacán. Se invitó para participar a pacientes hipertensos esenciales quienes acuden a la Consulta Externa de Medicina Familiar que reúnan los criterios de selección, en el periodo Enero a Julio del 2004. Se informó ampliamente a los pacientes lo relativo al protocolo de estudio, de los motivos para su realización, del riesgo-beneficio de los tratamientos y se respondió a las dudas y comentarios. Al aceptar participar se solicitó firmar el formato de consentimiento informado con testigo.

RECURSOS

Recursos Humanos:

- ◆ Pacientes Hipertensos Esenciales.
- ◆ Médicos Especialistas Asesores.
- ◆ Medico Radiólogo Ultrasonografista.
- ◆ Ing. Químicos Farmacobiólogos.
- ◆ Matemático.
- ◆ Médico Residente de Medicina Familiar.

Recursos Materiales:

- ◆ Fármacos en estudio.
- ◆ Reactivos y Equipo de Laboratorio Clínico.
- ◆ Equipo de Esfigmomanómetro.
- ◆ Equipo de ultrasonido doppler a color.
- ◆ Transductor lineal de alta resolución (7.5MHz).
- ◆ Camilla ancha y cómoda (que permita la abducción del brazo a 45 grados).
- ◆ Ambiente controlado (temperatura entre 20 °-24°).
- ◆ Lápiz de piel, Lápices y Formatos anexos al protocolo.
- ◆ Papel absorbente.
- ◆ Computadora con paquete estadístico SPSS v 10.0 para Windows. Chicago III.
- ◆ Impresora y hojas blancas suficientes.

Recursos Financieros:

- ◆ Apoyo para reactivos y equipo laboratorial clínico.
- ◆ Apoyo de los laboratorios farmacéuticos.
- ◆ Apoyo de Ultrasonido.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Sobre la base a los antecedentes del trabajo anterior, donde se calculó una muestra de 12 pacientes, se intentó utilizar éste mismo grupo de pacientes, esto no fue posible ya que solamente 7 de ellos aceptaron participar en este estudio y los otros 5 son pacientes no incluidos previamente. Sin embargo el tamaño de la muestra es suficiente ya que no se pretende establecer una diferencia en el efecto hipolipemiente de los dos tratamientos, por el contrario se busca una reducción similar del nivel c-LDL.

En la estimación del tamaño de muestra para un estudio que compara la media de una sola muestra con un valor estándar observamos lo siguiente: el nivel de significación deseado (α) relacionado con la hipótesis nula que comprende a μ_0 . Dicho nivel $\alpha = 0.05$. La diferencia entre las medias que debe detectarse $\mu_0 - \mu_1$. La desviación estándar σ de la población estudiada.

El punto ó razón crítica que separa el 95% del restante 5% es igual a 1.96 (valor de tablas para una distribución normal estándar) valor de z no direccional (con dos colas). Además se requiere de una probabilidad de 0.80 de detectar una diferencia que sea verdadera. El valor ó punto crítico que separa el 20% inferior del 80% restante es igual a -.84 (valor de tablas para una distribución normal). La magnitud ó diferencia de promedios que se quiere detectar le llamamos: $\varepsilon = \mu_0 - \mu_1$; Donde $\mu_0 = 135.00$ (trabajo antecedido) y $\mu_1 = 110.00$ y la $\sigma = 31.67$. Al aplicar la formula resultarán 12 pacientes para este proyecto.

$$n = \left(\frac{(Z\alpha - Z\beta) \sigma}{\mu_0 - \mu_1} \right)^2$$
$$n = \left(\frac{((1.96 - (-.84)) (31.67))}{(135.00 - 110.00)} \right)^2$$
$$n = \left(\frac{88.676}{25} \right)^2$$

$$n = 12.5815$$

CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSION

- ◆ Pacientes femeninos y masculinos.
- ◆ Mayores de 18 años.
- ◆ Hipertrigliceridemia ≥ 150 mg/dl pero < 400 mg/dl.
- ◆ Pacientes hipertensos esenciales.
- ◆ Con adscripción a la UMF 80.
- ◆ c-HDL $<$ de 40 mg/dl.
- ◆ Residentes de Ciudad Morelia, Michoacán.
- ◆ Sin antecedente de enfermedad hepática crónica ni reacciones adversas a alguno de los fármacos en estudio.

CRITERIOS DE EXCLUSION

- ◆ Pacientes con reacciones adversas al medicamento en estudio.
- ◆ Pacientes que no se ajusten al protocolo de estudio.

CRITERIOS DE NO INCLUSION

- ◆ Pacientes embarazadas.
- ◆ Pacientes con enfermedad renovascular bilateral ó riñón único.
- ◆ Pacientes con enfermedad hepática, vesicular y miopatías.
- ◆ Diabéticos 1 y 2
- ◆ Pacientes con valores de CPK y Transaminasas 2 veces por arriba del límite superior normal.

METODOLOGIA

- ◆ Se explicó el protocolo al paciente.
- ◆ Se realizó la historia clínica a cada paciente. (Anexo 1)
- ◆ La aceptación de participar al firmar formato de consentimiento informado con testigo. (Anexo 2)
- ◆ Se obtuvo muestra sanguínea al inicio y término de los tratamientos.

- ◆ En la Evaluación Ultrasonográfica al inicio y término de los tratamientos se informa a cada paciente las siguientes recomendaciones:
 - + Evitar el ejercicio el día de la prueba.
 - + Sentarse 20 minutos antes de subir a la camilla.
 - + Ayuno por > de 6 hrs.
 - + Pasar a la camilla en decúbito supino (reposar 10 minutos).

- ◆ Se eligió el brazo dominante.
- ◆ Con el ultrasonido conectado a un transductor lineal de alta resolución (7.5MHz), se obtuvo la imagen de la arteria humeral justo por encima de la fosa antecubital y se tomó en plano longitudinal.
- ◆ Una vez seleccionada la imagen, el transductor se fijó y se señaló el sitio con un marcador. Con el fin de proceder a las siguientes fases:
 - I Obtención de la imagen de la arteria humeral en condiciones basales.
 - II Fase de oclusión: se insufla el esfigmomanómetro en el tercio proximal del antebrazo, hasta alcanzar una presión de 60 mmHg por encima de la presión arterial sistólica y se mantiene durante 5 minutos para provocar isquemia.

Se le indicó al paciente no movilizar la mano ni el miembro torácico implicado en la maniobra durante el tiempo que estuvo insuflado; después de los 5 minutos de oclusión se liberó ésta, resultando una hiperemia reactiva, se esperó 60 seg. Y se obtuvo nuevamente la imagen de la arteria humeral.

III Las imágenes obtenidas se miden, analizan y procesan con software que contiene un algoritmo que automáticamente realiza el cálculo de la medida de los diámetros.

Las mediciones de las variables en estudio y de las presiones arteriales se reportaron en formatos realizados ex profeso para el presente estudio. (Anexo 3,4 y 5)

En 1998 la técnica de ultrasonido de alta resolución para la evaluación no invasiva de la función endotelial en la arteria braquial fue introducida en Colombia y Latinoamérica por los doctores Accini J, Sotomayor A, Trujillo F, Barrera JG, López –Jaramillo P et al., la cual cuenta desde el inicio con cinco fases:

Fase I.- Conocimiento, adiestramiento y estandarización de la técnica.

Fase II.- Determinación de los valores normales y los factores asociados.

Fase III.- Comportamiento de la velocidad mediada por flujo (VMF) en la etnia latinoamericana.

Fase IV.- VMF como predictor pronostico.

Fase V.- Beneficios clínicos de la intervención farmacológica en la disfunción endotelial.

Hasta ahora se llevan acabo las tres primeras fases de este proyecto cuyo elemento central es la técnica de ultrasonido para valorar la vasodilatación mediada por flujo. (35).

