

**UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTONOMA DE MEXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"  
IMMS**

**TITULO**

**EFFECTO DE PRAVASTATINA MAS EZETIMIBE EN EL  
GROSOR DE LA ÍNTIMA-MEDIA CAROTÍDEA  
EN PACIENTES CON LES.**

**TESIS**

**PARA OBTENER EL GRADO DE  
ESPECIALISTA EN:**

**MEDICINA INTERNA**

**P R E S E N T A**

**DR. ARTURO OLVERA ACEVEDO**

**ASESOR DE TESIS**

**DRA. OLGA LIDIA VERA LASTRA**



México D. F.

Enero 2008



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.

---

Dr. Jesús Arenas Osuna  
Jefe de la División de Educación en Salud

---

Dra. Olga Lidia Vera Lastra  
Jefe de Servicio de Medicina Interna  
Asesor de Tesis

---

Dr. Arturo Olvera Acevedo  
Residente de 4º año de Medicina Interna

# Índice

<b>Resumen</b> .....	1
<b>Abstract</b> .....	2
<b>Antecedentes científicos</b> .....	3
<b>Material y Métodos</b> .....	5
<b>Resultados</b> .....	7
<b>Discusión</b> .....	11
<b>Conclusiones</b> .....	13
<b>Bibliografía</b> .....	14
<b>Anexos</b> .....	16

# Resumen

**Título:** Efecto de pravastatina más ezetimibe en el grosor íntima-media carotídea en pacientes con LES.

La mortalidad temprana en LES ha disminuido, lo que ha condicionado la presencia de enfermedad cardiovascular prematura. Una estimación de la aterosclerosis es el incremento del grosor de la íntima-media (IM) en la arteria carótida. Hasta ahora no se ha evaluado alguna intervención terapéutica al respecto

**Objetivo:** Determinar el efecto de la terapia con pravastatina más ezetimibe en el engrosamiento de la IM carotídea en pacientes con LES.

**Material y métodos. Diseño:** cuasi-experimental. Se reclutaron sujetos del estudio “*Relación entre progresión de aterosclerosis y tiempo de evolución en pacientes con LES*” con engrosamiento  $IM \geq 0.7\text{mm}$ . Se formó un grupo de 22 sujetos administrándoles pravastatina y ezetimibe durante seis meses y posteriormente se determinó el grosor IM. Así mismo se realizaron determinaciones basales y finales de proteína C reactiva (PCR) y perfil lipídico.

Análisis estadístico: estadística descriptiva, T Student, prueba de Wilcoxon **Resultados.** Diecisiete pacientes concluyeron el seguimiento, encontrando un promedio de grosor de la IM-C derecha e izquierda de 0.8mm inicial y final de 0.6 y 0.7mm respectivamente (p:0.003 y p:0.004). Los niveles de C-LDL inicial fueron de 125mg/dl y final de 72mg/dl, (p:0.0004). Los niveles de PCR presentaron reducción, con valores iniciales en promedio de 3.12 y 2.25 (p:0.004) . **Conclusiones.** El tratamiento intensivo de pravastatina con ezetimibe se asocia a disminuciones estadísticamente significativas del grosor IM-C, así como de los niveles de PCR, indicador de aterosclerosis acelerada en pacientes con LES.

**Palabras clave:** *Aterosclerosis, LES, Engrosamiento de la íntima-media carotídea*

# Abstract

**Title.** Effect of pravastatin plus ezetimibe on the intimal-media thickness in patients with SLE.

**Objective.** To investigate the effect of intensive treatment with pravastatin and ezetimibe in the carotid IMT in patients with SLE.

**Background.** Early mortality in SLE patients has decreased; however, patients develop premature atherosclerosis. An indirect estimation of atherosclerosis is the intimal-media thickness (IMT) of carotid arteries measured by Doppler sonography. Detention of progression and even regression of thickness has been previously demonstrated with statins; however, it has not been established in SLE patients.

**Patients and methods.** We studied 22 SLE patients with carotid IMT  $\geq 0.7$ mm, mean age  $41 \pm 5$  years, mean disease evolution  $9 \pm 5$  years. IMT measurement was performed on the right and left common carotid arteries by B-mode ultrasonography. They received treatment with pravastatin 40mg/day and ezetimibe 10mg/day during 6 months. The carotid IMT was measured at the start and the end of the study. The level of lipids: total cholesterol (TC), low density cholesterol (LDL), high density lipoprotein (HDL) and C Reactive Protein (CRP) were also measured.

**Results:** 17 patients concluded the study. The average, the basal right and left carotid IMT was  $0.8 \pm 0.14$ mm and  $0.8 \pm 0.13$ , and after 6 months  $0.68 \pm 0.14$  mm(  $p < 0.003$ ) and  $0.72 \pm 0.13$  (  $p < 0.004$ ). Basal LDL-C levels were  $127 \pm 45$ mg/dl and  $72 \pm 28$ mg/dl at six months ( $p < 0.0004$ ). CRP levels were 3.12 and 2.25 respectively ( $p: 0.004$ ). **Conclusions.** Intensive treatment with pravastatin and ezetimibe had a significant reduction of the carotid IMT, as well as CRP levels and LDL-C which are indicators of the risk of cardiovascular event.

