



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---



**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
SERVICIO DE BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA  
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO**

**EFICACIA DE ROSUVASTATINA O EZETIMIBA EN EL  
TRATAMIENTO DE LAS DISLIPIDEMIAS EN PACIENTES  
POSMENOPAUSICAS**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE SUBESPECIALIDAD EN  
BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA**

**Presenta  
Dr. Jorge Alejandro Camacho Huerta  
Asesor  
Dra. Imelda Hernández Marín**

**México D. F. Mayo de 2011**



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.

# INDICE

• Resumen	5
• Introducción	7
○ Detección de las alteraciones de lípidos y riesgo cardiovascular	11
○ Clasificación de las dislipidemias	12
○ Tratamiento de las dislipidemias	12
○ Cambios en el estilo de vida	13
○ Tratamiento hipolipemiente	14
○ Estatinas	15
○ Ezetimiba	16
• Justificación	17
• Material y métodos	18
• Resultados	24
• Análisis estadístico	31
• Discusión	33
• Conclusión	35
• Bibliografía	37
• Anexos	

**FIRMAS**

---

**Dr. Carlos Viveros Contreras**

Jefe de la División de Enseñanza

Hospital Juárez de México

---

**Dra. Imelda Hernández Marín**

Jefa del Servicio de Biología de la Reproducción Humana

Hospital Juárez de México

Profesor Titular del curso de Especialización en Biología de la

Reproducción Humana

Directora de Tesis

Número de registro de protocolo: HJM 1565/08.10.07-R

## **DEDICATORIAS**

**Para Ana Sofía y Paola, mis papás y mis hermanos con todo el amor del mundo**

**A la Dra. Imelda Hernández Marín**

**Al Dr. Héctor Rogelio Santana García**

## RESUMEN

**Introducción.** La mujer posmenopáusica tiene niveles séricos más elevados de colesterol total, triglicéridos y lipoproteína (a), con niveles de HDL bajos cuando se le compara con la mujer perimenopausica. Se considera que la LDL se eleva en un rango de 10 a 20% durante la menopausia. Esta elevación de las LDL inicia de forma temprana en la perimenopausia.

Actualmente existen diversas opciones farmacológicas en el tratamiento de la dislipidemia, considerando que el colesterol total esta conformado por una combinación de colesterol LDL, VLDL (incluyendo a los triglicéridos) y colesterol HDL es importante enfocar el tratamiento hacia la fracción de lípidos alterada. De estas opciones las estatinas son los compuestos con mayor eficacia para el tratamiento de las dislipidemias mientras que la ezetimiba pertenece a una clase relativamente nueva de hipolipemiantes; sin embargo no se ha establecido un esquema terapéutico uniforme quedando la aplicación de la terapia hipolipemiente a criterio del médico tratante. Por este motivo se analiza la efectividad de Rosuvastatina o Ezetimiba por separado en este grupo de pacientes.

**Material y métodos.** Se estudiaron a las pacientes que acudieron a la consulta externa de la clínica de climaterio del servicio de Biología de la Reproducción del Hospital Juárez de México en el período comprendido entre Noviembre de 2008 y Julio de 2009. Se establecieron de manera aleatoria a las pacientes en dos grupos; el grupo de Rosuvastatina a quien se asigno dosis de 10 mg cada 24 horas por la vía oral, el grupo con ezetimiba se manejó con dosis de 10 mg del medicamento cada 24 horas también vía oral. Se realizaron valoraciones de colesterol total, triglicéridos, colesterol HDL y colesterol LDL al inicio del estudio, a las 6 semanas, 2, 4 y 6 meses del inicio del mismo. Se utilizó T de Student para el análisis de variables continuas.