En 1996 se aplicó un transductor > 7.5 MHz que permitió mayor resolución de la imagen. Los valores máximos de %VMF se realizaron a los 60 seg., lo que permitió estandarizar el valor VMF. En esta experiencia la VMF realizada por ultrasonido mostró ser una prueba exacta, reproducible, confiable, relativamente fácil de estandarizar, bien tolerada por los pacientes y de gran precisión. (36)

VARIABLES DEL ESTUDIO

VMF (Vasodilatación mediada por flujo):

- ◆ Diámetro de la luz arterial humeral (mm).
- ◆ Área de la luz de la arteria humeral (mm²).
- ◆ Deltas o diferencias en el diámetro y el área (mm, mm² o porcentaje).

Perfil de Lípidos:

- ◆ Colesterol total en mg/dl.
- ◆ Colesterol HDL en mg/dl.
- ◆ Triglicéridos en mg/dl.
- ◆ Colesterol LDL en mg/dl calculado por la fórmula de Friedewald:

Colesterol LDL = Colesterol total – colesterol HDL - (Triglicéridos/5).

Como pruebas de seguridad se realizaron mediciones de CPK, AST, ALT de control y a las 4 semanas de cada grupo de tratamiento.

ANALISIS ESTADISTICO

Los resultados obtenidos fueron reportados en medias \pm desviación estándar. Al inicio del estudio los 12 pacientes se asignaron aleatoriamente para recibir bezafibrato (400mg) asociado a simvastatina (10mg) ó bezafibrato (400mg) asociado a ezetimiba (10mg) se utilizó la prueba estadística de t de Student para muestras independientes al valorar la homogeneidad de las variables. Para evaluar las diferencias en las medias de las variables estudiadas en los valores iniciales y posmaniobra, el análisis estadístico se realizó con la t de Student para muestras pareadas.

Se consideró como significancia estadística un valor de $p < 0.05$. Todos los cálculos se realizaron en el paquete estadístico SPSS v10.0 para Windows. Chicago III.

CONSIDERACIONES ETICAS

Este proyecto de investigación se llevó a cabo con acuerdo a los lineamientos de la declaración de Helsinki. Además de ser sometido a consideración del Comité de Investigación y Ética Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social de la Unidad de Medicina familiar No. 80 en Morelia, Mich.

A los pacientes invitados a participar se les informó sobre el objetivo del estudio, los efectos secundarios a esperar y de que la información recabada permaneció confidencial durante todo el estudio. Los valores obtenidos pueden ser almacenados de manera electrónica y pueden ser usados para estudios posteriores. La aceptación de participar en el estudio se realizó bajo el formato de consentimiento informado firmando de conformidad una vez aclaradas sus dudas, teniendo en cuenta que los medicamentos utilizados han sido aprobados por la FDA y que la técnica no invasiva de ultrasonido de alta resolución para valorar la función endotelial es bien tolerada y precisa.

RESULTADOS

La tabla 1 muestra las características clínicas de la población estudiada, reportada en medias \pm desviación estándar de la edad, peso, talla e índice de masa corporal, mientras que el sexo es reportado por distribución. Resaltan dos factores de riesgo para cardiopatía coronaria como son la hipertensión arterial y la obesidad.

La tabla 2 reporta los niveles de presión arterial sistólica, diastólica y frecuencia cardiaca en la población estudiada en ella se observa diferencia significativa de la presión arterial diastólica (81.8 ± 10.4 vs 75.1 ± 13.17 mmHg, $p=0.01$) en la población tratada con Bezafibrato asociado a Ezetimiba en relación a su control. (Figura 1)

La tabla 3 muestra el efecto de la terapia hipolipemiente combinada sobre el perfil de lípidos. En ella se observa que el tratamiento con Bezafibrato+Ezetimiba provoca una reducción significativa en los niveles de Colesterol Total respecto al control ($p=0.01$), de manera similar en los Triglicéridos ($p=0.0002$) y sobre el c-HDL un incremento también significativo con respecto al control ($p=0.02$), sin cambios en los niveles de c-LDL. Mientras que el tratamiento con Bezafibrato+Simvastatina redujo el Colesterol Total ($p=0.0003$), los Triglicéridos ($p=0.0001$) y el nivel de c-LDL respecto a su control ($p=0.004$) y respecto a Bezafibrato+Ezetimiba ($p=0.01$), y produjo un incremento en los niveles de c-HDL ($p=0.004$). (Figura 2)

En la tabla 4 se observa el efecto del Bezafibrato asociado a la terapia reductora de c-LDL en la función endotelial, donde los valores de diámetro y área de la arteria humeral no son significativamente diferentes con los tratamientos evaluados respecto al control. (Figura 3)

La tabla 5 muestra la respuesta endotelial al estímulo expresada como deltas del diámetro y del área arterial. Y puede apreciarse que el tratamiento con Bezafibrato+Ezetimiba provocó un incremento significativo de la vasodilatación dependiente de flujo ($p=0.01$ y $p=0.03$ respectivamente) así como también en el porcentaje de cambio de la luz del vaso ($p=0.01$) con respecto al control. El tratamiento con Bezafibrato+Simvastatina aunque mostró una tendencia a incrementar las diferencias en el diámetro, el área y el porcentaje de dilatación de la luz arterial ésta no fue estadísticamente significativa. (Figura 4)

La tabla 6 reporta el efecto del Bezafibrato asociado a la terapia reductora de c-LDL en la función hepática, en donde los valores no mostraron cambios significativos de daño hepático respecto al control. (Figura 5)

Tabla 1. Características clínicas basales de la población estudiada.

VARIABLE	RESULTADO
EDAD (años)	48.25 ±11.91
SEXO (F/M)	9/3
PESO (Kg)	77.42 ±16.15
TALLA (m)	1.60 ±0.09
PRESION ARTERIAL	
SISTOLICA	136.2 ± 13.83
DIASTOLICA	81.8 ± 10.4
IMC	29.8 ± 3.68

IMC=Índice de Masa Corporal, F=Femenino, M=Masculino, BZF=Bezafibrato.

Todos los resultados se muestran en medias ± desviación estándar, excepto el sexo que se reporta por distribución.

Tabla 2. Efecto de la terapia hipolipemiante combinada sobre la presión arterial y frecuencia cardiaca.

VARIABLE	RESULTADO		
	CONTROL	BZF+EZE	BZF+SIM
Presión Arterial Sistólica (mmHg)	136.2 ± 13.83	131.3 ± 19.12	138.4 ± 11.69
Presión Arterial Diastólica (mmHg)	81.8 ± 10.4	75.1 ± 13.17 (*)	77.8 ± 8.67
Frecuencia Cardiaca (latidos por minuto)	66.3 ± 10.61	72.3 ± 11.44	70.9 ± 11.13

BZF=Bezafibrato, EZE=Ezetimiba, SIM=Simvastatina.

(*) p <0.05 PAD vs control

Tabla 3. Efecto de la terapia hipolipemiante combinada sobre el perfil de lípidos.