**Keywords:** *Atherosclerosis, SLE, Intimal media thickness*

## Antecedentes Científicos

La aterosclerosis es una enfermedad multifactorial que afecta al sistema arterial y el proceso histopatológico más importante de morbilidad y mortalidad cardiovascular. Se ha sugerido que comparte muchas similitudes con enfermedades autoinmunes.<sup>1</sup>

El lupus eritematoso sistémico (LES), es una enfermedad crónica multisistémica autoinmune de etiología desconocida. Tras el advenimiento del uso de esteroides en su tratamiento, se modificó dramáticamente el pronóstico frecuentemente fatal a corto plazo. El diagnóstico temprano, el uso de inmunosupresores e inmunomoduladores, así como el mejor manejo de complicaciones, han contribuido también en la disminución de la mortalidad temprana.<sup>2</sup>

El patrón bimodal de mortalidad en el LES, inicialmente descrito por Urowitz (1976)<sup>3</sup> ha sido confirmado con múltiples estudios prospectivos mostrando que muchos pacientes que sobreviven a las complicaciones tempranas como falla orgánica y sépsis, posteriormente desarrollan enfermedad cardiovascular prematura.<sup>2</sup>

El LES afecta principalmente a mujeres jóvenes, quienes usualmente no presentan aterosclerosis; sin embargo, al mejorar la sobrevida a largo plazo, se ha incrementado la morbimortalidad debido a enfermedades cardiovasculares.<sup>4</sup>

El primer estudio prospectivo con seguimiento de 665 pacientes durante 23 años, reportó que los eventos cardiovasculares representaron el 25% de la mortalidad. Así mismo, en los estudios de autopsia realizados en esta cohorte, se encontró la presencia de aterosclerosis moderada a severa en vasos mayores en 54% de los casos.<sup>2</sup>

Manzi et al compararon la incidencia específica de acuerdo a la edad de infarto del miocardio y angina en mujeres con LES en el estudio de Framingham. Las mujeres con lupus en el grupo de 35-44 años presentó una frecuencia 50 veces mayor de padecer un infarto del miocardio.<sup>5</sup>

Se ha concluido en estudios recientes que estas pacientes tienen un incremento de cinco a diez veces en el riesgo de enfermedades cardiovasculares en comparación con la población general. Notablemente, esta propensión para enfermedad aterosclerótica en pacientes con LES es causante de aproximadamente el 30% de la mortalidad total y probablemente exceda la tasa de mortalidad asociada a las complicaciones de la actividad del lupus *per se*.<sup>6</sup> Las razones no se han explicado del todo, pero se ha considerado que la enfermedad inflamatoria crónica por sí misma, evaluada por los niveles de proteína C reactiva (PCR) y los medicamentos utilizados en su tratamiento como los corticosteroides, los inmunomoduladores, así como la presencia de anticuerpos contra mediadores de la remodelación de lipoproteínas, los anticuerpos anticardiolipinas, la mayor frecuencia de diabetes e hipertensión arterial y la disfunción endotelial, se asocian a la aterosclerosis acelerada. Incluso se ha llegado a la conclusión de ser independiente de los factores de riesgo tradicionales para enfermedades cardiovasculares.<sup>2,6-8</sup>

Una estimación indirecta de la aterosclerosis coronaria es el incremento en el grosor de la íntima-media, y/o la presencia de placa en las arterias femoral o carótida, lo cual se encuentra incrementado en pacientes con LES.<sup>9</sup> Así mismo, este incremento ha sido asociado significativamente con niveles elevados de PCR.<sup>2</sup>

El ultrasonido modo B como método no invasivo, ha permitido detectar y medir el engrosamiento de la íntima y de la media de las arterias femoral y carótida, así como la presencia de placa de ateroma. Siendo este engrosamiento de la íntima y media un indicador sensible de aterosclerosis temprana y marcador de aterosclerosis generalizada.<sup>10,11</sup>

Estudios en pacientes hispanos han reportado un promedio del grosor de la íntima-media de 0.74mm en población general.<sup>12</sup> Otros autores han realizado estimaciones del grosor de la íntima-media carotídea tomando en consideración las diferencias de sexo, en el cual se reporta un grosor de  $0.51 \pm 0.08$ mm en la mayoría de las pacientes.<sup>13</sup>

Recientemente Luna-Robledo et al, realizaron un estudio de prevalencia como tesis de grado titulado "Relación entre progresión de aterosclerosis y tiempo de evolución en pacientes con

lupus eritematoso sistémico". En los resultados, entre otros, destaca la presencia en más del 60% de los pacientes un grosor íntima-media carotídea  $\geq 0.7$ mm.

Se ha reportado ya la prevalencia elevada de placa a nivel de dichas arterias en pacientes con LES.<sup>14</sup> Así mismo, otros autores han reportado en mujeres sin síntomas cardiovasculares, la presencia de por lo menos una lesión focal definida como engrosamiento de la íntima-media en el 32% de los casos estudiados.<sup>15</sup>

Lo relevante de la estimación de la presencia de alteraciones en el grosor de la íntima-media carotídea, es sin duda la relación directamente proporcional entre el incremento de éste y el incremento del riesgo cardiovascular, ya documentado que en pacientes con grosor de 1mm, el riesgo cardiovascular se incrementa en 2.14 veces.<sup>16</sup>

Las estatinas tienen acciones pleiotrópicas como efectos sobre marcadores inflamatorios como la PCR, así como en el metabolismo de la glucosa y disminución de la producción de citocinas por el endotelio.<sup>2,17</sup> A nivel de la función endotelial previenen la entrada de lipoproteínas al espacio subendotelial enlenteciendo el inicio y progresión del ateroma. Estudios clínicos han comprobado en la terapia con estatinas la reducción de marcadores inflamatorios como la PCR y eventos cardiovasculares.<sup>18</sup>

Estudios previos han comunicado la detención de la progresión e incluso la regresión, así como la estabilización de la placa aterosclerótica mediante tratamiento con estatinas en el transcurso de 6 meses, relacionándose los beneficios clínicos a disminuciones significativas de colesterol-LDL.<sup>19-23</sup>