**Resultados.** Durante el período del estudio se analizaron a 62 pacientes con rango de edad de 51.2 años, los parámetros del perfil de lípidos de ingreso fueron los siguientes; colesterol total 221.8 mg/dL (rango 134-395 mg/dL), triglicéridos 156.9 mg/dL (rango 72-376 mg/dL), colesterol HDL 44.3 mg/dL (rango 20-93 mg/dL) y colesterol LDL 144.7 mg/dL (rango 128-306 mg/dL). Durante el seguimiento se observó en el grupo tratado con rosuvastatina cifras de colesterol total a las seis semanas (206 mg/dL p 0.002) de triglicéridos a los 2 meses (146.6 mg/dL p 0.005) y de colesterol LDL a las 6 semanas (143.3 mg/dL p 0.004). Para el grupo tratado con ezetimiba sólo se observó una disminución significativa de los triglicéridos a las 6 semanas de tratamiento (164.6 mg/dL p 0.005), sin observarse alteraciones que fueran estadísticamente significativas en ninguno de los otros parámetros estudiados.

**Conclusiones.** El tratamiento con rosuvastatina mejora de manera significativa los parámetros del perfil de lípidos en pacientes posmenopáusicas a las 6 semanas de tratamiento, la ezetimiba sólo demostró impacto significativo sobre la concentración de triglicéridos a las 6 semanas de su uso sin mayor efecto sobre los demás parámetros estudiados.

**Palabras clave:** Menopausia, dislipidemia, rosuvastatina, Ezetimiba

## **EFFICACY OF ROSUVASTATIN OR EZETIMIBE IN THE TREATMENT OF DYSLIPIDEMIA IN POSMENOPAUSAL WOMEN**

### **SUMMARY**

**Background.** Postmenopause women have elevated serum levels of total cholesterol, triglycerides and lipoprotein (a) with a lower levels of HDL cholesterol when compares with younger women. It's considerate that levels of LDL cholesterol reach an increase from 10-20% during menopause. This elevation of LDL cholesterol begins in early menopause.

Actually there are many options of treatments for dyslipidemia. Consider that total cholesterol includes LDL cholesterol, VLDL cholesterol (same for triglycerides) and HDL cholesterol it's important to focus on the lipids fraction that remains altered. From this treatment options statins are the compounds with major efficacy while ezetimibe comes with a relatively new group of hipolipemiantes; however there is no uniform therapeutic schedule for this treatment, what leaves the therapeutic choice in hands of physician criteria. The aim of this study was to analyze the efficacy of rosuvastatin or ezetimibe in postmenopause women with dyslipidemia.

**Methods.** We study patients from Clínica de Climaterio on the external consult from the Biología de la Reproducción Humana service of the Hospital Juárez de México from November 2008 to July 2009. We established in aleatorized form two groups of patients, one treated with rosuvastatin and in the other hand treated with ezetimibe with a dose for two medicaments of 10 mg once per day. We conducted surveillance of total cholesterol, triglycerides, HDL cholesterol and LDL cholesterol in the 6<sup>th</sup> week and 2, 4 and 6 months since treatment begins. For the statistical analysis T Student was applied.

**Results.** During study we captured data from 62 patients with ages from 51.2 years, the lipids profile parameters at the beginning was; total cholesterol 221.8 mg/dL (range 134-395 mg/dL), triglycerides 156.9 mg/dL (range 72-376 mg/dL), HDL cholesterol 44.3 mg/dL (range 20-93 mg/dL) and LDL cholesterol 144.7 mg/dL (range 128-306 mg/dL). During surveillance we found on the group treated with rosuvastatin a significant reduction in total cholesterol in the week 6<sup>th</sup> (206 mg/dL p 0.002) and triglycerides after 2 months of treatment (146.6 mg/dL p 0.005), same for the LDL cholesterol at the 6<sup>th</sup> week (143.3 mg/dL p 0.004). For the group treated with ezetimibe we found a significant reduction from the levels of triglycerides at week 6<sup>th</sup> of treatment (164.6 mg/dL p 0.005), the other parameters did not shown significant changes.

**Conclusion.** The treatment with rosuvastatin improves in a significant way the parameter of the lipids profile in posmanopause women a the week 6<sup>th</sup> from the begin of treatment, ezetimibe only shows a significant impact on the levels of triglycerides at the week 6<sup>th</sup> without major effect on the other parameters from lipids profile.