VARIABLES	RESULTADOS		
	CONTROL	BZF+EZE	BZF+SIM
Colesterol Total (mg/dl)	204.2 ± 27	174.9 ± 36.4 (*)	162 ± 32.9 (*)
Triglicéridos (mg/dl)	318.6 ± 50	186 ± 84 (*)	175 ± 80.9 (*)
c-LDL (mg/dl)	108.2 ± 28	100.7 ± 31.1	82.15 ± 25.4 (**)
c-HDL (mg/dl)	32.25 ± 6.8	36.9 ± 6.8 (*)	44.4 ± 10.8 (*)

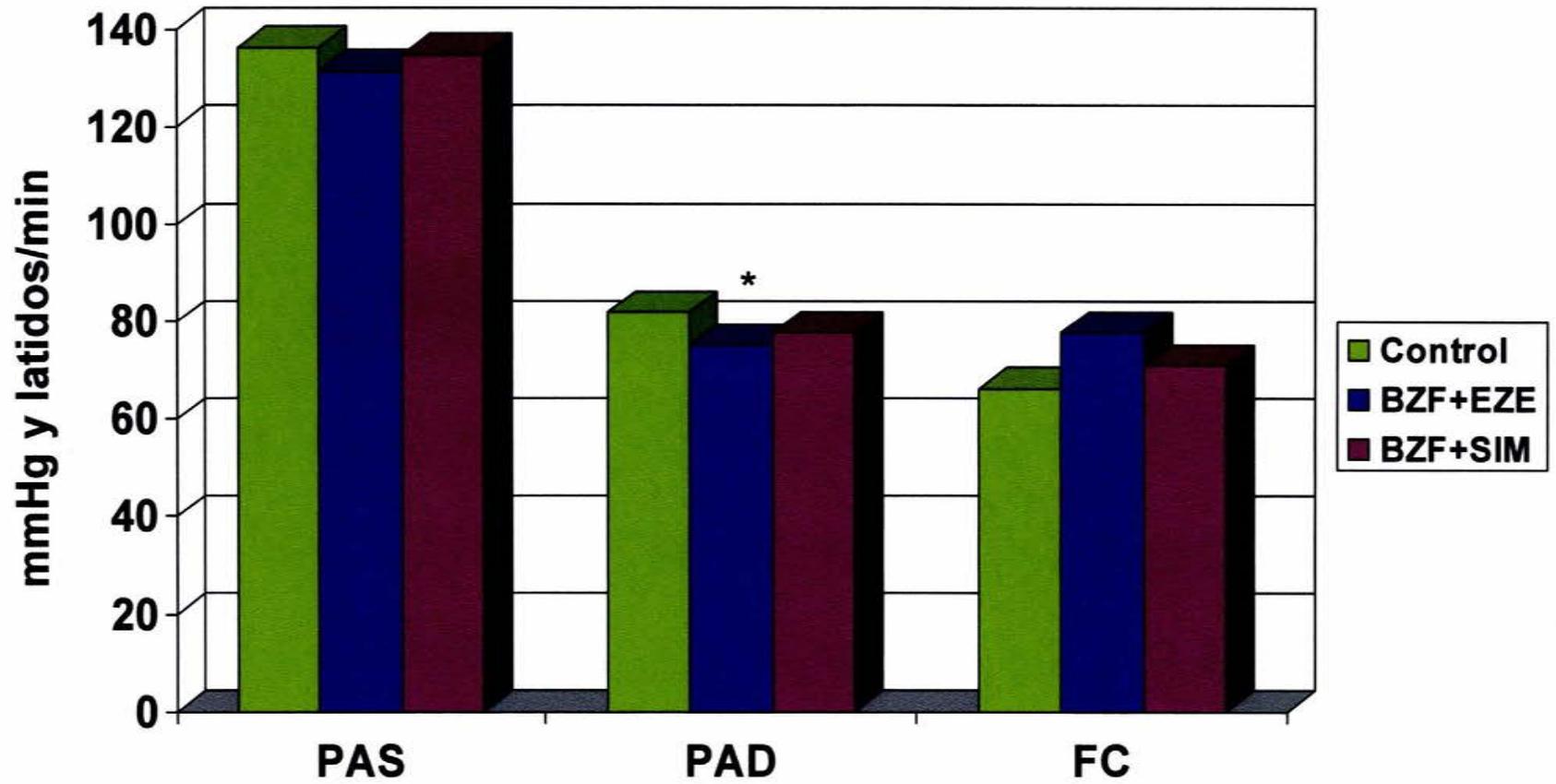
(*) p < 0.05 vs control

(**) p < 0.05 vs BZF+EZE.

Los resultados se muestran en medias ± DE.

Figura 1

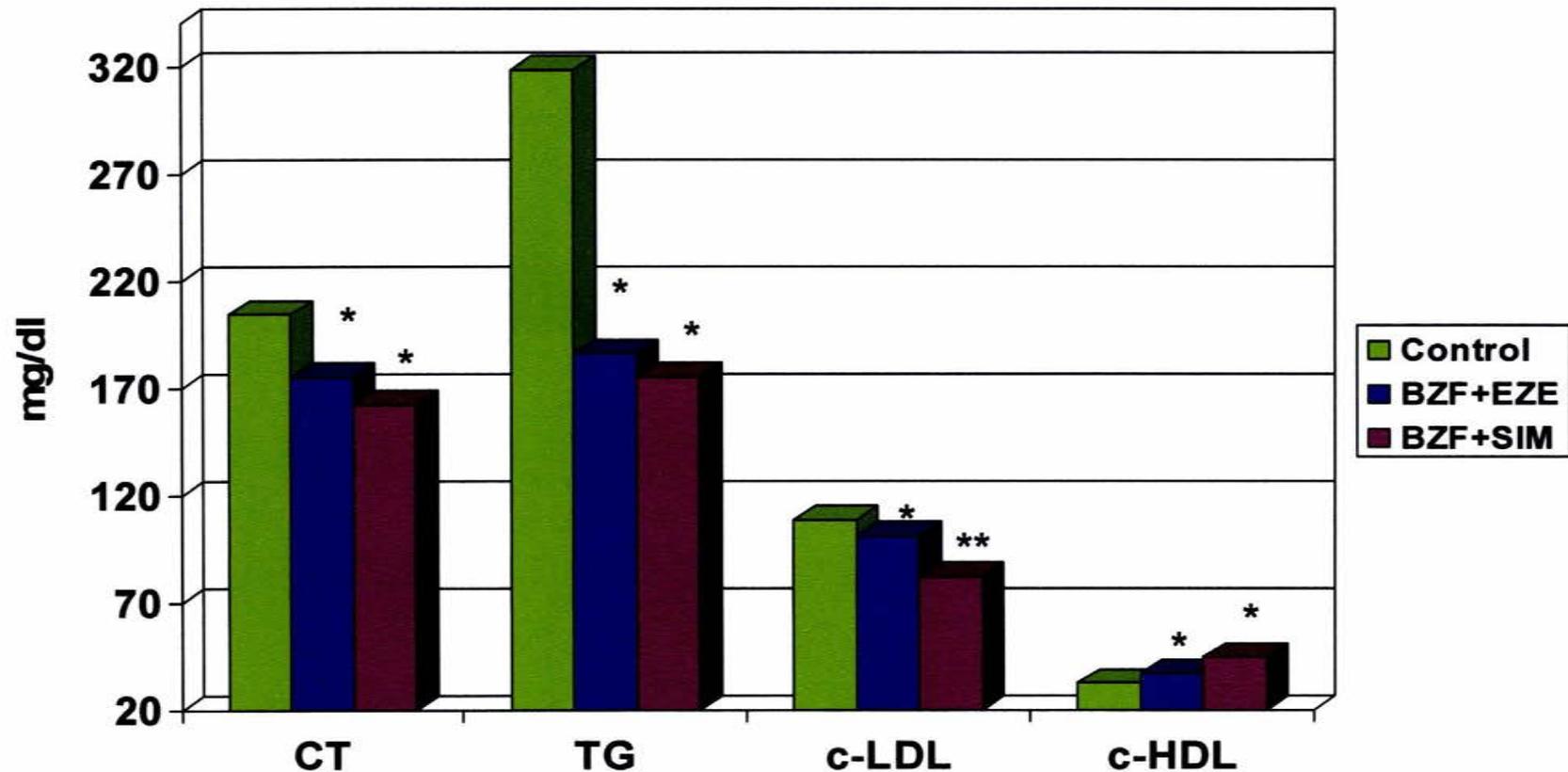
EFEECTO DE LA TERAPIA HIPOLIPEMIANTE COMBINADA SOBE LA PRESION ARTERIAL



(*) $p < 0.05$ vs control

Figura 2

EFFECTO DEL BEZAFIBRATO + TERAPIA REDUCTORA DE c-LDL EN EL PERFIL DE LIPIDOS



(*) $p < 0.05$ vs control

(**) $p < 0.05$ vs BZF+EZE

Tabla 4. Efecto del Bezafibrato más Terapia reductora del c-LDL en la Función Endotelial.