Los efectos adversos más comunes de las estatinas molestias gastrointestinales, dolores musculares y hepatitis. La hepatotoxicidad ocurre en menos del 1% de los pacientes tratados con altas dosis y es muy raro en dosis terapéuticas. La miotoxicidad es aún más rara. Ambas, son más comunes en pacientes tratados con fármacos metabolizados por el sistema enzimático del citocromo P-450. La pravastatina es ideal en este tipo de pacientes, ya que es la única estatina no metabolizada por este sistema.<sup>24</sup>

Un porcentaje significativo de los niveles de colesterol sérico provienen de la absorción intestinal (vía exógena) de los ácidos biliares y la dieta principalmente a nivel del íleon terminal, absorbiéndose entre el 50-80% del colesterol luminal.<sup>25</sup>

Recientemente se ha implicado en el transporte de colesterol a nivel intestinal a la proteína llamada Niemann-Pick C1-like (NPC1L1), postulándose su inhibición como el mecanismo de acción del ezetimibe, molécula hipolipemiante con acción mediante la inhibición de la vía exógena de síntesis de colesterol.<sup>25,26</sup>

Se ha demostrado que con la co-administración de estatinas y ezetimibe se produce un incremento en la disminución de LDL-C, colesterol total y apolipoproteínas B, con un incremento mayor en los niveles de colesterol HDL. Así como reducciones al doble de marcadores inflamatorios en comparación con la monoterapia con otras estatinas y los efectos adversos no presentan incremento<sup>22, 27,28</sup>

# Material y Métodos

El estudio se realizará en la UMAE Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional “La Raza” con pacientes pertenecientes a los servicios de Reumatología y Medicina interna.

## Diseño

*Tipo de estudio:* Cuasi-experimental

### Criterios de inclusión:

- 1) Pacientes provenientes del estudio “Relación entre progresión de aterosclerosis y tiempo de evolución en pacientes con lupus eritematoso sistémico”
- 2) Pacientes con diagnóstico de LES de acuerdo a criterios del ACR (American Collage of Rheumatology) de edades entre 18 y 50 años con grosor de la intima-media  $\geq 0.7$ mm
- 3) Pacientes Derechohabientes del IMSS
- 4) Pacientes con carta de consentimiento informado

### Criterios de exclusión:

- 1) Pacientes con diagnóstico de síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (SAAF) primario ó asociado.
- 2) Pacientes con otras enfermedades del tejido conjuntivo (artritis reumatoide, polimiositis, esclerodermia etc.)
- 3) Pacientes que estén recibiendo al inicio del estudio fármacos que afecten significativamente los niveles séricos de lípidos o que no los suspendan 12 semanas previas al inicio del estudio en caso de inhibidores de la HMG-CoA reductasa o fibratos
- 4) Pacientes que cursen con niveles séricos de TGO o TGP 1.5 veces por arriba del valor superior de referencia, bilirrubina sérica mayor de 3mg/dL, albúmina  $<3$ g/dL
- 5) Pacientes embarazadas

### Criterios de eliminación

- 1) Paciente que no se efectúen el 2º ultrasonido o no se realicen los estudios de laboratorio.
- 2) Pacientes que no se toman más del 80% de los medicamentos

### *Descripción general del estudio:*

Se recopilaron los datos obtenidos del estudio “Relación entre progresión de aterosclerosis y tiempo de evolución en pacientes con lupus eritematoso sistémico” en relación a los resultados arrojados en los reportes del USG doppler y se incluyeron a las pacientes con engrosamiento de la intima-media  $\geq 0.7$ mm.

Se formó un grupo de acuerdo a los criterios de inclusión:

Individuos con reporte de USG doppler con  $\geq 0.7$ mm de engrosamiento de la íntima media con o sin placas aterosclerosas visibles.

Se les realizó un interrogatorio para investigar datos de uso actual de inhibidores de HMGC<sub>o</sub>A reductasa, fibratos, hipoglucemiantes, antihipertensivos y tiempo de duración de su administración.

Se llevó a cabo medición sérica en ayuno de concentraciones de TGO, TGP, albúmina, y bilirrubinas y creatinina, colesterol total, colesterol-LDL, HDL y triglicéridos con muestras basales, cada 2 meses de vigilancia y el final a los 6 meses.

Se administró terapia combinada con pravastatina y ezetimibe a dosis de 40mg/día y 10mg/día respectivamente durante seis meses con vigilancia mensual de posibles efectos adversos y contacto telefónico con cada uno de los sujetos.

Se aplicó un cuestionario en búsqueda de las principales manifestaciones sugestivas de efectos adversos de los fármacos administrados, elaborado de acuerdo a los datos referidos en la literatura revisada al respecto.<sup>25,27,28</sup> (Ver Anexo) En caso de presencia de datos sugestivos de daño hepático con elevación de más de 1.5 veces el valor superior de referencia de

transaminasas o hiperbilirrubinemia mayor de 3mg/dl, así como datos sugestivos de miopatía con elevación de CPK se suspendió la intervención terapéutica.

Para la medición de la intervención, se realizó la medición del grosor intima-media carotídea con ultrasonido doppler de control a los seis meses con equipo Siemens Elegra, transductor 7.5 MHz. Multifrecuencial, lineal, con doppler power por el mismo medico radiólogo que realizó las determinaciones basales. La presencia de placa ateromatosa fue definida como una protrusión distinta dentro de la luz vascular mayor del 25% del grosor de la pared normal. El cambio en el grosor de la íntima media fue determinado como un cambio mayor a 0.1mm, comparando los resultados previos y posteriores al tratamiento.

Para vigilar la adherencia terapéutica, cada mes se solicitó a cada paciente la caja vacía de medicamentos, previo al resurtimiento de medicamentos.