**Keywords.** Menopause, dyslipidemia, rosuvastatin, ezetimibe

## INTRODUCCIÓN

La menopausia se define como la ausencia del período menstrual por 12 meses consecutivos; la ausencia de dichos ciclos menstruales es el mejor indicador del estado posmenopáusico, dado que durante la perimenopausia los niveles estrogénicos así como de hormonas gonadotrópicas suelen ser muy variables. La perimenopausia se define como el inicio de las irregularidades del patrón menstrual, lo que se manifiesta como alargamiento de los ciclos, acortamiento de los mismos o con presentación de patrones variables, con duración aproximada de 4 años y que termina un año después del último ciclo menstrual. Se suele pensar que los niveles de estradiol van disminuyendo gradualmente con la perimenopausia, sin embargo los niveles de dicha hormona se mantienen relativamente constantes a través de la perimenopausia y no disminuyen de manera significativa sino hasta aproximadamente 3 meses después de que la mujer ha presentado su último período menstrual<sup>1</sup>.

Actualmente se conocen dos formas de distribución de la grasa corporal: la forma androide con predominancia de acumulación de depósitos grasos de forma central y la ginecoide, donde se observa distribución de la grasa en el área glúteo-femoral. La acumulación de grasa de forma central se ha observado como un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad cardiovascular, independientemente del índice de la obesidad observada en los pacientes. Dicho depósito de grasa androide se ha visto relacionado con hipertrigliceridemia, aumento en los niveles de lipoproteínas de baja densidad (LDL), hipertensión y enfermedad cardiovascular; es así como el dimorfismo



sexual explica el mayor riesgo de enfermedad cardiovascular en hombres comparado con mujeres<sup>2</sup>.

Comúnmente se ha relacionado la menopausia con aumento de peso, sin embargo no se ha logrado corroborar un aumento del índice de masa corporal en relación a la edad. Sin embargo sí se ha observado un cambio en la distribución de la grasa corporal con la menopausia, las mujeres con un mayor índice de grasa corporal central tienen un mayor riesgo de presentar enfermedad cardiovascular, además de diversas alteraciones metabólicas. Asimismo la menopausia se ha relacionado con una disminución de la masa muscular magra, esto tal vez relacionado con la disminución de la actividad física observada en esta etapa de la vida, esta reducción del ejercicio físico también puede estar relacionada con el aumento del tejido adiposo en esta etapa de la vida<sup>3</sup>.

La mujer posmenopáusica tiene niveles séricos más elevados de colesterol total, triglicéridos y lipoproteína (a), con niveles de HDL bajos cuando se le compara con la mujer perimenopausica. Se considera que la LDL se eleva en un rango de 10 a 20% durante la menopausia. Esta elevación de las LDL inicia de forma temprana en la perimenopausia. La LDL esta comprendida dentro de un espectro de partículas lipídicas que varían en tamaño, densidad, composición química y potencial aterogénico. Cuando estas son el componente preponderante en el perfil de lípidos se ha visto mayor incidencia de infarto de miocardio, así como un aumento directamente proporcional en la gravedad de la enfermedad cardiovascular<sup>3</sup>.

Se ha observado a través de estudios longitudinales un aumento en los niveles séricos de triglicéridos en la menopausia, aparentemente esto ocurre de

forma temprana en la posmenopausia y se ha observado aproximadamente un aumento en los niveles séricos de triglicéridos de 16%. Es más común observar niveles de triglicéridos más elevados en hombres, sin embargo la mujer presenta un aumento en los mismos entre los 40 y 69 años, siendo un mayor factor predictivo de enfermedad cardiovascular para el género femenino a esta edad. Este incremento se correlaciona con el hallazgo del aumento de la grasa central y de la aparición de resistencia a la insulina.

La mayor parte de los estudios coincide en que los niveles de HDL disminuyen de forma leve durante la menopausia. Los cambios en los niveles de la HDL son más complejos de lo que su análisis sérico muestra. Los niveles de HDL<sub>2</sub> disminuyen, mientras que los de HDL<sub>3</sub> tienden a aumentar, la partícula de HDL<sup>2</sup> es más grande y provee de un mayor efecto cardioprotector que otras subespecies de HDL. De tal forma que la relación inversa entre los niveles de HDL y adiposidad abdominal parecen estar en relación a los niveles de la partícula de HDL<sub>2</sub>.

