



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA

EFECTO DE EZETIMIBE MÁS PRAVASTATINA
EN LA DISFUNCIÓN ENDOTELIAL
EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO
(ESTUDIO PILOTO)

TESIS

Para obtener el Grado de:
Especialista en Medicina Interna

Presenta:

Silvia Méndez Flores

Asesores:

Dra. Olga Lidia Vera Lastra
Dr. Erick Calderón Aranda



México, DF. Mayo de 2008



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA

EFECTO DE EZETIMIBE MÁS PRAVASTATINA
EN LA DISFUNCIÓN ENDOTELIAL
EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO
(ESTUDIO PILOTO)

TESIS DE POSTGRADO
Para obtener el diploma de:
Especialidad en Medicina Interna

Presenta:

Silvia Méndez Flores

Asesores:

Dra. Olga Lidia Vera Lastra
Dr. Erick Calderón Aranda

México, DF. Mayo de 2008



No. de registro de tesis: R-2008-3501-19

Dr. Jesús Arenas Osuna

Jefe de la División de Educación en salud

Unidad Médica de Alta Especialidad

Hospital de Especialidades

Centro Médico Nacional La Raza

Dra. Olga Lidia Vera Lastra

Profesora titular

Curso de Especialización en Medicina Interna

Unidad Médica de Alta Especialidad

Hospital de Especialidades

Centro Médico Nacional La Raza

Dra. Silvia Méndez Flores

Residente de Medicina Interna

Unidad Médica de Alta Especialidad

Hospital de Especialidades

Centro Médico Nacional La Raza

ÍNDICE

Índice	IV
Resumen	1
Antecedentes	3
Material y métodos	9
Resultados	14
Discusión	23
Conclusiones	27
Bibliografía	28
Anexos	34

RESUMEN

EFFECTO DE EZETIMIBE MAS PRAVASTATINA EN LA DISFUNCION ENDOTELIAL EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO (ESTUDIO PILOTO)

Objetivo: Medir el efecto del ezetimibe más pravastatina después de 12 meses de tratamiento en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico (LES) sobre la función endotelial.

Material y métodos: Se realizó un estudio experimental, abierto, que evaluó eficacia de tratamiento; se estudiaron 22 pacientes (21 mujeres y 1 hombre) con edad promedio 40 ± 5 años y diagnóstico de LES a quienes se evaluó vasodilatación mediada por flujo (VDMF) con ecografía doppler de la arteria braquial para valorar disfunción endotelial, después de 12 meses de tratamiento con pravastatina más ezetimibe, además de el perfil de lípidos: colesterol total (CT), colesterol HDL (C-HDL) colesterol LDL (C-LDL) y proteína C reactiva (PCR) sérica.

Resultados: Después de 12 meses de tratamiento con pravastatina y ezetimibe se encontró una mejoría del promedio en la VDMF de 10.64% IC 95% (7.58-13.58) $p < 0.001$, con mediciones basales de 7.58 ± 3.21 y posterior a doce meses del seguimiento de 18.22 ± 5.828 $p < 0.001$. El CT total disminuyó de 201.39 ± 58.97 mg/dl a 158.06 ± 50.13 mg/dl ($p < 0.01$), C-LDL: 125.78 ± 44.47 mg/dl a 78.89 ± 32.9 mg/dl ($p < 0.001$), C-HDL: aumentó de 49.0 ± 16.8 mg/dl a 52.22 ± 13.89 mg/dl ($p = 0.077$); y la concentración de PCR disminuyó en promedio 2.11 mg/l, IC 95%: 0.908-3.32 ($p = 0.002$).

Conclusiones: La terapia combinada con ezetimibe y pravastatina en pacientes con LES mejoró en forma significativa la VDMF, disminuyendo así la disfunción endotelial; y mejoró el perfil de lípidos.

Palabras clave: Ezetimibe, pravastatina, disfunción endotelial, vasodilatación mediada por flujo, Lupus eritematoso sistémico.

SUMMARY

EFFECTS OF EZETIMIBE PLUS PRAVASTATIN ON ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS (PILOT STUDY)

Objective: To measure the effect on endothelial function of ezetimibe plus pravastatin after 12 months of treatment in patients with systemic lupus erythematosus (SLE).

Material and methods: We conducted a pilot study, open, which evaluated effectiveness of treatment; We studied 22 patients (21 women and 1 man) with a mean age 40 ± 5 years and diagnosis of SLE who were evaluated by flow mediated vasodilation (VDMF) with Doppler ultrasound of the brachial artery to assess endothelial dysfunction after 12 months treatment with pravastatin plus ezetimibe, as well as the lipid profile: total cholesterol (CT), HDL cholesterol (HDL-C) LDL cholesterol (LDL-C) and C-reactive protein (PCR).

Results: After twelve months of treatment with pravastatin plus ezetimibe we found an improvement in the VDMF average of 10.64% 95% (7.58-13.58) $p < 0,001$, with baseline measurements of 7.58 ± 3.21 after twelve months of follow-up to 18.22 ± 5.828 $p < 0,001$. The CT decreased from 201.39 ± 58.97 mg/dl to 158.06 ± 50.13 mg/dl ($p < 0.01$), C-LDL: 125.78 ± 44.47 mg/dl to 78.89 ± 32.9 mg/dl ($p < 0.001$), C-HDL: Increased from 49.0 ± 16.8 mg/dl to 52.22 ± 13.89 mg/dl ($p = 0,077$) and the concentration of PCR dropped an average of 2.11 mg/l, 95% IC 0.908-3.32 ($p = 0.002$).

Conclusions: The combination therapy with pravastatin plus ezetimibe in patients with SLE significantly improved the VDMF, thereby reducing the endothelial dysfunction, and improved lipid profile.

Key words: Ezetimibe, pravastatin, endothelial dysfunction, flow-mediated vasodilation, Systemic Lupus Erythematosus.

ANTECEDENTES

Los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico (LES) tienen un elevado riesgo de enfermedades cardiovasculares (ECV), no explicado por los factores de riesgo convencionales, así pues la prevalencia acumulada de ECV relacionadas a eventos isquémicos es de 6 - 10% e incidencia anual de 1.3% a 1.5%; aumentando el riesgo hasta 10 veces más que en la población sin LES.¹ Las mujeres con LES entre los 35 y 44 años de edad tiene 50 veces mas riesgo de cardiopatía isquémica que en la población general.² El LES es una enfermedad inflamatoria compleja en la que además de aterosclerosis, existen otros procesos inflamatorios vasculares como el fenómeno de Raynaud, predisposición a trombosis vascular asociada a la presencia de anticuerpos antifosfolípidos, y disfunción endotelial (DE)³.

Las lesiones de la aterosclerosis representan una serie de respuestas moleculares celulares altamente específicas que llevan a la enfermedad inflamatoria aterosclerótica, la cual puede interpretarse como una respuesta de daño de la pared vascular. El daño inicial genera lesión del endotelio que conduce a la disfunción endotelial y esta alteración inicia el proceso aterosclerótico, mediante la liberación de citocinas pro inflamatorias, moléculas de adhesión y factores de crecimiento. El endotelio, que es un órgano constituido por una capa de células que recubre los vasos sanguíneos, tiene funciones vasoconstrictoras, vasodilatadoras, pro-coagulantes, anticoagulantes, antiinflamatorias, promueve e inhibe el crecimiento celular, favorece y detiene el proceso de angiogénesis. La función vasodilatadora que ejerce el endotelio es por medio de la síntesis y secreción del óxido nítrico (ON), que actúa sobre diversos órganos efectores, tales como el músculo liso vascular provocando su relajación; plaquetas, sobre las cuales tiene un efecto antiadhesivo;

y sobre el mismo endotelio, provocando relajación de su citoesqueleto y aumento de la función de impermeabilidad selectiva. El estímulo físico de mayor importancia para la liberación de ON es la presión de rozamiento o fuerza tangencial sobre la pared vascular, que se genera por el aumento del flujo dentro de la arteria y que conduce a una vasodilatación cuya magnitud es directamente proporcional a la cantidad de ON liberado.⁴

Los factores de riesgo para aterosclerosis causan disfunción endotelial (DE) la cual se define como un trastorno en el balance entre factores vasoconstrictores y vasorrelajantes, conocido como una anormalidad que precede al desarrollo de placa de aterosclerosis, así estudios recientes han demostrado la relación entre la DE periférica y la presencia de enfermedad coronaria;⁵ considerándose como un fenómeno extenso, asociado a un estado temprano en el proceso de aterogénesis; por lo que el papel que desempeña el endotelio en la homeostasis vascular y el valor predictivo que su disfunción tiene en la presentación futura de eventos cardiovasculares, ha incrementado su evaluación en pacientes con factores de riesgo cardiovascular. Siendo el método más utilizado para evaluación de la función endotelial la medición ultrasonográfica de alta frecuencia de cambios de calibre de arteria humeral tras estimular el endotelio mediante hiperflujo experimental e isquémico.⁶ En los últimos años ha existido un gran interés por el análisis de estos marcadores tempranos de aterosclerosis y su utilidad clínica, siendo incluso propuestos como futuros marcadores de riesgo, y cuya detección temprana podría tener consecuencias en una prevención primaria. Existen estudios que relacionan la disfunción endotelial y el grosor intima media carótida (GIMC)⁷⁻⁸ en pacientes con aterosclerosis demostrada o enfermedad coronaria,^{9,10} por lo que son considerados indicadores subclínicos de enfermedad cardiovascular (ECV). Sin embargo, se ha comprobado que la DE es un evento más temprano en la aterosclerosis, y que el estado de función endotelial sistémica puede

modificar la asociación entre factores de riesgo y aterosclerosis,¹¹ y esté es un fenómeno reversible, que puede mejorar con fármacos hipolipemiantes, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, estrógenos y ejercicio físico, entre otros tratamientos, como ha sido demostrado en estudios de vasorreatividad coronaria.^{12, 13}