Se midieron los niveles séricos de proteína C reactiva, así como concentraciones de TGO, TGP, albúmina, y bilirrubinas y creatinina, colesterol total, colesterol-LDL, HDL y triglicéridos a los seis meses.

#### *Análisis de los datos*

- Estadística descriptiva-

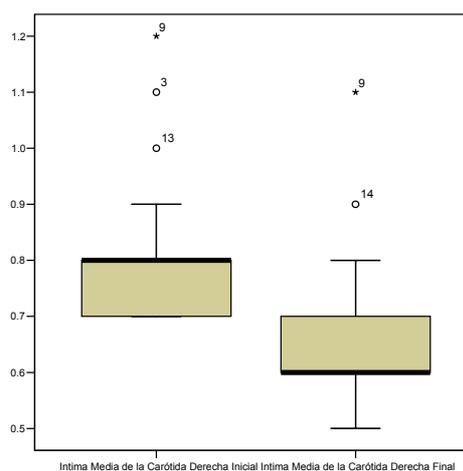
- Para la medición de cifras del perfil lipídico, PCR y del grosor I-MC por ultrasonido, la prueba de Wilcoxon. Se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 12 para Windows.

# Resultados

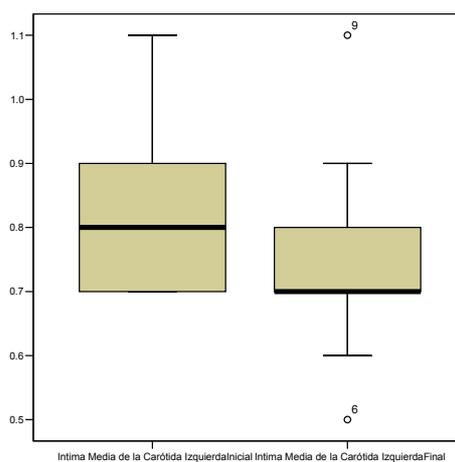
Se reclutaron un total 28 pacientes que cumplían criterios de inclusión, a quines se les realizaron pruebas de funcionamiento hepático y de éstas, una presentó alteraciones en éstas y 5 no aceptaron iniciar el tratamiento, concluyendo finalmente con un grupo de estudio de 22 sujetos sin criterios de exclusión y con consentimiento informado. De éstas, se perdió el seguimiento de 3 pacientes, una presentó como efecto adverso la presencia de rash y dolor abdominal y debilidad muscular, por lo que se suspendió el tratamiento, otra presentó náuseas y dolor abdominal suspendiendo también el tratamiento. Finalmente 17 pacientes concluyeron el seguimiento completo durante seis meses. De éstas, a todas se les realizó determinación de grosor IMC mediante USG-doppler encontrando un promedio de grosor de la IMC- derecha e izquierda de 0.8mm inicial y final de 0.6 y 0.7mm respectivamente en promedio, con valores estadísticamente significativos (p:0.003 y p:0.004 respectivamente)

	I-M C Der Inicial	I-M C Der Final	I-M C Izq Inicial	I-M C Izq Final
N	17	17	17	17
Mean	.829	.688	.829	.724
Median	.800	.600	.800	.700
Std. Deviatn	.1448	.1453	.1312	.1348
Minimum	.7	.5	.7	.5
Maximum	1.2	1.1	1.1	1.1
Z		-3.008(a)		-2.848(a)
Asymp. Sig. (2-tailed)		.003		.004

Tabla 1. Grosor IM carotídeo basal y posterior a tratamiento



Gráfica 1 Cambios de IM carotídea Derecha

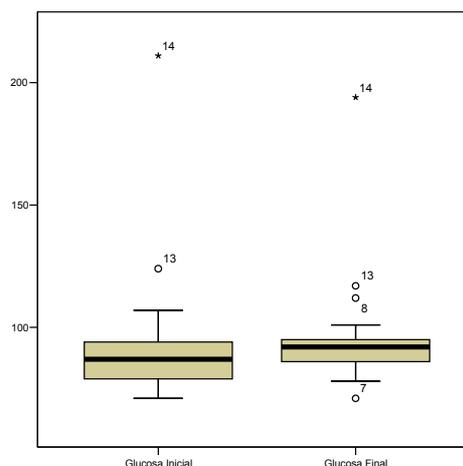


Gráfica 2 Cambios de IM carotídea Izquierda

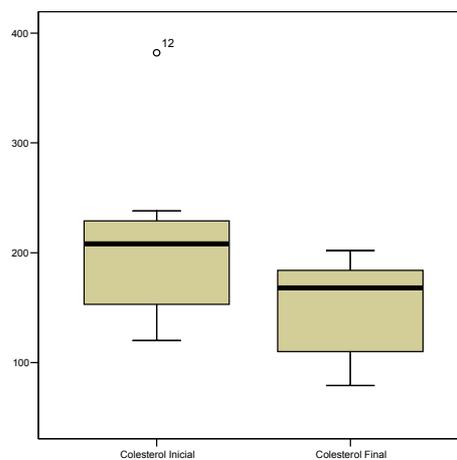
Los niveles de colesterol total inicial fue de 208mg/dl y final de 168mg/dl, con colesterol LDL de 125mg/dl y 72mg/dl respectivamente (p:0.0004). Así mismo, los niveles de PCR presentaron reducción en su determinación, con valores iniciales en promedio de 3.12 y 2.25 siendo valores estadísticamente significativos (p:0.004) . Los niveles de glucosa y triglicéridos presentaron elevaciones leves de 87mg/dl a 92mg/dl en la primera y de 120 a 130mg/dl para los triglicéridos, sin presentar significancia estadística. (p:0.2 y p:0.7 respectivamente).