VARIABLE	RESULTADO		
	CONTROL	BZF+EZE	BZF+SIM
Diámetro basal.	3.9	3.75	3.81
Diámetro post-isquemia.	4.2	4.26	4.19
Área basal.	12.6	11.52	11.7
Área post-isquemia.	14.5	14.66	14

Resultados del diámetro expresados en mm y del área en mm².

Tabla 5. Efecto del Bezafibrato más Terapia reductora del c-LDL en la Función Endotelial.

VARIABLE	RESULTADO		
	CONTROL	BZF+EZE	BZF+SIM
Delta del diámetro	0.28	0.5 (*)	0.38
Delta del área	1.87	3.13 (*)	2.37
% VMF	7.4	14.5 (*)	10.62

Resultados del diámetro expresados en mm y del área en mm².

(*) p < 0.05 vs control.

BZF=Bezafibrato, EZE=Ezetimiba, SIM=Simvastatina.

Tabla 6. Efecto del Bezafibrato más Terapia reductora del c-LDL en la Función Hepática.

VARIABLE	RESULTADO		
	CONTROL	BZF+EZE	BZF+SIM
CPK (UI/L)	95.67	97.08	96.58
ALT (UI/L)	32.75	30.33	31.38
AST (UI/L)	22.33	20.33	22.5

BZF=Bezafibrato, EZE=Ezetimiba, SIM=Simvastatina.

Figura 3

EFEECTO DEL BEZAFIBRATO MAS TERAPIA REDUCTORA DEL c-LDL EN LA FUNCION ENDOTELIAL

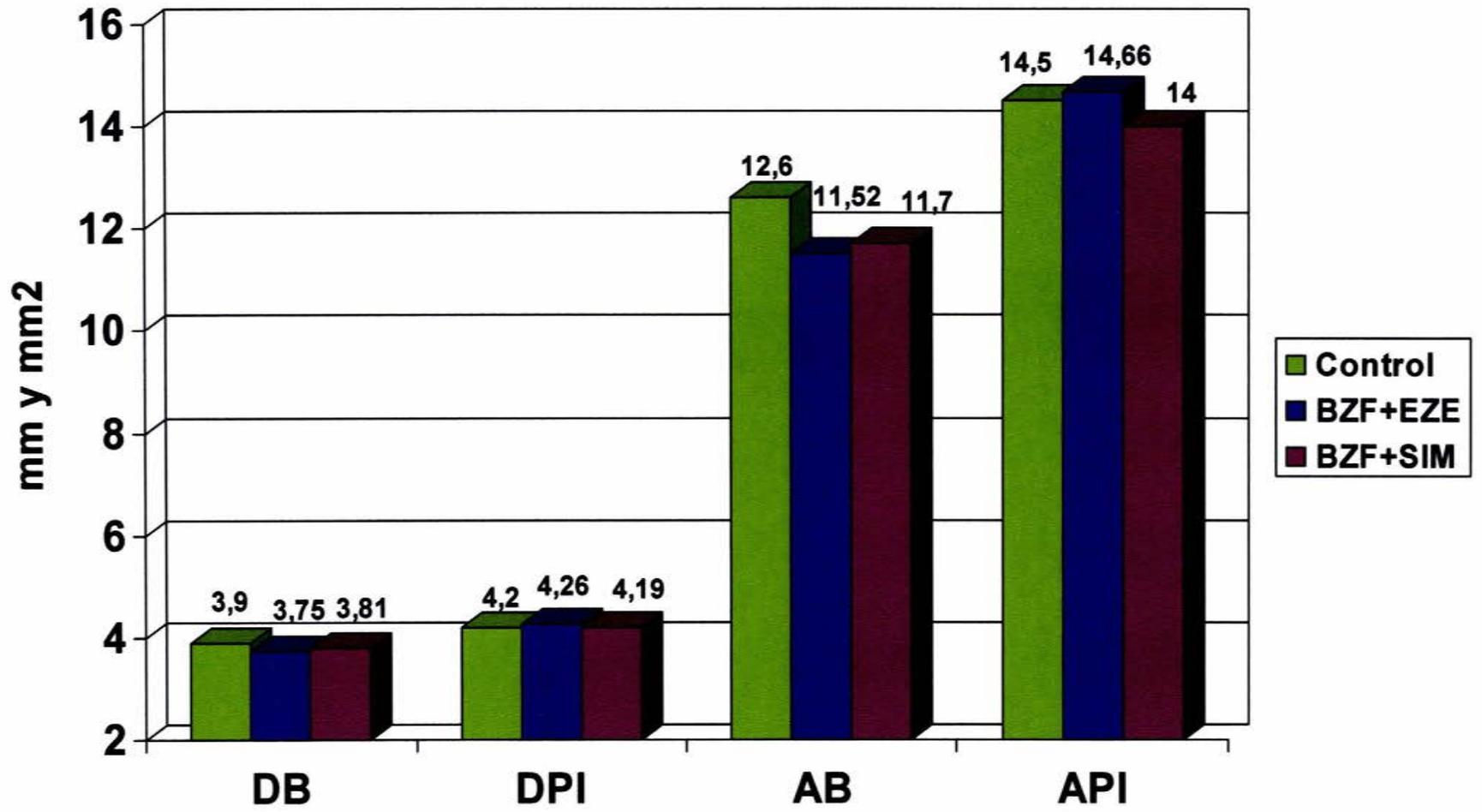
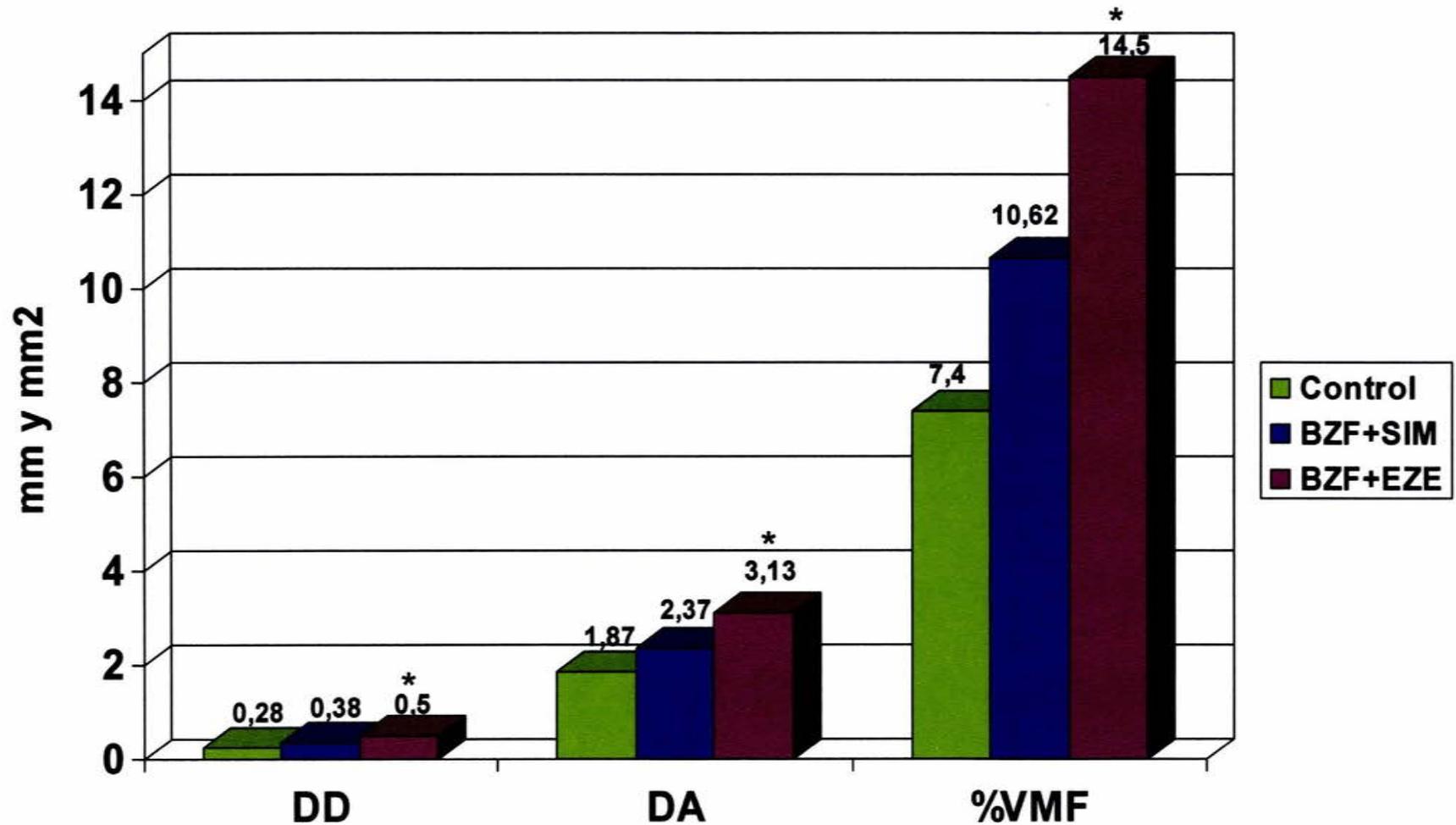