Las estátinas son fármacos que inhiben a la hidroximetil-glutaril CoA reductasa (HMGCoA), que han demostrado su eficacia para disminuir la hipercolesterolemia y reducir la mortalidad asociada a ECV;¹⁴ cuya inhibición de los precursores de la síntesis de colesterol como el mevalonato, que es precursor de isoprenoides que regulan diversas funciones celulares, ha conducido a examinar los efectos pleiotrópicos de estos agentes, demostrando que regulan la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad clase II (MHC-II) inducida por interferón gama (IFN- γ) sobre las células presentadoras de antígenos y reducen la activación de linfocitos T; disminuyen la expresión de CD40 sobre las células asociadas a ateroma *in vitro*, y sobre las lesiones ateroscleróticas *in situ*. Debido a que el CD40 y su ligando CD154 han sido implicados en varias vías inmunológicas cruciales, estos últimos resultados, junto con la observación de la expresión reducida de MHC-II, proporcionan aún más evidencia que tienen el potencial de modular el sistema inmune;¹⁵ y han surgido como tratamiento potencial de enfermedades autoinmunes como LES, la cual se caracteriza por la producción de altos niveles de anticuerpos.¹⁶ La atorvastatina ha demostrado la reducción de la expresión de moléculas MHC clase II y de moléculas co-estimulantes CD80 y CD86 por células B y concomitantemente, mejoró la presentación de antígenos, la respuesta de las células T y una reducción de la severidad de la enfermedad en modelos animales con LES.¹⁷ Además, en el estudio de Youssef S. y colaboradores¹⁸ mostraron que el tratamiento con estátinas reduce *in vivo* la secreción de las citocinas Th1 pro-inflamatorias, interleucina (IL)-2 ; IL-12, factor de necrosis tumoral

alfa (TNF- α) e interferón gama (INF- γ) y promueve la liberación de citocinas Th2 anti-inflamatorias IL-4, IL-5, IL-10 y factor de crecimiento transformante beta (TGF- β). También, se ha observado que son capaces de restaurar la biodisponibilidad de ON, el cual representa uno de los efectos pleiotropicos mejor documentados. En 1998, Laufs y colaboradores¹⁹ demostraron *in vitro* que las estátinas incrementan la expresión de la ON sintétasa endotelial, cuya acción es la inhibición de la síntesis de mevalonato y geranilgeranil pirofosfato; reducen el estrés oxidativo, estrechamente implicado en la disfunción endotelial, ya que disminuyen la inactivación oxidativa de ON por aniones superóxido; en células endoteliales, tienen la capacidad de disminuir la expresión de RNAm pre-proendotelina-1 conduciendo a reducción de los niveles inmunorreactivos de endotelina-1; e incrementan la producción de prostaciclina. El incremento en la biodisponibilidad del ON durante el uso de estátinas, resulta en una mejoría en la función vasomotora del endotelio vascular que puede ser detectada *in vivo* en ausencia de cualquier efecto hipolipemiente. Este efecto está asociado con una significativa disminución en los marcadores de DE, como las moléculas de adhesión: P-, L-, E-selectinas, Molécula de Adhesión Vascular (VCAM)-1, Molécula de Adhesión Intercelular (ICAM)-1 y β -integrinas (CD11/CD18) y finalmente reducciones en marcadores de estrés oxidativo, como el F2-isoprostanos.

La mejoría en la VDMF de la arteria braquial, se ha visto que representa el efecto más temprano de la terapia con estátinas.^{20, 21} Estos hallazgos han demostrado, en estudios clínicos en los que se encontró mejoría de la VDMF en pacientes sin alteraciones del perfil de lípidos. Por lo que se ha establecido que los efectos benéficos de las estátinas sobre la función endotelial están mediados por un incremento en la biodisponibilidad del ON, regulación de la angiogénesis, inflamación y hemostasis; además de favorecer la migración de las células endoteliales adyacentes y progenitoras de médula ósea.²²

Sin embargo, en el manejo de la aterosclerosis, en un porcentaje elevado de casos no disminuye el riesgo de ECV de la manera deseada con estatinas solas,²³ lo que, junto con la preocupación creciente sobre los efectos adversos que pueden derivarse de la combinación de éstas con los fibratos, hace muy necesaria la búsqueda de nuevas estrategias terapéuticas. Por otra parte, resulta evidente que el tratamiento y la prevención de la enfermedad aterosclerótica debe implicar no sólo la corrección de los factores de riesgo, sino también el control farmacológico directo de los procesos que tienen lugar dentro de la propia pared arterial. Entre estos procesos, resulta fundamental la acumulación de ésteres de colesterol en los macrófagos y las células musculares lisas, mediada por la enzima acil-coenzima A colesterol aciltransferasa (ACAT),²⁴ por lo que su inhibición, con fármacos como el ezetimibe limita el desarrollo de la placa de ateroma; además, debido a la participación de la ACAT en el ensamblaje de quilomicrones y lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) conduce a efectos sobre el perfil lipídico;²⁵ por lo que el ezetimibe es una opción terapéutica para la reducción del riesgo cardiovascular en pacientes con factores de riesgo; debido a que inhibe selectivamente la absorción del colesterol, por unión a la proteína Niemann–Pick C1- like 1 (NPC1L1) que se encuentra en el borde de cepillo del enterocito, donde contribuye a la absorción intestinal y el transporte celular de colesterol.²⁶

La inhibición concomitante de la NPC1L1 e HMGCoA potencia tanto las propiedades hipolipemiantes como los efectos anti-ateroscleróticos directos de ambos agentes en la pared arterial. Por ello, diversos autores han estudiado los efectos de la combinación de estatinas y ezetimibe concluyendo que no sólo inhiben la progresión de la lesión, sino que incluso inducen la regresión de lesiones ya existentes, con independencia de los efectos sobre el colesterol plasmático.²⁷

Se ha demostrado en pacientes con LES sin otros factores de riesgo cardiovascular, mediante el uso de imágenes ultrasonograficas de arteria braquial, la existencia de disfunción endotelial, como proceso temprano de aterosclerosis^{28,29} y un significativo incremento de riesgo de enfermedades coronarias; por lo que se requieren nuevas estrategias de prevención de enfermedades cardiovasculares en estos pacientes,³⁰ además del manejo con antiinflamatorios e inmunosupresores. No obstante, a pesar de reporte de estudios mencionados de la acción de las estátinas en la actividad inflamatoria, y en enfermedades inmunitarias como el LES, no existen estudios que demuestren mejoría del proceso aterosclerótico temprano en pacientes asintomático mediante la medición de DE, con tratamiento combinado de ezetimibe y estátinas en esta población; si bien, por lo efectos mencionados en ambos fármacos, es de suponer un comportamiento benéfico semejante al reportado en otros grupos de pacientes con manifestaciones de aterosclerosis clínica; y así, evitar de forma temprana las complicaciones a largo plazo. Por lo que el objetivo de este estudio fue evaluar el efecto del ezetimibe más pravastatina después de 12 meses de tratamiento en pacientes con LES en la función endotelial medida por flujo en la arteria braquial.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se estudiaron a 22 pacientes con el diagnóstico de LES de acuerdo a criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología^{29,30} durante el periodo de febrero del 2007 a febrero del 2008. Se incluyeron pacientes con los siguientes criterios de inclusión: pacientes hombres y mujeres con edad entre 18 años y 50 años, GIMC mayor de 0.8 mm diagnosticado por ultrasonido de la arteria carótida y que contaran con consentimiento informado. Los criterios de no inclusión fueron aquellos pacientes con diagnóstico de síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (SAAF) primario ó secundario (asociado a LES); con otras enfermedades concomitantes del tejido conjuntivo (artritis reumatoide, esclerodermia, polimiositis, enfermedad mixta del tejido conjuntivo, etc.); que hubieran recibido manejo con inhibidores de la HMG-CoA reductasa y/o ezetimibe doce meses previos al inicio del estudio, o cualquier otro tratamiento dietético o farmacológico para dislipidemia; pacientes con niveles séricos de TGO o TGP 1.5 veces por arriba del valor superior de referencia, bilirrubina sérica total mayor de 3mg/dL y albúmina <3g/dL y pacientes embarazadas. Se excluyeron para el análisis, pacientes con mediciones incompletas, (por que no se realizara el ultrasonido de la arteria braquial para evaluar VDMF o estudios de laboratorio.); aquellos que no cumplieran con más del 80% de las dosis indicadas de los medicamentos en estudio, las perdidas durante el estudio, aquellos que presentarían datos de toxicidad hepática relacionado con el uso de estatinas (elevación persistente a más de tres veces el valor normal de las aminotransferasas AST o/y ALT), miopatía o hipersensibilidad a los componentes de la fórmula.

I. Estudios de laboratorio:

A todos los pacientes después de 12 horas de ayuno se les determinó colesterol total, colesterol de baja densidad (LDL), colesterol de alta densidad (HDL), triglicéridos y

PCR sérica básales, a los 6 y 12 meses después de iniciado el tratamiento con 10 mg de ezetimibe y 40 mg de pravastatina. El método utilizado para perfil lipídico fue el enzimático-calorimétrico, con el reactivo Sera - Pak de Bayer en el equipo automatizado de bioquímica Technicon R-A 1000. Así como pruebas de función hepática (AST, ALT, albúmina, bilirrubinas), creatinina sérica, básales y posteriormente cada tres meses para valorar efectos adversos de los fármacos. La PCR se medio por nefelometría.