	Glucosa Inicial	Glucosa Final
N	17	17
Mean	94.65	97.06
Median	87.00	92.00
Std. Deviatn	32.844	27.410
Minimum	71	71
Maximum	211	194
Z		-1.270(a)
Asymp. Sig. (2-tailed)		.204

Tabla 2. Niveles de Glucosa basal y posterior a tratamiento



Gráfica 3 Modificaciones en niveles de glucosa



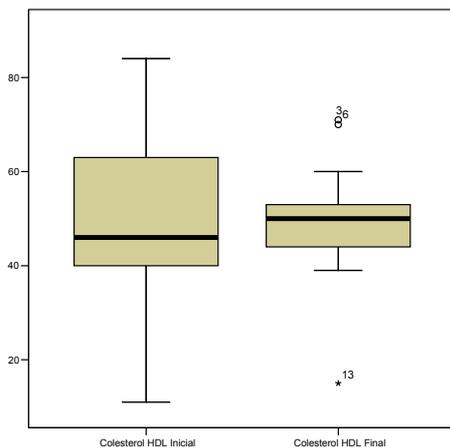
Gráfica 4 Modificaciones en los niveles de colesterol total

	Colesterol Inicial	Colesterol Final	C-HDL Inicial	C-HDL Final	C-LDL Inicial	C-LDL Final	Triglic Inicial	Triglic Final
N	17	17	17	17	17	17	17	17
Mean	204.12	150.59	49.71	48.94	127.76	73.71	132.35	137.29
Median	208.00	168.00	46.00	50.00	125.00	72.00	120.00	130.00
Std. Deviatn	59.607	43.566	17.036	12.552	45.008	28.193	57.737	77.648
Minimum	120	79	11	15	60	31	64	50
Maximum	382	202	84	71	266	125	251	313
Z (2-tailed)	-3.196(a) .001		-.129(a) .897		-3.527(a) .000		-.308(b) .758	

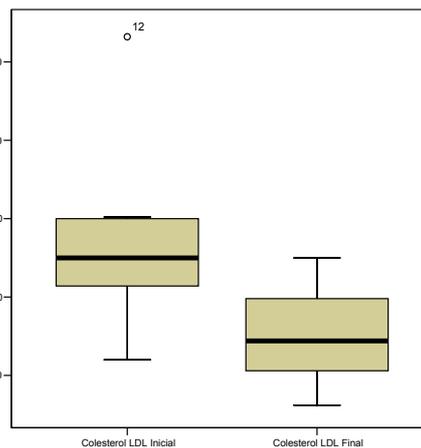
Tabla 3. Determinaciones basales y finales en el perfil lipídico

	PCR Inicial	PCR Final
N	17	17
Mean	4.4453	2.4588
Median	3.1200	2.2500
Std. Deviatn	2.16129	1.90402
Minimum	3.12	.17
Maximum	9.92	6.11
Z (2-tailed)	-2.912(a) .004	

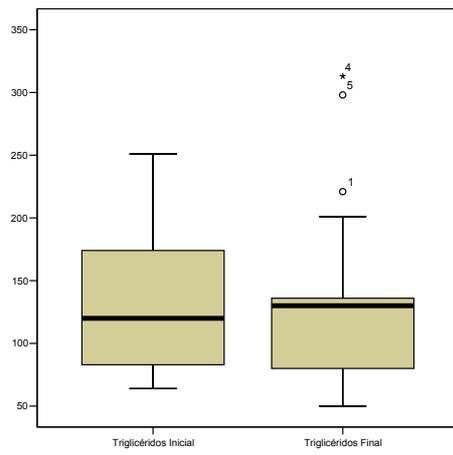
Tabla 4. Determinaciones basales y finales de PCR



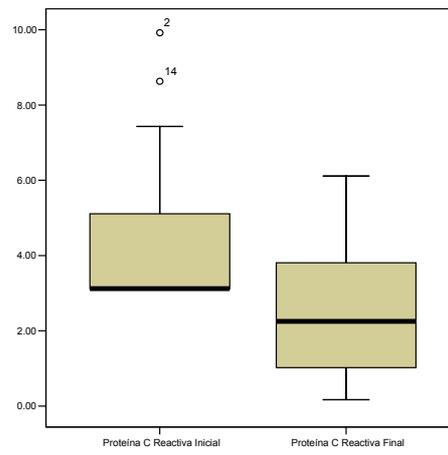
Gráfica 5. Modificaciones en niveles de colesterol HDL