Figura 4

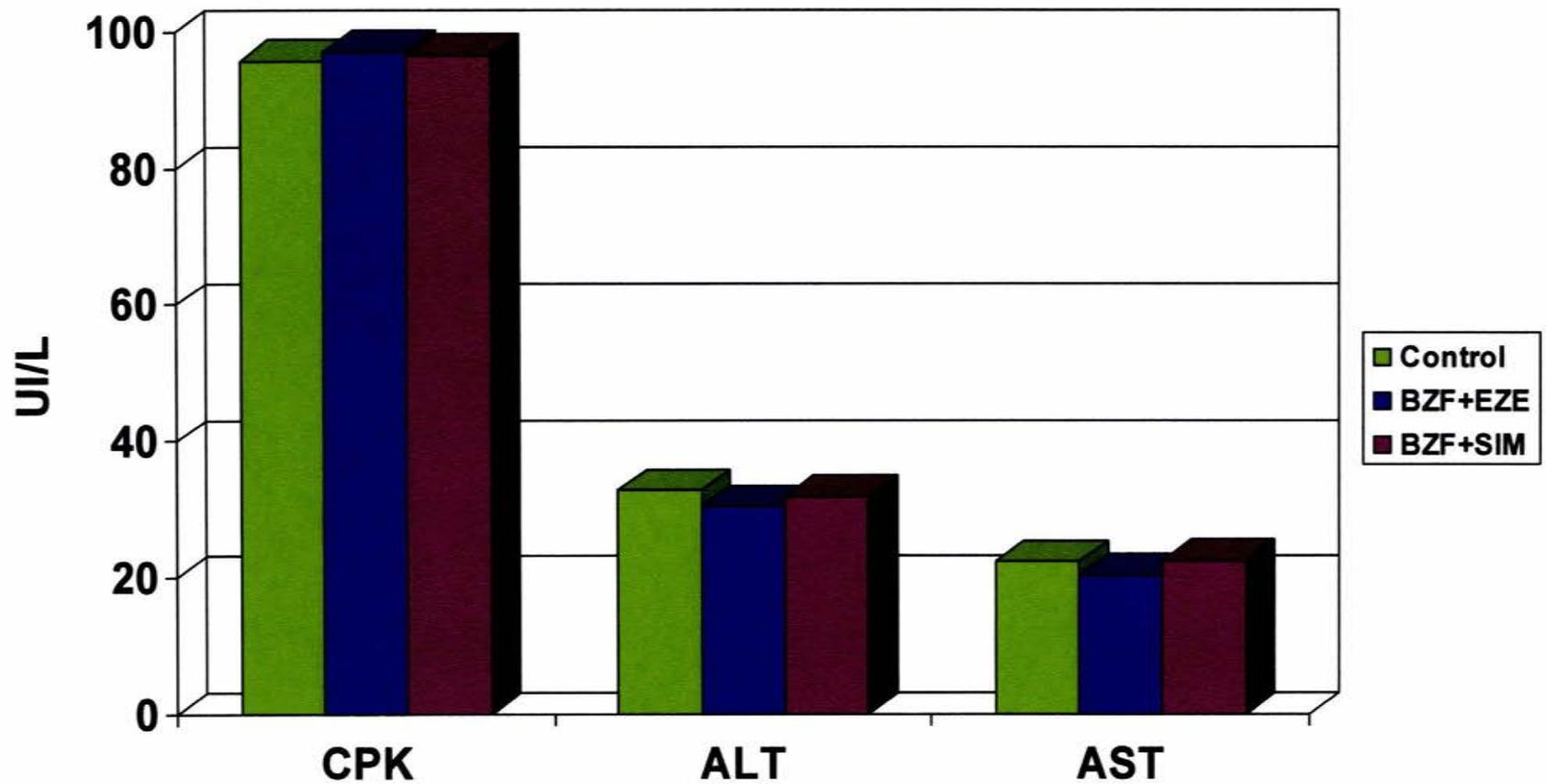
EFECTO DEL BEZAFIBRATO MAS TERAPIA REDUCTORA DEL c-LDL EN LA FUNCION ENDOTELIAL



(*) $p < 0.05$ vs control

Figura 5

EFFECTO DEL BEZAFIBRATO + TERAPIA REDUCTORA DE c-LDL SOBRE LA FUNCION HEPATICA



DISCUSION

Las enfermedades cardiovasculares son la causa principal de muerte en la mayoría de los países del Continente Americano y las tasas de mortalidad van en aumento. En estudios epidemiológicos a gran escala se ha identificado una correlación positiva entre la dislipidemia y la incidencia de Cardiopatía Coronaria. (37)

En un análisis del Estudio de Intervención de Múltiples Factores de Riesgo (MRFIT) se concluyó que el riesgo de mortalidad por Cardiopatía coronaria es 3.63 veces mayor en individuos con niveles de colesterol sérico altos (>240mg/dl) que en aquellos con niveles mas bajos, sin embargo este estudio fue realizado en pacientes con predominio de dislipidemia fenotipo II en la cual el nivel de colesterol total correlacionado directamente con el riesgo cardiovascular. Mientras que en el Estudio Münster Cardiovascular Prospectivo (PROCAM), realizado en sujetos con otros tipos de dislipidemia, se encontró que la hipertrigliceridemia fue un factor de riesgo importante para eventos coronarios mayores. (38)

En base a la hipótesis planteada de éste estudio se aprecia que la asociación de Bezafibrato más terapia reductora de c-LDL efectivamente provocó en nuestros pacientes un cambio benéfico en el perfil de lípidos, y además una mejoría en la función endotelial, no explorada previamente con Ezetimiba, que aparentemente no tiene nada que ver con efectos más allá del cambio en las lipoproteínas séricas, ya que no se encontró ninguna ventaja en cuanto a función endotelial cuando se usaron estatinas. (39)