II. Estudios de Ultrasonido doppler para medición de VDMF:

La medición de la VDMF, se evaluó con ultrasonido de alta frecuencia de la arteria braquial con equipo Siemens Elegra con armónica, transductor 7.5 MHz., multifrecuencial, lineal, con doppler poder; explorando arteria braquial derecha de acuerdo a las guías establecidas, para dicho objetivo⁶. El procedimiento consiste en los siguientes pasos **(anexo I)**:

- 1) Para la toma de este estudio, se tomaron en consideración la preparación de los sujetos de acuerdo a los establecido en las guías de dicho procedimiento, incluyendo que a las pacientes sin menopausia se realizara en la misma fase del ciclo menstrual.
- 2) El paciente deberá mantener un período de 10 minutos de reposo en decúbito.
- 3) Se elige el brazo dominante para el estudio.
- 4) La imagen de la arteria braquial se obtiene justo por encima de la fosa ante-cubital y se recoge en un plano longitudinal.
- 5) Se realiza una medición basal (que resulta de la media de 2 mediciones con al menos 5 puntos medidos en cada una de ellas) del diámetro arterial braquial y la velocidad del flujo sanguíneo.
- 6) Posteriormente se realice una fase de oclusión en la que se infla el esfigmomanometro (en el tercio proximal del antebrazo) hasta alcanzar una presión

de 50 mmHg por encima de la cifra de presión sistólica basal. Y se mantiene durante 7- 10 minutos.

- 7) Después de este tiempo, se desinfla el manguito, lo cual resulta en una hiperemia reactiva. Obteniéndose imagen longitudinal de la arteria a los 15 segundos posteriores de desinflar manguito.
- 8) El cambio porcentual entre el diámetro arterial braquial final (D_2) (al retirar la compresión) y el basal (D_1) se denomina vasodilatación mediada por flujo (VDMF) o dependiente de endotelio (VDE). $VDMF = ([D_2 - D_1]/D_1) \times 100$.
- 9) Diez minutos después, cuando la arteria vuelve a su situación basal, se administraron 0.4 mg de nitroglicerina sublingual (SL) y 4 minutos después se observó la nueva dilatación de la arteria.
- 10) El cambio porcentual entre el diámetro después de la administración de nitroglicerina (D_3) y el basal (D_1) se denomina vaso dilatación independiente del endotelio o dependiente de la nitroglicerina (VDNitro). $VDNitro = ([D_3 - D_1]/D_1) \times 100$.

III. Estrategia terapéutica.

A todos los pacientes se les administró terapia combinada con pravastatina a dosis de 40mg/día y ezetimibe 10mg/día por doce meses. Durante el tratamiento se realizó vigilancia cada tres meses de posibles efectos adversos por medio de cuestionario de efectos secundarios (**anexo IV**) y estudios sanguíneos de pruebas de función hepática, enzimas musculares y creatinina sérica; la vigilancia de la adherencia terapéutica se realizó mensualmente mediante observación de la caja de medicamentos y conteo de tabletas sobrantes.

Al final de los 12 meses del tratamiento se realizó nuevamente determinación en ayuno de perfil de lípidos y ultrasonido de alta frecuencia de la arteria braquial para valorar VDMF. Para validar la medición de la VDMF de la arteria braquial los resultados del ultrasonido y se realizó un análisis de concordancia intraobservador al realizar la medición, por el mismo observador, en dos ocasiones separadas de las imágenes del ultrasonido con un coeficiente de concordancia de 0.91 IC 95%: 0.56 - 0.95; y la concordancia interobservador mediante la evaluación de las imágenes del ultrasonido de 10 pacientes fue de 0.82, IC 95%: 0.30-0.97.

Variables de estudio: la variable independiente fue el tratamiento con ezetimibe más pravastatina la cual operacionalmente se definió como una dosis diaria de 40mg de pravastatina y 10mg de ezetimibe durante doce meses. Se definió como variable dependiente a la VDMF para evaluar la DE, siendo ésta la situación en la que el endotelio no responde a una dilatación normal o completa ante el estímulo que ejerce la liberación del NO, que fue valorada mediante el uso de ultrasonido de alta frecuencia en la arteria braquial, determinándose por el cambio porcentual entre el diámetro de la arteria braquial tras un estímulo de compresión.

Se incluyeron también en el análisis otras variables que pudieran contribuir en la variable resultado, como son: diabetes mellitus que se definió como la presencia o ausencia del diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 o 2 o cualquier otra, de acuerdo a los criterios diagnósticos de la OMS;³¹ Hipertensión arterial sistémica que se definió como cifras de tensión arterial mayores de 140/90 de acuerdo al JNC VII;³² tabaquismo el cual fue definido como el hábito de consumir >5 cigarrillos por lo menos 2 días por semana durante 12 meses o más; alteraciones en el perfil de lípidos o dislipidemia que se definió como la elevación de los niveles de colesterol total mayor a 220mg/dl, y/o colesterol LDL mayor a

130mg/dl, y/o triglicéridos mayor a 135mg/dl sin manejo diabético o farmacológico de esta; y obesidad definida como índice de masa corporal (IMC) por arriba de 30 de acuerdo a la OMS; y años de evolución de la enfermedad.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

De acuerdo a las guías publicadas para la medición de la VDMF por ultrasonido braquial,⁶ se observa una mejoría significativa en VDMF con 20 a 30 pacientes y la mínima mejoría significativamente estadística que se puede detectar con la intervención es un cambio absoluto en la dilatación mediada por flujo de la arteria braquial de 1.5% a el 2%. Sin embargo, se incluyó una muestra por conveniencia, debido a que no existen estudios sobre el efecto del tratamiento combinado con ezetimibe y pravastatina sobre la VDMF en población con LES, diseñándose un estudio “piloto” en el cual incluyeron a 22 pacientes, que cumplieron criterios de inclusión.

Se realizaron distribución de frecuencias simples para variables dicotómicas o categóricas; medidas de tendencia central y distribución para variables de escala continua. Para datos con distribución no normal se utilizó la prueba Friedman para mediciones basales, a los 6 y 12 meses después de la intervención (CT; C-HDL, C-LDL, TG). Se realizó prueba de Chi2 para comparación de proporciones. Análisis de regresión entre las variables de confusión y la variable resultado; se calculó coeficiente de correlación de Spearman; prueba de independencia de Chi2 para búsqueda de asociación de las variables categóricas o dicotómicas con la variable dependiente. Se consideró valor significativamente estadístico $p < 0.005$.

Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS versión 15.

RESULTADOS:

PACIENTES:

De enero a febrero del 2007 fueron captados 22 pacientes, los cuales recibieron terapia combinada de pravastatina más ezetimibe 40 mg y 10 mg al día respectivamente; se logro seguimiento completo de 19 pacientes (86.4%). Dos pacientes fueron pérdidas en el seguimiento a los 6 meses de tratamiento y uno de ellos por intolerancia manifestada por alteraciones gastrointestinales. Los cuales fueron incluidos en el análisis de los resultados por intención de tratamiento.

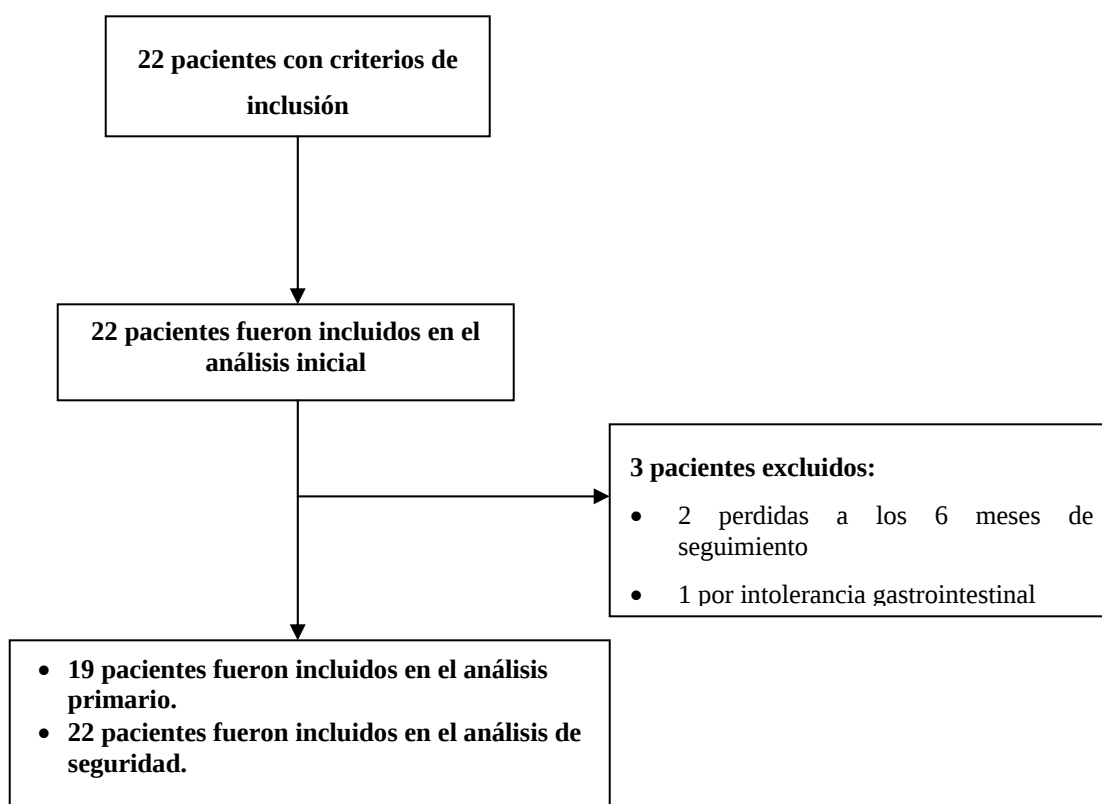


FIGURA 1. DIAGRAMA DE FLUJO DE PACIENTES

De nuestros pacientes estudiados el 85% tenían criterios para disfunción endotelial medido por VDMF. En cuanto a las características demográficas y clínicas de los pacientes se demuestran en la Tabla 1. Dentro de estas destacan la alta frecuencia de mujeres (95.4%); la presencia de obesidad (IMC ≥ 30) en el 22.7%, y de sobrepeso (IMC 25.1-29.9) en el 40.9% de la población estudiada; se observó la presencia de HAS en el 13.63% y DM tipo 2 en el 9%; ningún paciente se sabía con diagnóstico de dislipidemia al inicio del estudio. El promedio de evolución de la enfermedad fue de 10 años.