Gráfica 6. Modificaciones en niveles de colesterol LDL



Gráfica 7. Modificaciones en niveles de Triglicéridos



Gráfica 8. Modificaciones en niveles de PCR

## Discusión.

EL lupus Eritematoso Sistemico (LES) es una enfermedad autoinmune crónica cuyo pronóstico se ha modificado dramáticamente en los últimos años, principalmente relacionado con el diagnóstico temprano, nuevas opciones terapéuticas y manejo de las complicaciones tempranas, presentando previamente un pronóstico fatal a corto plazo con una supervivencia menor al 50% a los 5 años, a una supervivencia del 93% en dicho periodo y de hasta 85% a los 10 años en series recientes.<sup>2</sup> Sin embargo, la morbi-mortalidad actualmente se ha incrementado principalmente por enfermedades cardiovasculares, con una mortalidad asociada a éstas hasta en el 25% de los casos y con una frecuencia incrementada hasta en 5 a 10 veces de padecer éstas enfermedades en comparación con la población general, asociada a aterosclerosis acelerada o prematura debido al proceso inflamatorio crónico *per se*, el uso crónico de esteroides, la presencia de insuficiencia ovárica prematura (uso crónico de inmunosupresores) dislipidemia, hipertensión arterial entre otras.<sup>4,6</sup> Una forma indirecta de medir la aterosclerosis es la medición del engrosamiento íntima-media mediante ultrasonografía doppler. En el presente estudio se demostró una disminución significativa del grosor IM cuyos resultados basales de la carótida derecha (CD) fue de  $0.8 \pm 0.14$  mm y de la carótida izquierda (CI) de  $0.8 \pm 0.13$ , y después de 6 meses disminuyó a  $0.68 \pm 0.14$  mm ( $p < 0.003$ ) y  $0.72 \pm 0.13$  ( $p < 0.004$ ) respectivamente. Estos resultados corroboran investigaciones previas que han demostrado aumento en el grosor IM y/o presencia de placa carotídea con aterosclerosis temprana en pacientes con LES.<sup>14,15</sup> En el presente estudio, la intención fue demostrar el efecto del tratamiento intensivo de la reducción de colesterol LDL y su efecto en la disminución del grosor IM carotídeo en pacientes provenientes de una cohorte de pacientes con LES (Luna-Robledo et al), a las cuales se previamente se les había realizado medición de dicho grosor en un estudio de prevalencia. Tras el tratamiento intensivo con pravastatina a dosis de 40mg y ezetimibe 10mg/día durante seis meses, se observó una disminución estadísticamente significativa del grosor IM carotídea tanto derecha como izquierda con determinación promedio.

En estudios previos, existe evidencia que la administración de estatinas puede ser benéfica en los pacientes con LES y nefropatía lúpica.<sup>29</sup>

Así mismo, existen estudios en modelos murinos que han demostrado el efecto benéfico de las estatinas sobre en la aterosclerosis, pero no existen estudios en humanos en donde se haya demostrado la efectividad de las estatinas en la mejoría o disminución del engrosamiento IMC.<sup>30</sup>

Como se ha concluido en estudios anteriores, la propensión de las pacientes con LES a padecer enfermedad aterosclerótica condiciona hasta el 30% de la mortalidad total.<sup>6</sup> Las razones de esta propensión no han sido bien esclarecidas, sin embargo, se considera que la enfermedad inflamatoria crónica por sí misma, asociada a incrementos en los niveles de PCR y la disfunción endotelial entre otros, se asocian aterosclerosis acelerada.<sup>6-8</sup> Estudios previos han demostrado la detención en el incremento e incluso la regresión del engrosamiento IM asociándose tales beneficios proporcionalmente con disminuciones significativas en los niveles de colesterol LDL.<sup>19-23</sup> Sin embargo, no se ha documentado dicho efecto en pacientes con LES, en los que como se ha comentado previamente cursan con factores predisponentes para aterosclerosis acelerada. En el presente trabajo, se logra documentar el efecto del tratamiento mediante el efecto pleiotrópico de las estatinas y la disminución intensiva del colesterol LDL en combinación con el efecto de la inhibición de la vía de síntesis exógena con ezetimibe.

Encontrando así, reducciones en colesterol LDL significativas con una determinación promedio inicial de 127.76mg/dl y una final de 73.7mg/dl ( $p:0.0004$ ).

Así mismo, y considerando el componente inflamatorio en la génesis de la aterosclerosis y su estrecha relación como marcador de actividad en el LES, se realizaron las determinaciones de los niveles de PCR, que como se ha comentado antes, asociado al uso de estatinas, la reducción de este marcador inflamatorio se relaciona estrechamente con disminución de eventos cardiovasculares.<sup>19-23</sup> Documentándose en el presente estudio disminución de los niveles de PCR con determinaciones iniciales promedio de 4.44 y finales de 2.45 (p:0.004).

Los resultados en relación al efecto del tratamiento sobre otros elementos metabólicos no fueron significativas, con incremento mínimo no significativo de los niveles de glucosa y triglicéridos (p:0.2 y p:0.75) y disminución promedio de 1.2mg en el colesterol HDL de igual forma sin significancia estadística (p:0.89).

Evidentemente será necesario realizar estudios prospectivos que evalúen el efecto del tratamiento a largo plazo, en relación al efecto durante periodos más prolongados de tiempo, tanto sobre la disminución del grosor IM carotídeo, como de posibles efectos adversos asociados a tiempo prolongado de uso de terapia combinada. Y ya que se ha reportado previamente el incremento en el riesgo cardiovascular con incrementos en el grosor IM carotídeo<sup>16</sup>, sería conveniente documentar objetivamente las implicaciones pronósticas del efecto observado en el presente trabajo.

## **Conclusiones.**

En pacientes con LES, el tratamiento intensivo de pravastatina mas ezetimibe durante 6 meses mostró una disminución significativa en el grosor íntima-media carotídeo, así como los niveles del colesterol LDL, y PCR los cuales son indicadores de aterosclerosis acelerada.