Esto contrasta con la idea arrojada por el estudio ASCOTT-LLA que muestra la importancia de que las grandes reducciones en eventos cardiovasculares asociadas al uso de atorvastatina 10mg entre la población de pacientes hipertensos con riesgo cardiovascular moderado y a quienes usualmente no se les prescriben estatinas permanecen cuestionables porque en el mismo estudio los pacientes con síndrome metabólico y diabetes, mas semejantes a los que reportamos aquí no se beneficiaron del tratamiento hipolipemiante. (39)

En el estudio realizado por Ochoa (40) se observó el comportamiento en el perfil de lípidos de pacientes hipertrigliceridémicos e hipoalfalipoproteinémicos con cifras promedio calculadas del colesterol LDL en 135 mg/dl los cuales tenían una función endotelial semejantes a los reportados en voluntarios sanos de nuestro medio (41). Por ese motivo la hipótesis planteada en éste estudio era la de si el reducir el nivel de c-LDL produciría una mejoría en la función endotelial. Sin embargo ante la imposibilidad de utilizar todos los pacientes del estudio anterior, el grupo utilizado tenía un nivel de triglicéridos mayor, y un c-LDL alrededor de 100 mg/dl, que de manera interesante tenía una función vasomotora endotelial mucho menor. Esto sugiere que en éste grupo de pacientes la hipertrigliceridemia y la hipoalfalipoproteinemia se acompañaron de un cambio en el fenotipo de las LDL hacia las más densas, que son más aterogénicas e inductoras de disfunción endotelial. Además de que el hecho de que son hipertensos, les hace alcanzar tres de los cinco criterios definidos para el síndrome metabólico por el NCEP, ATP III.(42), lo cual los convierte automáticamente en pacientes de alto riesgo, lo que corresponde con el hecho de la disfunción endotelial encontrada.

El tratamiento hipolipemiante combinado utilizado al mejorar los niveles de triglicéridos y c-HDL seguramente cambia el fenotipo de LDL hacia el normal transportador de colesterol. Sobre éstas dislipidemias se ejerce el efecto reductor de c-LDL tanto de Ezetimiba como de Simvastatina al aumentar la expresión de sus receptores hepáticos. Sin embargo el perfil de lípidos medido y calculado de manera habitual en nuestros laboratorios clínicos no permite identificar cambios reales en la cantidad ni en el tipo de LDL, por lo tanto una forma de identificar si estamos reduciendo el riesgo real de nuestros enfermos sería utilizar algún marcador del efecto de la dislipidemia en la fisiopatogenia de la aterosclerosis como lo es la función endotelial.

La vasodilatación dependiente de flujo se debe básicamente a la liberación de óxido nítrico por lo que la mejoría en esta respuesta inducida por la asociación de Bezafibrato+Ezetimiba sugiere que dichos fármacos incrementan la liberación de óxido nítrico a nivel endotelial.

Además de que nuestro estudio sugiere que la combinación de Bezafibrato con dosis bajas de Ezetimiba y Simvastatina es segura y bien tolerada, también indica que puede utilizarse en pacientes con hipertrigliceridemia e hipoalfalipoproteinemia asociados a disfunción endotelial a pesar de tener un colesterol LDL calculado dentro de las metas recomendadas. Estos beneficios potenciales de la terapia combinada propuesta deben confirmarse en estudios a más largo plazo y con un número mayor de pacientes.

CONCLUSIONES

1. El Bezafibrato combinado con Ezetimiba ó Simvastatina mejora el perfil de lípidos y la función vasomotora endotelial en hipertensos esenciales con hipertrigliceridemia e hipoalfalipoproteinemia.
2. Las combinaciones utilizadas son seguras y bien toleradas.
3. El nivel de colesterol LDL calculado en éste tipo de pacientes no refleja la gravedad de la dislipidemia, ni de la disfunción endotelial.
4. Es necesaria la incorporación de la evaluación de la función endotelial y el perfil de lípidos en éstos pacientes a quienes debemos considerar de alto riesgo cardiovascular.

SUGERENCIAS

De alguna manera los resultados reflejan que nuestra población se comporta de manera totalmente diferente comparada con la población estudiada en los estudios multicentricos realizados en otros países. Por lo que se sugiere continuar las investigaciones en nuestro país con base a las características clínicas, bioquímicas y el comportamiento ante el uso de terapias hipolipemiantes de nuestra población. Con la finalidad de mantener vigente el objetivo de la medicina basada en la evidencia, pero con evidencias generadas en nuestra población a la que se le ofrecerán directamente mayores beneficios con los tratamientos probados de esta forma.

Una manera de hacerlo es incorporar la evaluación ultrasonográfica de la función endotelial dentro de los procedimientos habituales de evaluación en los pacientes hipertensos esenciales con hipertrigliceridemia e hipoalfalipoproteinemia, y en aquellos con disfunción endotelial corroborada, utilizar los tratamientos aquí propuestos, con controles de perfil de lípidos en el laboratorio de la institución realizados con un adecuado control de calidad; además de evaluar el efecto de la intervención sobre la misma disfunción endotelial. De ésta manera el estudio a largo plazo sugerido sería generado durante la atención cotidiana de éste tipo de pacientes.

El auge de la prevención primaria en estos días requiere que nuestra participación sea adecuada, además de hacer las recomendaciones en los cambios del estilo de vida, la intervención oportuna para corregir los factores de riesgo nos ayudará a mejorar la calidad de la atención y la consecuente mejoría en la calidad de vida de éste tipo de población. Así como también concientizar a los pacientes de que su disponibilidad y participación en la realización de futuros estudios es de vital importancia. Y en este camino los médicos debemos ser siempre emprendedores y ávidos del conocimiento constante.

ANEXO 1**HISTORIA CLINICA**

Expediente No. _____

Nombre _____ Edad _____ Sexo: M ___ F ___

Domicilio _____

Tel: _____

Tel: _____

Ocupación _____ Peso _____ Talla _____

IMC _____

Perímetro Braquial _____ cm Cintura _____ cm Cadera _____ cm ICC _____

AHF: (Abuelos, Padres Hermanos, Hijos: CVS, Pulmonares, Renales, GI, Hematológicas, Endocrinológicas, Osteoarticulares, Neurológicas, Mentales, Infecciosas, Metabólicas, Neoplásicas, etc).

ANPN: Tabaquismo: NO _____ SI _____ Cigarrillos/día: _____ Años: _____ Actual/e: _____

Alcoholismo: NO _____ SI _____ Tipo de bebida _____ Frecuencia _____

Toxicomanías: NO _____ SI _____ Tipo: _____ Frecuencia _____

Deporte y Ejercicio _____ Higiene: _____

Alimentación: _____

Inmunizaciones: NO _____ SI _____

Tipo: _____

Prótesis: NO _____ SI _____

Tipo: _____

AGO: Menarca: _____ Ritmo _____ G ___ P ___ A ___ C _____

Complicaciones _____

FUP: _____ FUM: _____ Menopausia: _____

Climaterio: _____

Lactancia _____ . MPF: _____ DCAMA: _____

DCACU _____ TRH: _____

Otros: _____

APP: (Enf. Congénitas, exantemáticas, crónico degenerativas, quirúrgicos, transfusionales, alérgicos, traumáticos, intoxicaciones, hospitalizaciones previas, tratamientos actuales).