**TABLA 1 DATOS DEMOGRÁFICOS, CLÍNICOS Y FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR
EN PACIENTES CON LES**

Variables	Frecuencias	Porcentajes
Mujeres	21	95.4
Hombres	1	4.6
Tabaquismo	1	4.6
Obesidad	5	22.7
Sobrepeso	9	40.9
Diabetes mellitus tipo 2	2	9
Hipertensión arterial sistémica	3	13.63
Afección Renal	5	22.7
Afección cutánea y articular	9	40.9
Afección Hematológica	3	13.63
Antecedentes de uso de ciclofosfamida	9	40.9
Terapia de reemplazo hormonal	1	4.6
Terapia con esteroides menor a 10 mg/día	21	95.4

RESULTADOS DE LABORATORIO:

En la tabla 2 se muestran los valores de laboratorios básicos, a los 6 meses y a los 12 meses de tratamiento con terapia combinada (pravastatina 40mg/día y ezetimibe 10 mg/día). Se observa que después de los 12 meses de tratamiento el promedio de CT disminuyó de 201.39 ± 58.97 mg/dl a 158.06 ± 50.13 mg/dl ($p < 0.01$), las reducciones en la concentración de c-LDL fue de 125.78 ± 44.47 mg/dl a 78.89 ± 32.9 mg/dl ($p < 0.001$), el c-HDL aumento de 49.0 ± 16.8 mg/dl a 52.22 ± 13.89 mg/dl ($p = 0.077$), no se observó reducción significativa en la concentración de triglicéridos y glucosa sanguínea. (Figura 2 y 3)

TABLA 2. NIVELES DE LÍPIDOS BÁSALES Y 12 MESES DESPUÉS DE TRATAMIENTO CON EZETIMIBE Y PRAVASTATINA

	Media $\pm$ DE	Mediana (Rango)	p*
Glucosa			
▪ Inicial	94.33 $\pm$ 31.89	87 (71-211)	0.1
▪ A los 6 meses	97.06 $\pm$ 27.41	92 (71-194)	
▪ A los 12 meses	93.11 $\pm$ 17.96	92 (66-136)	
Colesterol Total			
▪ Inicial	201.39 $\pm$ 58.97	206.5 (120-382)	0.005
▪ A los 6 meses	150.59 $\pm$ 43.57	168 (79-202)	
▪ A los 12 meses	158.06 $\pm$ 50.13	161 (91-254)	
Colesterol HDL			
▪ Inicial	49.00 $\pm$ 16.80	45.5 (11-84)	0.077
▪ A los 6 meses	48.94 $\pm$ 12.55	50 (15-71)	
▪ A los 12 meses	52.22 $\pm$ 13.89	56 (10-73)	
Colesterol LDL			
▪ Inicial	125.78 $\pm$ 44.47	124.5 (60-266)	<0.001
▪ A los 6 meses	73.71 $\pm$ 28.19	72 (31-125)	
▪ A los 12 meses	78.89 $\pm$ 32.97	72 (36-149)	
Triglicéridos			
▪ Inicial	132.17 $\pm$ 56.02	120 (64-251)	0.4
▪ A los 6 meses	137.29 $\pm$ 77.65	130 (50-313)	
▪ a los 12 meses	122.67 $\pm$ 48.26	118 (58-242)	

* Prueba de Friedman para la comparación entre los valores básicos, a los 6 y 12 meses con resultados significativos.

DE= Desviación estándar

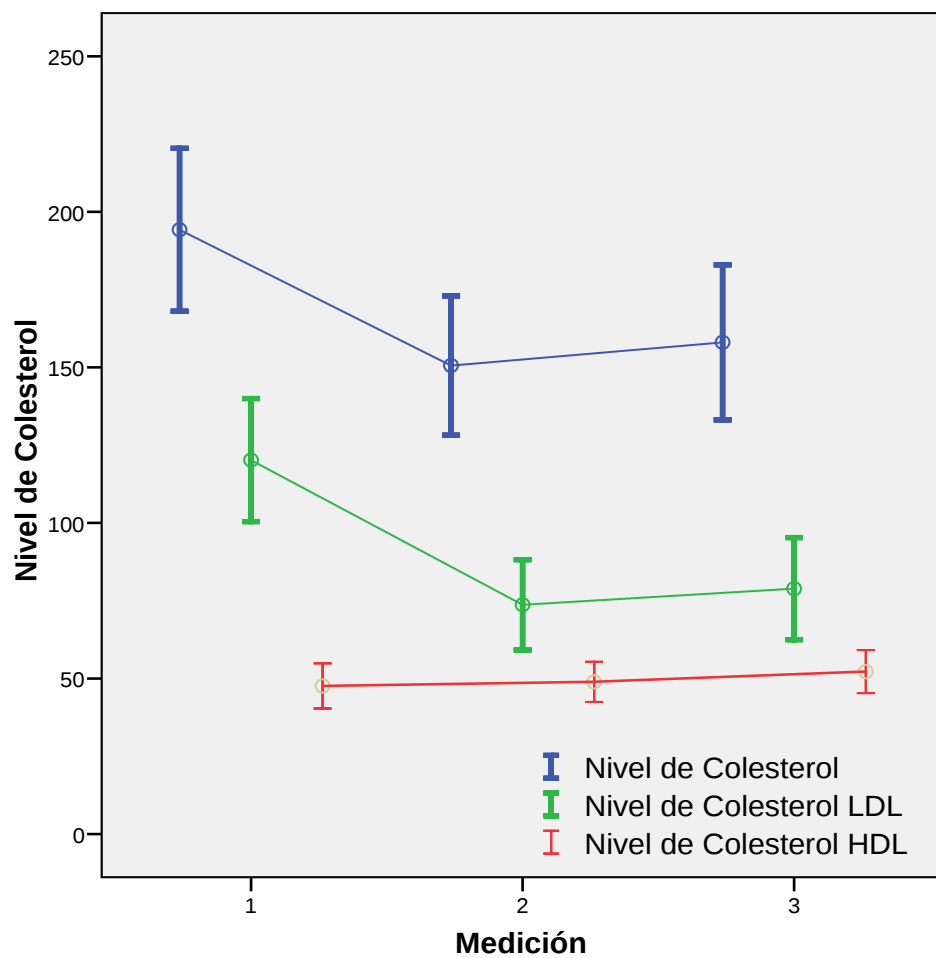


FIGURA 2. Efecto de la terapia combinada con pravastatina y ezetimibe sobre las concentraciones de colesterol Total, HDL y LDL.

Se observa disminución de la concentración de CT, C-LDL estadísticamente significativo.

La concentración de c-HDL sin cambios significativos.

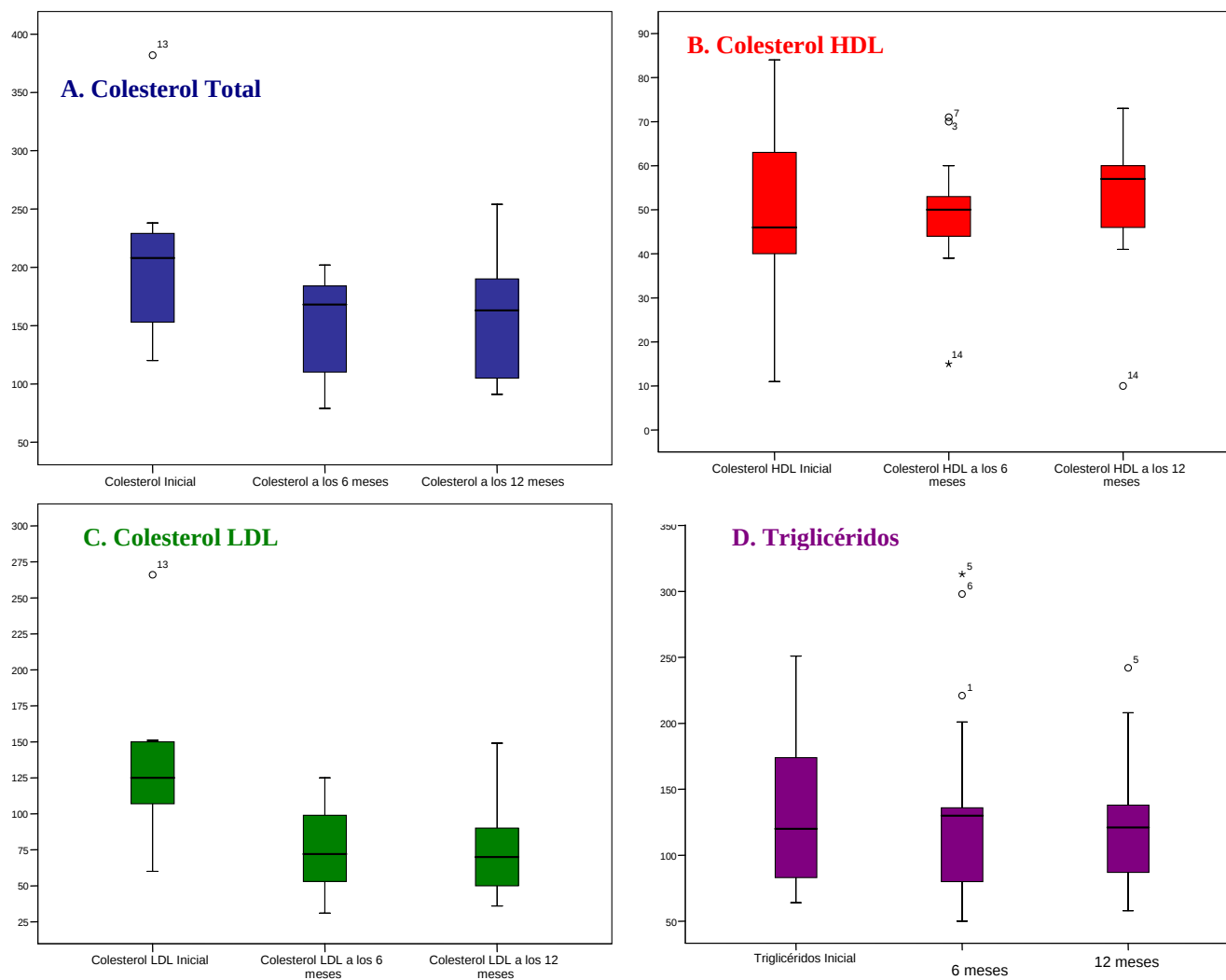


FIGURA 3 Efecto de la Pravastatina y Ezetimibe en los niveles de Colesterol y Triglicéridos.