## Bibliografía

1. Ross R. Atherosclerosis an inflamatroty disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-26
2. Nikpour M, Urowitz M, Galdman D. Premature atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin N Am* 2005;31:329-354.
3. Urowitz M, Bookman A, Koehler B, Gordon D, Smythe H, Ogryzlo M. The bimodal mortality pattern of systemic lupus erythematosus. *Am J of Med* 1976;60(2):221-5
4. Asanuma Y, Oeser A, Shintani A, Turner E, Olsen N, Fazio S, et al. Premature coronary-artery atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003;349:2407-15.
5. Manzi S, Meilan E, Raire J, Conte C, Medsger T, Jansen-Mc Williams L. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus- comparison with the Framingham study. *Am J Epidemiol* 1997;145(5):408-15.
6. Leuven SI, Kastelein JJP, D'Cruz DP, Hughes GR, Stroes ES. Atherogenesis in rheumatology. *Lupus* 2006;15:117-121.
7. Roman M, Shanker B, Davis A, Lockshin M, Samaritano L, Simantov R, et al. Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003;349:2399-406.
8. Esdaile JM, Abrahamowicz M, Grodzicky T, Li Y, Panatris C, du Berger R. et al. Traditional Framingham risk factors fail to fully account for eccelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2001;44:2331-7.
9. Manzi S, Selzer F, Sutton-Tyrell K, Fitzgerald S, Rairie J, Tracy R. Prevalence and risk factors of carotid plaque in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rehum* 1999;42:51-60.
10. Sutton K, Wolfson S, Thompson T, Kelsey S. Measurement variability in duplex scan assessment of carotid atherosclerosis. *Stroke* 1992;23:215-20.
11. Grobbee D, Bots M. Carotid intima-media thickness as an indicator of generalized atherosclerosis. *J Intern Med* 1994;236:567-73.
12. D'Agostino R, Burke G, O'Leary D, Rewers M, Selby J, Savage P, et al. Ethnic differences in carotid wall thickness: The insulin resistance atherosclerosis study. *Stroke* 1996;27:1744-49
13. Garipeyn J, Salomón J, Denarié N, Laskri F, Mégnien JL, Levenson J, et al. Sex and topographic differences in associations between large-artery wall thickness and coronary risk profile in a French working cohort The AXA study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:584-90
14. Vlachoyiannopoulos P, Kanellopoulos P, Ioannidis J, Tektonidou M, Mastorakou I, Moutsopoulos H. Atherosclerosis in premenopausal women with antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus: a controlled study. *Rheumatology* 2003;42(5):645-51.
15. Selzer F, Sutton-Tyrrell K, Fitzgerald SG, Pratt J, Tracy R, Kuller L, et al. Comparison of Risk Factors for Vascular Disease in the Carotid artery and aorta in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2004;50(5):151-9.
16. Salonen J, Salonen R. Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. *Arteriosclerosis and Thrombosis* 1991;11:1245-49
17. Riboldi P, Gerosa M, Moroni PL. Statins and autoimmune diseases. *Lupus* 2005;14:765-68.
18. Wierzbicki AS. Lipid-lowering drugs in lupus: an unexplored therapeutic intervention. *Lupus* 2001;10:233-36.

19. Smilde TJ, van Wissen S, Wollersheim H, Trip M, Kastelein JJ, Stalenhoef A. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolemia (ASAP): a prospective, randomized, double-blind trial. *Lancet* 2001;357:577-81
20. Nicholls S, Tuzcu E, Schoenhagen P, Sipahi I, Crowe T, Kapadia S, et al. Effect of atorvastatin (80mg/day) versus pravastatin (40mg/day) on arterial remodeling at coronary branch points (from the REVERSAL study). *Am J Cardiol* 2005;96:1636-39.
21. Yokoyama M, Komiyama N, Courtney B, Nakayama T, Namikawa S, Kuriyama N, et al. Plasma low-density lipoprotein reduction and structural effects on coronary atherosclerosis plaques by atorvastatin as clinically assessed with intravascular ultrasound radio-frequency signal analysis: A randomized prospective study. *Am Heart J* 2005;150:287.e1-e7.
22. Kastelein J, Sager P, Groot E, Veltri E. Comparison of ezetimibe plus simvastatin versus simvastatin monotherapy on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolemia: Design and rationale of ezetimibe and simvastatin in hypercholesterolemia enhances atherosclerosis regression (ENHANCE) trial. *Am Heart J* 2005;149:234-9
23. Silva E, Fonseca F, Ihara S, Izar M, Lopes I, Pinto L, et al. Early Benefits of pravastatin to experimentally induced atherosclerosis. *J Cardiovasc Pharmacol* 2002;39:389-95
24. Knopp R. Drug treatment of lipid disorders. *N Engl J Med* 1999;341:498-511
25. Cuchel M, Rader D. Macrophage reverse cholesterol transport. Key to the regression of atherosclerosis? *Circulation* 2006;113:2548-55
26. Kosoglou T, Statkevich P, Johnson-Levonas A, Paolini J, Bergman A, Alton K. Ezetimibe. A review of its metabolism, pharmacokinetics and drug interactions. *Clin Pharmacokinet* 2005;44:467-94
27. Ballantyne C, Blazing M, King T, Brady W, Palmisano J. Efficacy and safety of ezetimibe co-administered with simvastatin compared with atorvastatin in adults with hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2004;93:1487-94
28. Gagné C, Bays H, Weiss S, Mata P, Quinto K, Melino M, et al. Efficacy and safety of ezetimibe added to ongoing statin therapy for treatment of patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2002;90:1084-91
29. Abud-Mendoza C, de la Fuente H, Cuevas-Orta E, Baranda L, Cruz-Rizo J, González-Amaro R. Therapy with statins in patients with refractory rheumatic diseases: a preliminary study. *Lupus* 2003;12(8):607-11
30. Aprahamian T, Boneggio R, Rizzo J, Perlman H, Lefter DJ, Rifkin IR, et al. Simvastatin treatment ameliorates autoimmune disease associated with accelerated atherosclerosis in a murine lupus model. *J Immunol* 2006;177(5) 3028-34

# Anexos

## CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN CLINICA

Lugar y Fecha \_\_\_\_\_

Por medio de la presente acepto participar en el protocolo de investigación titulado: \_\_\_\_\_

**Efecto de ezetimibe más pravastatina en el grosor de la íntima/media carotídea en pacientes con LES.**

Registrado ante el Comité Local de Investigación o la CNIC con el número: \_\_\_\_\_