TRATAMIENTOS PREVIOS

Ninguno _____

Efectos colaterales:

Diuréticos _____ NO _____ SI _____

β Bloqueadores _____ NO _____ SI _____

IECAs _____ NO _____ SI _____

Ca-antagonistas _____ NO _____ SI _____

Ant. Ang II _____ NO _____ SI _____

Otro _____ NO _____ SI _____

MEDICAMENTOS ACTUALES: (Nombre, dosis, posología).

1. _____
2. _____
3. _____
4. _____

SINTOMATOLOGIA (Actual).

Disnea: NO _____ SI _____
Cefalea: NO _____ SI _____
Palpitaciones: NO _____ SI _____
Acufenos: NO _____ SI _____
Mareo: NO _____ SI _____
Otros: _____

Dolor Precordial: NO _____ SI _____
Nerviosismo: NO _____ SI _____
Baja de Peso: NO _____ SI _____
Fosfenos: NO _____ SI _____
Impotencia: NO _____ SI _____

EXPLORACION FISICA.

Pulsos periféricos: _____
Ingurgitación yugular: _____ Soplo carotideo: NO _____ SI _____
Tiroides palpable: NO _____ SI _____
Región Precordial:
RSCS: Rítmicos: NO _____ SI _____ Intensidad: NI _____ Aumentada _____
Disminuida _____
Soplos: NO _____ SI _____ Focos _____
En ciclo cardiaco: _____ Intensidad _____
Irradiaciones: _____ Tono: _____ Timbre: _____
Tórax posterior. Sobredistención: NO _____ SI _____
Estertores: NO _____ SI _____
Abdomen: Hepatomegalia: NO _____ SI _____
Esplenomegalia: NO _____ SI _____
Soplo Abdominal: NO _____ SI _____
Edema: Palpebral: NO _____ SI _____
Ms Pélvicos: NO _____ SI _____
Generalizado: NO _____ SI _____
Cianosis: Generalizada: NO _____ SI _____ Localizada: NO _____ SI _____

PRESENCIA DE OTROS FACTORES DE RIESGO

1. Tabaquismo: SI _____ NO _____
2. Dislipidemia: CT >240: SI _____ NO _____ TG >150: SI _____ NO _____ LDL >130 o >100 CVS: SI _____ NO _____ HDL <35 (hombres) <45 (mujeres): SI _____ NO _____
3. Diabetes Mellitus: SI _____ NO _____
4. Hombre: _____
5. Edad >60 años _____ o mujer climatérica _____
6. Historia de Enf CVS familiares femeninos <65 o masculinos <55 años _____

Elaboró _____ Fecha _____

ANEXO 2

FORMATO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO DE PACIENTE.

Titulo del protocolo: **Efecto de la terapia hipolipemiente combinada sobre la función vasomotora endotelial en pacientes hipertensos esenciales con hipertrigliceridemia e hipoalfalipoproteinemia.**

Yo _____ (su nombre) reconozco que:

(Letra de Molde)

- Se me ha dado suficiente tiempo para leer y comprender la información proporcionada en este consentimiento informado acerca de los beneficios potenciales, inconvenientes y riesgos relacionados con los medicamentos y procedimientos involucrados en el estudio y yo estoy de acuerdo en participar voluntariamente.
- Se me ha explicado todo el lenguaje técnico usado y he recibido respuestas a todas mis preguntas a mi entera satisfacción.
- Entiendo que la información del estudio puede ser usada para preparar reportes que pueden ser enviados a autoridades gubernamentales reguladoras, y por lo tanto, autorizo la publicación de mis registros médicos relacionados con el estudio para el personal profesional calificado conveniente de las Autoridades Sanitarias, Comités de Ética y Personal que trabaje en el estudio, bajo protección total de mi privacidad.
- Comprendo que puedo retirarme libremente del estudio en cualquier momento sin pérdida de beneficios o cualquier otra penalización, sin dar ninguna razón.
- Autorizo que se me otorgue información en relación a los resultados del estudio.

Nombre del Paciente (letra de molde) Firma Fecha.

Nombre del Investigador (letra de molde) Firma Fecha.

Nombre del Testigo 1 (letra de molde) Firma Fecha.

Nombre del testigo 2 (letra de molde) Firma Fecha.

ANEXO 3

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACION REGIONAL DE OCCIDENTE
UMF No 80**

EFFECTO DE LA TERAPIA HIPOLIPEMIANTE COMBINADA SOBRE LA FUNCION VASOMOTORA ENDOTELIAL EN PACIENTES HIPERTENSOS ESENCIALES CON HIPERTRIGLICERIDEMIA E HIPOALFALIPOPROTEINEMIA.

HOJA DE EVALUACION (VARIABLES).

PAC _____

CONTROL

NOMBRE _____ EDAD _____ SEXO _____

DOM. _____

TELEFONO _____

EVOLUCION HAS: AÑOS _____ MESES _____ SEM _____ DIAS _____

TRATAMIENTO

ACTUAL: _____

ENDOTELIO

FECHA:	HORA:	TEMPERATURA:
Diámetro pre-estimulo	Diámetro post-estimulo	Delta Diámetro.
Area pre-estimulo	Area post-estimulo	Delta del Area.

SIGNOS.

PAS	PAD	FC	PROMEDIO

PERFIL LIPIDOS.

CT	TG	HDL	LDL
AST	ALT	CPK	

ANEXO 4

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACION REGIONAL DE OCCIDENTE
UMF No 80**

EFFECTO DE LA TERAPIA HIPOLIPEMIANTE COMBINADA SOBRE LA FUNCION VASOMOTORA ENDOTELIAL EN PACIENTES HIPERTENSOS ESENCIALES CON HIPERTRIGLICERIDEMIA E HIPOALFALIPOPROTEINEMIA.

HOJA DE EVALUACION (VARIABLES).

PAC _____

PRIMERA ETAPA

NOMBRE _____ EDAD _____ SEXO _____
DOM. _____
TELEFONO _____
EVOLUCION HAS: AÑOS _____ MESES _____ SEM _____ DIAS _____
TRATAMIENTO
ACTUAL: _____

ENDOTELIO

FECHA:	HORA:	TEMPERATURA:
Diámetro pre-estimulo	Diámetro post-estimulo	Delta Diámetro.
Area pre-estimulo	Area post-estimulo	Delta del Area.

SIGNOS.

PAS	PAD	FC	PROMEDIO

PERFIL LIPIDOS.

CT	TG	HDL	LDL
AST	ALT	CPK	

ANEXO 5

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACION REGIONAL DE OCCIDENTE
UMF No 80**

EFECTO DE LA TERAPIA HIPOLIPEMIANTE COMBINADA SOBRE LA FUNCION VASOMOTORA ENDOTELIAL EN PACIENTES HIPERTENSOS ESENCIALES CON HIPERTRIGLICERIDEMIA E HIPOALFALIPOPROTEINEMIA.

HOJA DE EVALUACION (VARIABLES).

PAC _____

SEGUNDA ETAPA

NOMBRE _____ EDAD _____ SEXO _____

DOM. _____

TELEFONO _____

EVOLUCION HAS: AÑOS _____ MESES _____ SEM _____ DIAS _____

TRATAMIENTO

ACTUAL: _____

ENDOTELIO

FECHA:	HORA:	TEMPERATURA:
Diámetro pre-estimulo	Diámetro post-estimulo	Delta Diámetro.
Area pre-estimulo	Area post-estimulo	Delta del Area.

SIGNOS.

PAS	PAD	FC	PROMEDIO

PERFIL LIPIDOS.