Grafica A. Cambios en el colesterol Total basal, al os 6 meses y 12 meses después del tratamiento $p= 0.005$

Grafica B. Cambios en lipoproteínas de alta densidad (HDL) basal, al os 6 meses y 12 meses después del tratamiento $p= 0.077$

Grafica C. Cambios en lipoproteínas de baja densidad (LDL) basal, al os 6 meses y 12 meses después del tratamiento $p<0.001$

Grafica D. Cambios en Triglicéridos basal, al os 6 meses y 12 meses después del tratamiento $p= 0.4$

En relación al reporte de PCR sérica, se observó una reducción de 2.11 (mg/l) con un intervalo de confianza del 95% (0.908-3.32) $p = 0.002$ (Tabla 3 y Figura 4).

TABLA 3. NIVELES DE PROTEÍNA C REACTIVA SERICA DESPUÉS DE 12 MESES DE TRATAMIENTO CON EZETIMIBE Y PRAVASTATINA

	Media Inicial	Media 12 meses	Reducción	IC 95%	p
Proteína C Reactiva	4.49	2.38	2.11	(.908-3.32)	0.002

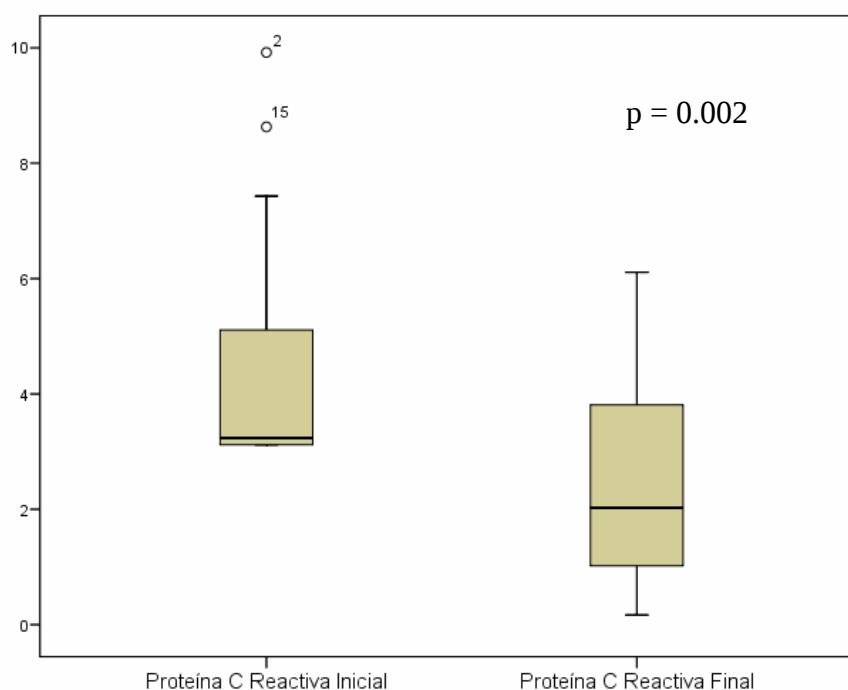


FIGURA 4. NIVELES SÉRICOS DE PROTEÍNA C REACTIVA DESPUÉS DE 12 MESES DE TRATAMIENTO CON EZETIMIBE Y PRAVASTATINA

En la que se observa la comparación de medias de la concentración sanguínea de PCR sérica en pacientes con LES al inicio y doce meses después del tratamiento con ezetimibe y pravastatina

RESULTADOS DE ESTUDIOS DE IMAGEN. ULTRASONIDO DE ARTERIA BRAQUIAL PARA MEDIR VASODILATACION MEDIADA POR FLUJO:

En relación la variable resultado primaria, en los 19 pacientes en quienes se realizó el ultrasonido de de alta frecuencia de la arteria braquial (**Anexo 5**); explorando arteria braquial derecha, la media de la VDMF basal fue: 7.58% y después 12 meses de tratamiento con pravastatina y ezetimibe de 18.22%, encontrándose una mejoría en promedio 10.64% con un intervalo de confianza del 95%: 7.78- 13.58 % $p<0.001$ (Tabla 4 y Figura 5)

TABLA 4. COMPARACIÓN DE LA VASODILATACIÓN MEDIADA POR FLUJO EN PACIENTES CON LES BASALES Y DESPUÉS DE 12 MESES DE TRATAMIENTO CON EZETIMIBE Y PRAVASTATINA

	Media (%) VDMF inicial	Media (%) VDMF Final	Media (%) Cambio	IC 95%	P*
Vasodilatacion mediada por Flujo	7.58	18.22	10.64	(7.78-13.50)	<0.001
* Ch2 para comparación de proporciones					

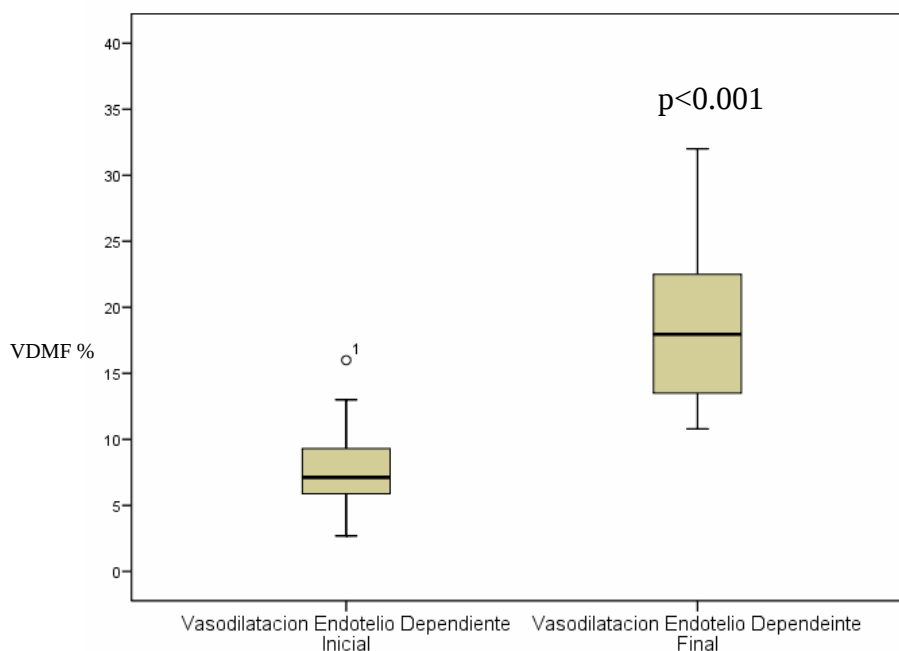


FIGURA 5. VASODILATACIÓN MEDIADA POR FLUJO EN PACIENTES CON LES DESPUÉS DE 12 MESES DE TRATAMIENTO CON EZETIMIBE Y PRAVASTATINA

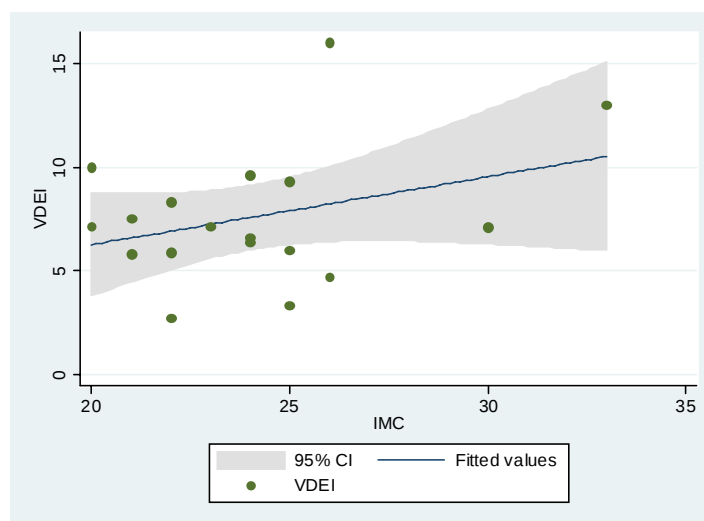
En la que se observa la comparación de porcentajes de la VDMF en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico al inicio y 12 meses después del tratamiento con ezetimibe y pravastatina con una mejoría en el 10.64% IC: 95%: 7.78- 13.58 $p<0.001$

ANÁLISIS DE REGRESION:

Se realizó correlación mediante un análisis de regresión de aquellas variables demográficas que por su frecuencia de presentación en el grupo de estudio fueron significativas, con la variable resultado (VDMF)

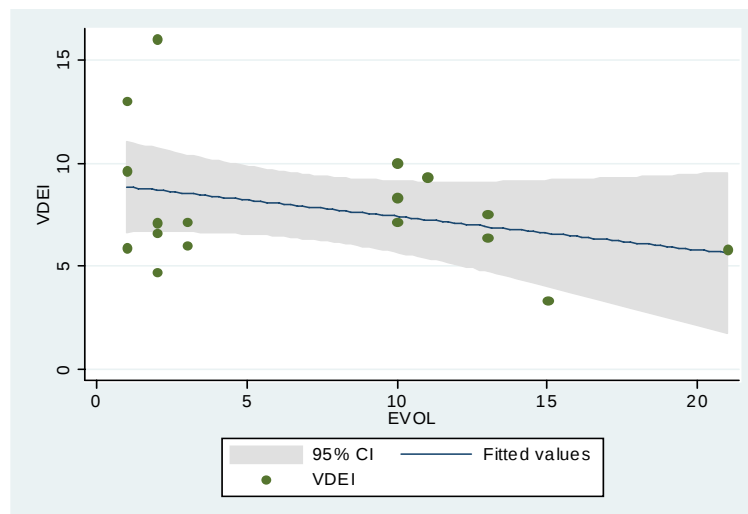
Así el coeficiente de correlación de Spermán entre el IMC y la VDMF fue de 0.0827 con una $p= 0.742$ (figura 6)

FIGURA 6



Y la correlación entre al evolución de la enfermedad y la VDMF basal (figura 7), evaluada mediante el coeficiente de correlación de Spermán fue de -0.2849 con una $p= 0.267$

FIGURA 7



EFFECTOS ADVERSOS:

Los eventos adversos que se consideraron relacionados al tratamiento ocurrieron en un solo paciente (4.6%) a los tres meses del tratamiento, con manifestaciones gastrointestinales (cólicos y diarrea) que condiciono discontinuar en tratamiento. No existió durante el tratamiento reporte de pacientes con incremento más de tres veces del límite superior de enzimas hepáticas (GGT, ALT o AST) o algún otro dato compatible de hepatitis asociada a estatinas, tampoco se evidenció aumento en el nivel de creatinina sérica o datos de miopatía, que se definió como un nivel de creatinin-quinasa (CPK) ≥ 10 veces el valor normal, asociadas a síntomas musculares.