**El objetivo del estudio es:** Determinar el efecto de la terapia de combinación con pravastatina más ezetimibe en el engrosamiento de la capa íntima-media carotídea en pacientes con LES como marcador indirecto de riesgo cardiovascular

**Se me ha explicado que mi participación consistirá en:** Tomar los medicamentos en las dosis establecidas durante 6 meses y realización de ultrasonido doppler en el cuello para valorar el grosor de la capa de una arteria a los 6 meses

**Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos, inconvenientes, molestias y beneficios derivados de mi participación en el estudio, que son los siguientes:**

Reacción alérgica, molestias gastrointestinales, dolores musculares y alteraciones hepáticas relacionadas con el tratamiento. Reacción vagal por estimulación de los senos carotídeos ó posible desprendimiento de émbolo a partir de placa ateromatosa carotídea durante la realización del doppler carotídeo. El beneficio sería la detección oportuna y manejo respectivo en caso de encontrarme en riesgo cardiovascular.

El Investigador Responsable se ha comprometido a darme información oportuna sobre cualquier procedimiento alternativo adecuado que pudiera ser ventajoso para mi tratamiento, así como a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación o con mi tratamiento.

Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibo en el Instituto.

El Investigador Responsable me ha dado seguridades de que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y de que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial. También se ha comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque esta pudiera cambiar de parecer respecto a mi permanencia en el mismo.

\_\_\_\_\_  
**Nombre y firma del paciente**

\_\_\_\_\_  
**Nombre, firma y matrícula del Investigador Responsable.**

Dra. Olga Lidia Vera Lastra 6584594

Números telefónicos a los cuales puede comunicarse en caso de emergencia, dudas o preguntas relacionadas con el estudio:

55832432, 0445513597593, 0445530192749

**Testigos**

\_\_\_\_\_  
Dra. Silvia Méndez Flores

\_\_\_\_\_  
Dra. Mayra Pérez Pérez

**Clave: 2810 – 009 – 013**

## HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Nombre \_\_\_\_\_ Afiliación \_\_\_\_\_  
Edad \_\_\_\_\_ Sexo: M F  
Teléfono \_\_\_\_\_

Tiempo de evolución de LES \_\_\_\_\_

HAS: Sí No Tiempo de evolución: \_\_\_\_\_ Tratamiento \_\_\_\_\_

DM-2: Sí No Tiempo de evolución: \_\_\_\_\_ Tratamiento \_\_\_\_\_

Dislipidemia: Sí No (Colesterol Triglicéridos Mixta), Tiempo de evolución \_\_\_\_\_  
Tratamiento (Tipo/Tiempo/Dosis) \_\_\_\_\_

Tabaquismo: Sí No Tiempo de evolución \_\_\_\_\_ Cantidad \_\_\_\_\_

Uso de esteroides: Sí No Tiempo de evolución \_\_\_\_\_ Dosis \_\_\_\_\_

Uso de estatinas en los últimos 3 meses: Sí No Uso de cloroquina en los últimos 6 meses: Sí No

Peso \_\_\_\_\_ Talla \_\_\_\_\_ IMC \_\_\_\_\_ TA \_\_\_\_\_

### Basal

TGO \_\_\_\_\_ TGP \_\_\_\_\_ BT \_\_\_\_\_ BD \_\_\_\_\_ BI \_\_\_\_\_ ALB \_\_\_\_\_ CK \_\_\_\_\_

Crea \_\_\_\_\_ Glucosa \_\_\_\_\_ Colesterol \_\_\_\_\_ HDL \_\_\_\_\_ LDL \_\_\_\_\_ TG \_\_\_\_\_

Hb \_\_\_\_\_ Leucos \_\_\_\_\_ Plaquetas \_\_\_\_\_ PCR \_\_\_\_\_

EGO: Cilindros: Sí No Hematuria: Sí No

Puntuación de SLEDAI: \_\_\_\_\_

Grosor íntima/media \_\_\_\_\_

### Seis meses

TGO \_\_\_\_\_ TGP \_\_\_\_\_ BT \_\_\_\_\_ BD \_\_\_\_\_ BI \_\_\_\_\_ ALB \_\_\_\_\_ CK \_\_\_\_\_

Crea \_\_\_\_\_ Glucosa \_\_\_\_\_ Colesterol \_\_\_\_\_ HDL \_\_\_\_\_ LDL \_\_\_\_\_ TG \_\_\_\_\_

Hb \_\_\_\_\_ Leucos \_\_\_\_\_ Plaquetas \_\_\_\_\_ PCR \_\_\_\_\_

EGO: Cilindros: Sí No Hematuria: Sí No

Puntuación de SLEDAI: \_\_\_\_\_

Grosor íntima/media \_\_\_\_\_

CUESTIONARIO SOBRE EFECTOS ADVERSOS POSIBLEMENTE RELACIONADOS A  
LA TERAPIA

1. ¿En días recientes ha presentado dolores musculares no relacionados con la actividad física realizada?

Sí No

2. ¿Ha notado cambios en la coloración habitual en conjuntivas y piel en general con tendencia a la coloración amarillenta?

Sí No

3. ¿Ha cursado con dolor abdominal?

Sí No

En caso de que la respuesta haya sido Sí,

4. ¿El dolor es persistente?

Sí No

5. ¿El dolor es de predominio en el lado derecho y debajo de o a la altura de las costillas?

Sí No

6. ¿Ha presentado recientemente sensación de cansancio sin relación con la actividad física realizada?

Sí No

7. ¿Ha notado disminución de su apetito en fechas recientes?

Sí No

8. ¿Ha presentado distensión abdominal o flatulencia?

Sí No