CT	TG	HDL	LDL
AST	ALT	CPK	

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Murray CJL, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the World: Global burden of disease study. *Lancet* 1997;349:1269-1276.
- 2.- Velázquez Oscar, Rosas Martín, Lara Agustín, Pastelín Gustavo, *Grupo ENSA 2000,* Fause Attie, Tapia Roberto. Hipertensión Arterial en México: Resultados de la Encuesta Nacional de Salud (ENSA) 2000. *Arch de Cardiología de México*. 2002;72:77-81.
- 3.- Gotto AM, Carlson LA, Illingworth DR, Thompson GR. Hiperlipidemias. Science Press Ltd. 1998;1:1-35.
- 4.- Amaro Mendez Sergio. Estudios sobre Hiperlipoproteinemias. Ed. Científico-Técnica. 1982;1:9-19.
- 5.- Neil JS, Conrad BB. Tratamiento de los lípidos en la práctica clínica. Prof Communications. 2002;2:55-84.
- 6.- Lusher T. The endothelium as a regulator of tone vascular and growth. Springer.1995;1:1-10.
- 7.- Accini JL, Sotomayor A, Trujillo F. Evaluación de la Función Endotelial. *Acta Medica Colombiana*. 2001;26:1-15.
- 8.- Edmundowicz MS. Estudios No Invasivos del Flujo Sanguíneo Arterial Coronario y Periférico. Science Press Ltd.2003;1:17-22.

9.- National Cholesterol Education Program (NCEP). Highlights of the report of the expert Panel on blood cholesterol levels in children and adolescent. US Department of Health and Human Services NIH pub 91-2731;1991, Washington D.C.

10.- National Cholesterol Education Program (NCEP). Summary of the Second Report. Expert panel of detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adult (Adult treatment Panel II) JAMA 1993;264:3015-3023.

11.- 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) PanAm Journal of Public Health 2001;9:338-345.

12.- Gotto, Antonio M, D Phil. High-density lipoprotein cholesterol and triglycerides as therapeutic targets for preventing and treating coronary artery disease. Am Heart J 2002;144:33-42.

13.- Alexander RW, Wayne R. Oxidized LDL Autoantibodies, Endothelial Dysfunction, and Transplant-Associated Arteriosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2002;22:1950-1951.

14.- Stefan J, Schmieder RE. Impaired endothelial function in arterial hypertension and hypercholesterolemia: potential mechanism and differences. J Hypertens 2000;18:363-374.

15.- Hornig B, Drexler H. Reversal of endothelial dysfunction in humans. Coron Artery Dis 2001;12:463-473.

- 16.- Liao J. Beyond lipid lowering: the role of statins in vascular protection. *Int J Cardiol* 2002;86:5-18.
- 17.- Van Dokkum R, Henning R, De Zeeuw D. Statins: cholesterol, blood pressure and beyond. *J Hypertens* 2002;20:2351-2353.
- 18.- Rosenson R. Pluripotential Mechanisms of Cardioprotection with HMG-CoA Reductase Inhibitor Therapy. *Am J of Cardiovasc Drugs* 2001;1:411-420.
- 19.- Mcfarlane SI, Muniyappa RF, Sowers JR. Pleiotropic Effects of Statins: Lipid Reduction and Beyond. *J Clin Endoc and Metab.* 2002;87:1451-1468.
- 20.- Davignon J, Laaksonen R. Low-density lipoprotein-independent effects of statins. *J Clin Pharmacol* 1999;10:543-559.
- 21.- Glorioso N, Troffa Ch, Filigheddu F, Dettori F, Soro A, Parpaglia P, Collatina S, Pahor M. Effect of the HMG-CoA reductase Inhiibitors on Blood Pressure in Patients With Essential Hypertension and Primary Hypercholesterolemia. *J Hypetens* 1999;34:1281-1293.
- 22.- Capell W, DeSouza C, Poirieir P, Bell M, Stauffer B, et al. Short-term triglyceride lowering with fenofibrate improves vasodilator function in subjects with hypertriglyceridaemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:307-313.
- 23.- Kayikcioglu M, Ozerkan F, Soydan I. Effectiveness and Safety of Alternate-Day Simvastatin and Fenofibrate on Mixed Hyperlipidemia. *Am J of Cardiol* 1999;83:1135-1137

- 24.-Spieker L, Noll G, Hannak M, Luscher T. Efficacy and Tolerability of Fluvastatin and Bezafibrate in patients with Hyperlipidemia and persistently High Triglycerides Levels. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000;35:361-365.
- 25.- Takemoto M, Liao J. Pleiotropic Effects of 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzyme A Reductase Inhibitors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001;21:1712-1716.
- 26.- Ericsson CG, Nilsson J, Grip L, Svane B, Hamsten A. The Bezafibrate Coronary Atherosclerosis Intervention Trial. *Am J Cardiol.* 1997;80:1125-1129.
- 27.- Rubin HB. Tryglicerides and coronary heart disease: implications of recent clinical trials. *J Cardiovasc Risk.* 2000;7:339-345.
- 28.- Bays HE, Moore PB, Drehobl MA, et al. Effectiveness and tolerability of ezetimiba in patients with primary hypercholesterolemia: pooled analysis of two phase II studies. *Clin Ther.* 2001;23:1209'1230.
- 29.- Gagne C, Gaudet D, Bruckert E. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with atorvastatin or simvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation.* 2002;105:2469-2475.
- 30.- Ballantyne CM, Houry J, Notarbartolo A, Melani L, et al. Effect of Ezetimibe Coadministered With Atorvastatin in Patients with Primary Hypercholesterolemia. *Circulation.* 2003;107:2409-2415.
- 31.- Kreisberg R, Oberman A. Medical Management of Hyperlipidemia/Dyslipidemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:2445-2461.

- 32.- Hffner SM, Alexander CM, Cook TJ, Boccuzzi SJ, et al. The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Arch Intern Med.* 1999;159:2661-2667.
- 33.- Goldberg RB, Mellies MJ, Sacks FM, Moye LA, Howard BV, Davis BR, Howard WJ, Pfeffer MA, Braunwald E. Cardiovascular events and their reduction with pravastatin in diabetic and glucose-intolerant myocardial infarction survivors with average cholesterol levels: subgroup analyses in the cholesterol and recurrent events (CARE) trial. *Circulation.* 1998;98:2513-2519.
- 34.- Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, Faas FH, Linares E, Schaefer EJ, Schectman G, Wilt TJ, Wittes J. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high density lipoprotein cholesterol. *N Engl Med.* 1999;341:410-418.
- 35.- Accini J, Sotomayor A, Trujillo F, Barrera JG, Lopez-Jaramillo P. Endothelial function in South American populations evaluated by flow mediated vasodilatation. *Portland Press London.* 2000;43:284-286.
- 36.- Adams M, Robinson J, Sorensen KE, Deanfield JE, Celemajer DS. Normal ranges for brachial artery flow mediated dilation: A non-invasive test of arterial endothelial function. *J Vasc Invest.* 1996;2:146-150.
- 37.- Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;97:1837-1847.
- 38.- Assmann G, Schulte H, Funke H et al. The emergence of triglycerides as a significant independent risk factor in coronary artery disease. *Eur Heart J* 1998;19:8-14.

39.- Sever P, Bjorn D, Poulter N, Wedel H, Beevers G et al. Preventive of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361: 1149-1158.

40.- García E, Ochoa JL, Olvera D, Carranza J, León L. Efecto Hipolipemiente del Bezafibrato y su Impacto en la función endotelial en pacientes hipertensos esenciales. Monografía de la Sociedad de Hipertensión Arterial de México A.C.

41.-Carranza J, Sanchez LF, Chavez F. Propuesta de un método de exploración física para evaluar clínicamente la función endotelial en humanos. Clinica de Hipertensión. Departamento de Investigación. Hosp.. General "Dr Miguel Silva". Encuentro Nacional de Investigadores en Salud. Secretaria de Salud. Coordinación General de los Institutos Nacionales de Salud. 2001. San Juan del Rio, Qro.

42.-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) *PanAm Journal of Public Health* 2001;9:338-345.