DISCUSIÓN

El LES es una enfermedad auto inmunitaria común que afecta principalmente a mujeres en la que se ha descrito una mortalidad bimodal, en forma temprana los pacientes fallecen de infecciones y actividad de la enfermedad; y en forma tardía por afección cardíaca y cerebro-vasculares.^{33,34} El pico de mortalidad temprana se ha modificado por el desarrollo de una mejor terapia inmunosupresora y nuevos antibióticos, disminuyendo la incidencia de estas complicaciones de un 80% a 56%; pero se ha observado un aumento en la enfermedad cardiovascular de un 5% a un 22%.³⁵ En nuestro estudio encontramos una alta frecuencia (85%) de disfunción endotelial, lo que implica que en un futuro estos pacientes evolucionaran a aterosclerosis y enfermedad cardiovascular; por lo que estos pacientes deben de recibir un tratamiento oportuno que modifiquen o eviten la progresión de la disfunción endotelial como las estátinas.³⁶

El tratamiento con estátinas ha modificado la prevalencia de enfermedades cardiovasculares tanto por su efecto hipolipemiente como pleiótricos, dentro de los que se ha observado el potencial de modular el sistema inmune^{16,36} y restaurar la biodisponibilidad de ON, mejorando así la función vasomotora del endotelio vascular.^{19, 20} Estudios recientes han demostrado los beneficios de las estátinas sobre la función del endotelio en pacientes con enfermedades reumáticas. Kotyla et al, informó la mejoría de la VDMF en pacientes con LES después de 8 semanas de tratamiento con atorvastatina.³⁸

En nuestro estudio se demostró mejoría significativa en la VDMF (en promedio 10.64%) con el empleo de 40 mg de pravastatina y 10 mg de ezetimibe al día durante 12 meses en pacientes con LES, lo que traduce disminución en la disfunción endotelial,

mecanismo patogénico temprano de aterosclerosis, que se ha demostrado ampliamente en este grupo de pacientes. Decidimos utilizar una terapia combinada de pravastatina con ezetimibe; ya que se ha observado que la hipercolesterolemia deteriora la función endotelial mediante la alteración en la síntesis, liberación y actividad del óxido nítrico derivado del endotelio (eNO); además de que incrementa el estrés oxidativo por medio de las LDL oxidadas (LDL-Ox) que a su vez interfieren con la vaso dilatación mediada por ON. Por lo tanto, la reducción en la concentración sanguínea de lipoproteínas de baja densidad es uno de los pilares en la prevención de las enfermedades cardiovasculares; así dicha terapia combinada disminuye las concentraciones séricas de c-LDL del 12 a 19%.^{36,39} En nuestro estudio observamos una disminución en promedio del 37% en el c-LDL (inicial de 125.78 ± 44.47 mg/dl a 78.89 ± 32.9 mg/dl) estadísticamente significativo, así como mejoría en el CT del 21.3% (inicial de 201.39 ± 58.97 mg/dl a 158.06 ± 50.13 mg/dl).

A pesar de los cambios significativos de la VDMF reportados en nuestra investigación con la terapia combinada ezetimibe mas pravastatina; en la literatura existe aún controversia del uso de ezetimibe, debido a que no se ha observado en todos los estudios, beneficios adicionales a nivel cardiovascular superiores al de las estátnas, tal como se reporto en un reciente meta-análisis, en el se mostró que el ezetimibe no proporciono reducción del riesgo cardiovascular más allá de lo esperado en el colesterol LDL.³³ Sin embargo, los datos del Ensayo del Programa Quirúrgico del Control de Hiperlipidemias (POSCH) han demostrado reducción significativa en la mortalidad cardiovascular y la tasa de ECV similares a los observados en estudios de prevención con estátnas mediante la disminución de absorción intestinal del colesterol.^{34,35} Estudios sobre el efecto de dicha combinación de fármacos en marcadores tempranos de aterosclerosis,

solo se ha realizado en pacientes con diagnostico hipercolesterolemia familiar sin reportarse diferencia significativa en el GIMC en comparación con uso de estatina sola.³⁶

Nuestro estudio demostró beneficios con el uso de tratamiento combinado tanto en el perfil de lípidos (CT y c-LDL) como en la VDMF en un grupo de pacientes con LES, independientemente de la existencia de dislipidemia asociada; no existen estudios del uso de esta combinación de fármacos en la prevención de aterosclerosis en pacientes con LES, en el que se emplea un mecanismo dual que implica la absorción intestinal de colesterol (ezetimibe) e inhibición de la síntesis hepática de este, además del efecto pleiótropico de las estatinas. A pesar de la controversia consideramos que la adición de ezetimibe al tratamiento con estatinas tiene efecto benéfico en la VDMF además del perfil lipídico

Encontramos una prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 de 9%, similar a lo informado por Petri et al;³⁵ sin embargo si se demostró alta prevalencia de sobrepeso y obesidad.

Al realizar un análisis de correlación entre las variables demográficas como el IMC y el tiempo de evolución de la enfermedad con la VDMF no encontramos un coeficiente de correlación significativo, probablemente explicado por el tamaño de la muestra, sin embargo existió la tendencia hacia la disfunción endotelial en aquellos pacientes con mayor tiempo de evolución de la enfermedad, lo que demuestra el efecto de inflamatorio vascular relacionado a enfermedades autoinmunes,²⁸ reportándose así, en varios estudios que ha mayor tiempo de evolución del LES es mayor la prevalencia de aterosclerosis.⁴⁰

La combinación de ezetimibe mas pravastatina fue segura, ya que en nuestro estudio no se reportaron efectos adversos importantes, solo gastrointestinales en el 4.6% de los pacientes. Tal como se reporto por Kashani et al.,⁴¹ en la revisión de efectos secundarios

del tratamiento combinado de estatinas y ezetimibe, en el que no se encontró incremento significativo de eventos adversos.

En nuestra estudio a pesar de cambios estadísticamente significativos, la falta de un grupo control y el tamaño de la muestra son algunas limitaciones, pero permite continuar en esta línea de estudio a partir de la cual se pueden obtener beneficios asociados en la reducción de enfermedad cardiovascular ateroclerotica en los pacientes con LES, sin embargo se requieren ensayos clínicos controlados que corroboren nuestros hallazgos.

CONCLUSIONES

En los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico existe disfunción endotelial como manifestación temprana de aterosclerosis.

La combinación de ezetimibe mas pravastatina a largo plazo fue efectiva para mejorar la Disfunción endotelial mediante la VDMF y mejoría de C-LDL y CT, así como PCR sérica.

Es una combinación segura ya que encontramos frecuencia de efectos adversos mínima, similar a la reportada en la literatura.

La combinación de estátnas mas ezetimibe puede ser una acción terapéutica para prevenir la disfunción endotelial y la aterosclerosis.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

1. Esdaile JM, Abrahamowicz M, Grodzicky T, Li Y, Panaritis C, du Berger R, et al. Traditional Framingham risk factors fail to fully account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2001; 44(10): 2331-7.
2. Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham study. *Am J Epidemiol.* 1997; 145:408–415.
3. Lima DS, Sato EI, Lima VC, Miranda F Jr, Hatta FH. Brachial endothelial function is impaired in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2002; 29: 292-7.
4. Busse R, Fleming I, Schini VB. Nitric oxide formation in the vascular wall: regulation and functional implications. *Curr Top Microbiol Immunol* 1995; 196:7-18.
5. Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD, Meredith IT, Knab S, Delagrange D, et al. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *J Am Coll Cardiol* 1995 1; 26(5): 1235-41.
6. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, et al. International Brachial Artery Reactivity Task Force. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol* 2002, 16; 39(2): 257-65.
7. Bots ML, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and lower extremity arterial atherosclerosis. The Rotterdam Study. *Arterioscler Thromb* 1994; 14(12): 1885-91.

8. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. N Engl J Med 1999, 7; 340(1): 14-22
9. Enderle MD, Schroeder S, Ossen R, Meisner C, Baumbach A, Haering HU, et al. Comparison of peripheral endothelial dysfunction and intimal media thickness in patients with suspected coronary artery disease. Heart 1998; 80(4): 349-54.
10. Hashimoto M, Eto M, Akishita M, Kozaki K, Ako J, Iijima K, et al. Correlation between flow-mediated vasodilatation of the brachial artery and intima-media thickness in the carotid artery in men. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999;19 (11): 2795-800
11. Juonala M, Viikari JS, Laitinen T, Marniemi J, Helenius H, Rönnemaa T, et al. Interrelations between brachial endothelial function and carotid intima-media thickness in young adults: the cardiovascular risk in young Finns study. Circulation 2004;110(18): 2918-23.
12. Egashira K, Hirooka Y, Kai H, Sugimachi M, Suzuki S, Inou T, et al. Reduction in serum cholesterol with pravastatin improves endothelium-dependent coronary vasomotion in patients with hypercholesterolemia. Circulation 1994; 89(6): 2519-24.
13. Roqué M, Heras M, Roig E, Masotti M, Rigol M, Betriu A, et al. Short-term effects of transdermal estrogen replacement therapy on coronary vascular reactivity in postmenopausal women with angina pectoris and normal results on coronary angiograms. J Am Coll Cardiol 1998; 31(1): 139-43.
14. Maron DJ, Fazio S, Linton MF. Current perspectives on statins. Circulation. 2000; 101(2): 207-13.

15. Schönbeck U, Libby P. Inflammation, immunity, and HMG-CoA reductase inhibitors: statins as antiinflammatory agents? *Circulation* 2004 (1);109(21 Suppl 1): II18-26.
16. Gurevich VS, Shovman O, Slutzky L, Meroni PL, Shoenfeld Y. Statins and autoimmune diseases. *Autoimmun Rev.* 2005; 4(3): 123-9.
17. Lawman S, Mauri C, Jury EC, Cook HT, Ehrenstein MR. Atorvastatin inhibits autoreactive B cell activation and delays lupus development in New Zealand black/white F1 mice. *J Immunol* 2004; 173(12): 7641-6.
18. Youssef S, Stüve O, Patarroyo JC, Ruiz PJ, Radosevich JL, Hur EM, et al. The HMG-CoA reductase inhibitor, atorvastatin, promotes a Th2 bias and reverses paralysis in central nervous system autoimmune disease. *Nature* 2002; 420(6911): 78-84.
19. Laufs U, Liao JK. Post-transcriptional regulation of endothelial nitric oxide synthase mRNA stability by Rho GTPase. *J Biol Chem* 1998; 273(37): 24266-71.
20. Laufs U, La Fata V, Plutzky J, Liao JK. Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA reductase inhibitors. *Circulation.* 1998; 97(12): 1129-35.
21. Omori H, Nagashima H, Tsurumi Y, Takagi A, Ishizuka N, Hagiwara N, et al. Direct in vivo evidence of a vascular statin: a single dose of cerivastatin rapidly increases vascular endothelial responsiveness in healthy normocholesterolaemic subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 54(4): 395-9.
22. Ray KK, Cannon CP. The potential relevance of the multiple lipid-independent (pleiotropic) effects of statins in the management of acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 46(8): 1425-33.
23. Pearson TA, Laurora I, Chu H, Kafonek S. The lipid treatment assessment project (L-TAP): a multicenter survey to evaluate the percentages of dyslipidemic patients

- receiving lipid-lowering therapy and achieving low-density lipoprotein cholesterol goals. *Arch Intern Med.* 2000; 160(4): 459-67.
24. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: an update. *N Engl J Med* 1986; 314: 488-500.
 25. Bruckert E. New advances in lipid-modifying therapies for reducing cardiovascular risk. *Cardiology.* 2002; 97(2): 59-66.
 26. Altmann SW, Davis HR Jr, Zhu LJ. Niemann-Pick C1 Like 1 protein is critical for intestinal cholesterol absorption. *Science* 2004;303:1201-4.
 27. Heinonen TM. Acyl coenzyme A:cholesterol acyltransferase inhibition: potential atherosclerosis therapy or springboard for other discoveries? *Expert Opin Investig Drugs.* 2002; 11(11): 1519-27.
 28. Piper MK, Raza K, Nuttall SL, Stevens R, Toescu V, Heaton S, et al. Impaired endothelial function in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2007; 16(2): 84-8.
 29. Kiss E, Soltesz P, Der H, Kocsis Z, Tarr T, Bhattoa H, et al. Reduced flow-mediated vasodilation as a marker for cardiovascular complications in lupus patients. *J Autoimmun.* 2006; 27(4): 211-7.
 30. El-Magadmi M, Bodill H, Ahmad Y, Durrington PN, Mackness M, Walker M, et al. Systemic lupus erythematosus: an independent risk factor for endothelial dysfunction in women. *Circulation.* 2004; 110(4): 399-404.
 31. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2006; 28: s43-s48
 32. Chobanian AV, Barkris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al. National High Blood Pressure Education Program coordinating Committee. The

- Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection and Treatment of High Blood Pressure (JNC VII). JAMA 2003; 289: 2260-2572
33. Tomás J, Moya JL, Campuzano R, Barrios V, Megías A, Ruiz S, et al. Noninvasive Assessment of the Effect of Atorvastatin on Coronary Microvasculature and Endothelial Function in Patients With Dyslipidemia. Rev Esp Cardiol 2004; 57: 909 - 915
34. Urowitz MB, Gladman DD. Accelerated atheroma in lupusbackground. Lupus 2000; 9: 161-165
35. Petri M, Perez-Gutthann S, Spence D, Hochberg MC. Risk factors for coronary artery disease in patients with systemic lupus erythematosus. Am J Med. 1992; 93: 513–519
36. Robinson JG, Smith B, Maheshwari N, Schrott H. Pleiotropic effects of statins: benefit beyond cholesterol reduction? A meta-regression analysis. J Am Coll Cardiol 2005;46:1855-62
37. Hahn BH, Grossman J, Chen W, McMahon M. The pathogenesis of atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases: roles of inflammation and dyslipidemia. J Autoimmun. 2007; 28: 69-75.
38. Kotyla PJ. Comment on: Atorvastatin therapy improves endothelial-dependent vasodilation in patients with systemic lupus erythematosus: an 8 week controlled trial. Rheumatology 2007; 46 (10):1560-5.
39. Buchwald H, Varco RL, Matts JP, et al. Effect of partial ileal bypass surgery on mortality and morbidity from coronary heart disease in patients with hypercholesterolemia: report of the Program on the Surgical Control of the Hyperlipidemias (POSCH). N Engl J Med 1990;323:946-55.

40. Shoenfeld Y, Gerli R, Doria A, Matsuura E, Cerinic M, Ronda N, Jara L, et al. Accelerated Atherosclerosis in Autoimmune Rheumatic Diseases. *Circulation*. 2005;112: 3337-47.
41. Kashani A, Sallam T, Bheemreddy S, Mann DL, Wang Y, Foody JM. Review of side-effect profile of combination ezetimibe and statin therapy in randomized clinical trials. *Am J Cardiol*. 2008;101(11):1606-13.
42. Wierzbicki AS. Lipids, cardiovascular disease and atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2000; 9: 194-201

ANEXOS:

ANEXO 1

PROTOCOLO DE PRUEBA DE MEDICION DE FLUJO MEDIADA POR ENDOTELIO:

El paciente debe estar relajado, en posición de decúbito supino durante, al menos, 10 min antes de la prueba
Se elige el brazo dominante para el estudio

Se utiliza un transductor de ultrasonido (7,5 MHz) conectado a un aparato de ecocardiograma Doppler convencional

La imagen de la arteria braquial se obtiene justo por encima de la fosa antecubital y se recoge en un plano longitudinal

Una vez seleccionada la imagen, el transductor se fija mediante un soporte. Tanto el brazo del paciente como el transductor deben permanecer fijos durante todo el procedimiento.

Fase I

1. Obtención de la imagen en condiciones basales

Fase II (fase de oclusión)

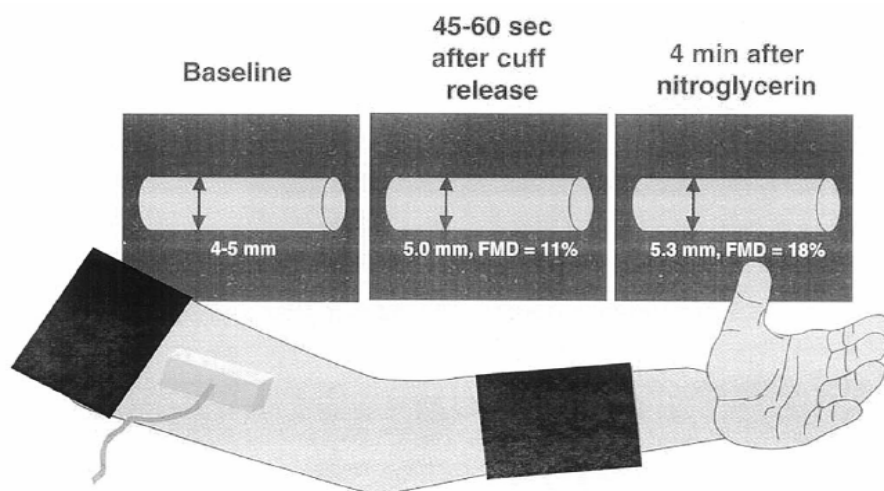
1. Se infla el esfigmomanómetro (en el tercio proximal del antebrazo) hasta alcanzar una presión de 50 mmHg por encima de la cifra de presión sistólica basal. Y se mantiene durante 7- 10 minutos
2. Después de este tiempo, se desinfla el manguito, lo cual resulta en una hiperemia reactiva. Obteniéndose imagen longitudinal de la arteria a partir de los 30 seg. anteriores a los 2 minutos posteriores del punto de deflexión, obteniéndose la imagen a los 15 seg. posteriores de desinflar manguito

Fase III (fase de recuperación)

1. Tras esperar 15 min, se administrarán 0.4 mg de nitroglicerina sublingual
2. Se recogerá una tercera imagen 3-4 min más tarde

Fase IV (fase de análisis)

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



ANEXO 2:

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

El diagnóstico del lupus eritematoso sistémico (LES) se basa en 11 criterios, de los cuales se requieren 4 o más de estos criterios, ya sea en secuencia o simultáneamente, durante cualquier intervalo de la observación. Estos criterios fueron publicados en 1982 por el comité de criterios diagnósticos y terapéuticos del American College of Rheumatology (ACR), y fueron revisados en 1992.

Los criterios son los siguientes:

1. Erupción malar: Eritema fijo, plano o alto, sobre las eminencias malares, que no suele afectar los surcos naso genianos.
2. Erupción discoide: Placas eritematosas altas, con descamación queratósica adherente y tapones foliculares; puede haber cicatrices atróficas en las lesiones más antiguas.
3. Fotosensibilidad: Erupción cutánea a causa de una reacción insólita a la luz solar, referida por el paciente u observada por el médico.
4. Úlceras bucales: Ulceración nasofaríngea, por lo común indolora, observada por un médico.
5. Artritis: Artritis no erosiva que afecta dos o más articulaciones periféricas, caracterizada por dolor a la palpación, tumefacción o derrame.
6. Serositis:
 - a. Pleuritis: Claro antecedente de dolor pleurítico o frote, o signos de derrame pleural, o bien
 - b. Pericarditis: comprobada por electrocardiograma o frote o signos de derrame pericárdico.
7. Trastorno renal:
 - a. Proteinuria persistente mayor a 0,5g/día o mayor de 3+ sino se ha cuantificado, o bien
 - b. Cilindros celulares: pueden ser de eritrocitos, hemoglobina, granulares, tubulares o mixtos.
8. Trastorno neurológico:
 - a. Convulsiones: en ausencia de tratamientos farmacológicos o alteraciones metabólicas conocidas; por ej. Uremia, cetoacidosis, o desequilibrio electrolítico, o bien
 - b. Psicosis: en ausencia de tratamientos farmacológicos o alteraciones metabólicas conocidas; por ej. Uremia, cetoacidosis, o desequilibrio electrolítico.
9. Trastorno hematológico:
 - a. Anemia hemolítica: con reticulocitosis, o bien
 - b. Leucopenia: menos de 4.000/mm³ en dos o en más ocasiones
 - c. Linfopenia: menos de 1.500/mm³ en dos o más ocasiones, o bien
 - d. Trombocitopenia: menos de 100.000/mm³ en ausencia de fármacos que produzcan esta alteración.
10. Trastorno inmunitario:
 - a. Preparación de células LE-positivas (Este ítem fue eliminado de los criterios diagnósticos en la revisión realizada en 1992), o bien
 - b. Anti-DNA: título anormal de anticuerpos contra DNA nativo, o bien
 - c. Anti-Sm: Presencia de anticuerpos contra antígeno nuclear Sm.
 - d. Hallazgo positivo de Anticuerpos antifosfolípidos (AFL) basado en:
 1. Nivel sérico anormal de anticuerpos anticardiolopina IgG o IgM,
 2. Resultado positivo para anticoagulante lúpico utilizando un método estándar, o
 3. Falso positivo en pruebas serológicas de sífilis (VDRL), que persiste por lo menos durante 6 meses y se confirma por pruebas de *Treponema pallidum* o prueba de absorción de anticuerpo treponémico fluorescente (FTA-Abs).
11. Anticuerpo antinuclear: Un título anormal de ANA por inmunofluorescencia o análisis equivalente en cualquier momento y en ausencia de medicamentos relacionados con el síndrome de lupus de origen farmacológico.

ANEXO 3: HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS DE PACIENTES INCLUIDOS EN EL PROTOCOLO DE ESTUDIO DEL EFECTO DE EZETIMIBE MAS PRAVASTATINA EN LA DISFUNCION ENDOTELIAL EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSOS SISTEMICO



INSTITUTO MEXICANO DEL
SEGURO SOCIAL
Centro Médico Nacional "La
Raza"
"EFECTO DE EZETIMIBE MAS
PRAVASTATINA EN LA
DISFUNCION ENDOTELIAL EN
PACIENTES CON LUPUS
ERITEMATOSOS SISTEMICO"
**HOJA DE CAPTURA DE
DATOS**

NOMBRE DEL
PACIENTE:

NO. DE AFILIACION

EDAD:

SEXO:

AÑOS DE DIAGNOSTICO DE LES

CLASIFICACION DE ACTIVIDAD SLEDAI

ENFERMEDADES ASOCIADAS A LES

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS

1. EDAD

2. MENOPAUSIA

3. TERAPIA DE REMPLAZO HORMONAL

4. INDICE DE MASA CORPORAL

5. HAS

6. DM2

7. TABAQUISMO

8. DISLIPIDEMIA

PARAMETROS A EVALUAR

	INICIO	6 MESES	12 MESES
GLUCOSA			
COLESTEROL TOTAL			
HDL			
LDL			
TRIGLICERIDOS			
PCR			

MEDICIONES DE FMD DE ARTERIA BRAQUIAL

DIAMETRO BASAL	DIAMETRO POST-ISQUEMIA	DIFERENCIA B-P	DIAMETRO BASAL	DIAMETRO POST-NTG	DIFERENCIA B-N	FE %

MEDICIONES DE FMD DE ARTERIA BRAQUIAL POST- INTERVENCION

DIAMETRO BASAL	DIAMETRO POST-ISQUEMIA	DIFERENCIA B-P	DIAMETRO BASAL	DIAMETRO POST-NTG	DIFERENCIA B-N	FE %

ANEXO 4: CUESTIONARIO DE EFECTOS SECUNDARIOS DEL PROTOCOLO DEL EFECTO DE EZETIMIBE MAS PRAVASTATINA EN LA DISFUNCION ENDOTELIAL EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

Instituto Mexicano del Seguro Social
UMAE Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret"
Centro Medico Nacional "La Raza"
Protocolo de Investigación

"EFECTO DE EZETIMIBE MAS PRAVASTATINA EN LA DISFUNCION ENDOTELIAL EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO"

CUESTIONARIO DE EFECTOS SECUNDARIOS:

NOMBRE:

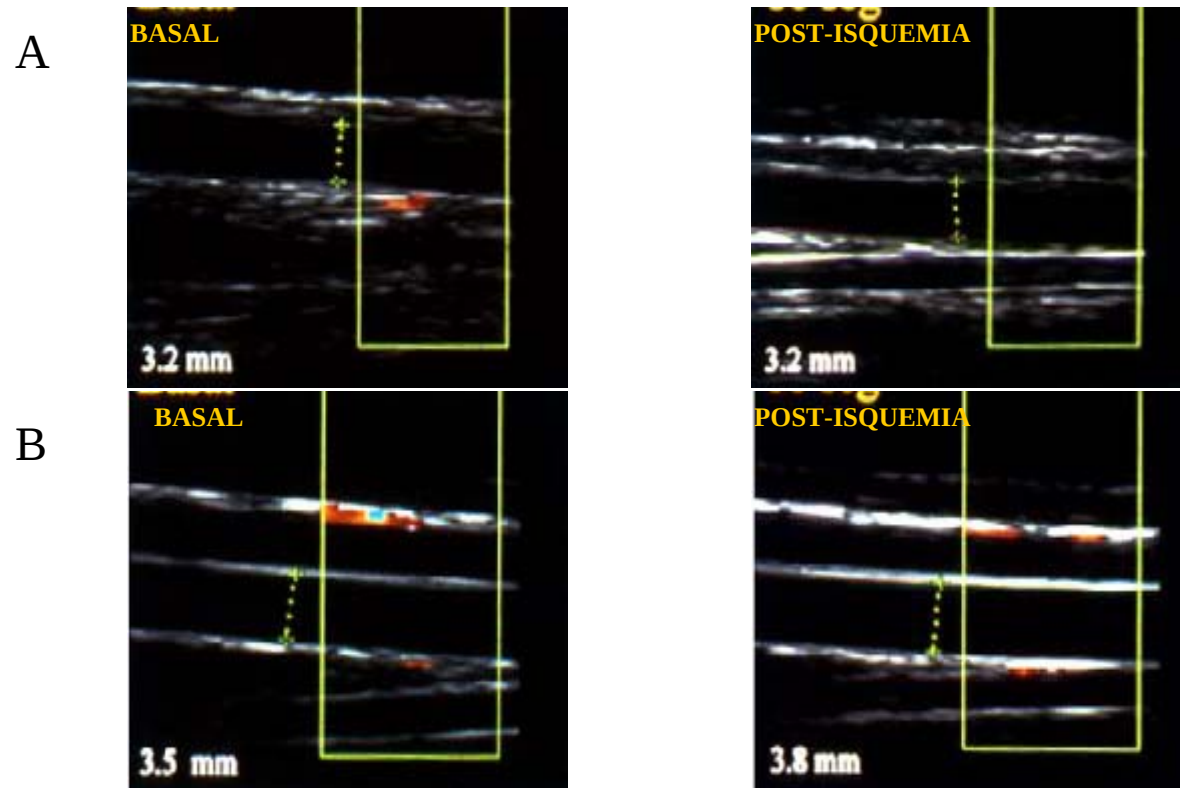
AFILIACION:

FECHA:

Ha presentado alguno de los siguientes síntomas desde el inció de toma de la pravastatina y el ezetimibe durante este estudio:

- Ha orinado de color amarillo oscuro o marrón
SI NO
- Ha tenido menor cantidad de orina o dificultad para orinar
SI NO
- Calambres
SI NO
- Debilidad muscular
SI NO
- Dolores musculares
SI NO
- Formación de ampollas, descamación, alguna erupción cutánea, picazón o comezón relacionadas con la toma de los medicamento
SI NO
- Ojos amarillentos
SI NO
- Diarrea
SI NO
- Dolor de garganta
SI NO
- Dolor en las articulaciones
SI NO

ANEXO 5. IMÁGENES DEL ULTRASONIDO DE ALTA RESOLUCIÓN PARA MEDIR LA DILATACIÓN MEDIADA POR FLUJO EN ARTERIA BRAQUIAL



- A. Imagen de la arteria braquial de un paciente con LES al inicio del estudio en el que se muestra el diámetro basal de arteria y su dilatación frente al estímulo de isquemia transitoria, previo a intervención.
- B. Imagen de la arteria braquial del mismo paciente, que muestra diámetro basal de arteria y su dilatación frente al estímulo de isquemia transitoria [8.57%], posterior a los 12 meses de terapia combinada con pravastatina y ezetimibe.