Las lipoproteínas contienen combinaciones diferentes de lípidos en proporciones variables de colesterol esterificado, triglicéridos y fosfolípidos. Tanto en intestino como en hígado y en tejido adiposo se sintetizan ácidos grasos a partir de glucosa a través de una vía lipogénica que se regula por insulina, glucagón y somatostatina. En el hígado los ácidos grasos son incorporados al interior de los triglicéridos y secretados en forma de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), en el intestino, los triglicéridos son secretados en forma de quilomicrones<sup>4</sup>.

El colesterol libre cumple con muchas funciones, ya sea en la génesis de las membranas celulares, síntesis de esteroides y la formación de ácidos

biliares. Se estima que alrededor de 20-40% de colesterol se obtiene de la dieta, esto puede regular a la baja la producción endógena del mismo; el hígado es el principal productor endógeno y el principal procesador de colesterol proveniente de la dieta. El colesterol deriva in vivo del acetato a través de un mecanismo limitado por la hidroximetilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa y se convierte a ácido mevalónico (mevalonato). Precisamente es en este paso donde este paso es inhibido por fármacos hipolipemiantes conocidos como inhibidores de la HMG-CoA reductasa también conocidos como estatinas, este mecanismo produce una disminución de los niveles séricos de colesterol y de su producción endógena<sup>1, 5</sup>.

Las principales lipoproteínas son los quilomicrones, lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), lipoproteínas de densidad intermedia (IDL), lipoproteínas de baja densidad (LDL) y lipoproteínas de alta densidad (HDL). Estas a su vez están conformadas por las apolipoproteínas.

Aproximadamente de 60 al 70% de la actividad del receptor LDL se desarrolla en el hígado, es importante mencionar que el receptor LDL es selectivo en su unión: el receptor reconoce más fácilmente la apo E que la apo B-100, resultando en un aclaramiento más rápido de lipoproteínas que contiene apo E del plasma<sup>6</sup>.

Varios estudios epidemiológicos asocian niveles elevados de HDL con un riesgo disminuido para cardiopatía coronaria, mientras que unos niveles disminuidos se asocian a riesgo mayor, las lipoproteínas de alta densidad median este beneficio a través de varios mecanismos, entre ellos el transporte inverso de colesterol, un proceso por el que la HDL extrae colesterol de las células periféricas y lo transporta hasta el hígado para su excreción biliar. El

transporte inverso del colesterol no implica una vía directa desde los tejidos periféricos hasta el hígado, sino que depende de la transferencia repetida de ésteres de colesterol entre lipoproteínas. Otros mecanismos cardioprotectores de la HDL pueden ser la inhibición de la oxidación de la LDL y los efectos sobre la vasodilatación y la elevación plaquetaria mediada por cambios en la producción de prostaciclina. De manera reciente se han estudiado los efectos de los estímulos inflamatorios sobre la formación de un fenotipo dado de HDL con anti-teratogenicidad reducida, sugiriendo esto una relación entre la inflamación y la funcionalidad de la HDL<sup>6, 10, 11</sup>.

### **Detección de las alteraciones de lípidos y riesgo cardiovascular**

Todos los adultos por arriba de los 20 años de edad deben realizarse pruebas complementarias en búsqueda de dislipidemia, éstas consisten en la determinación de colesterol total, triglicéridos, niveles de lipoproteína de baja (LDL) y de alta densidad (HDL), la frecuencia de la realización de dichos estudios pueden variar de acuerdo a los hallazgos.

Durante el desarrollo del NCEP-ATP III se incorporaron factores de riesgo recomendados por hallazgos realizados en los estudios de Framingham y los cuáles se encuentran fuertemente asociados con enfermedad coronaria. El ATP III modificó estos factores de riesgo con el fin de alcanzar metas establecidas como prevención primaria y secundaria de enfermedad coronaria<sup>6</sup>.

Estos factores incluyen:

- Tabaquismo.
- Hipertensión (TA  $\geq$ 140/90 o Tx Antihipertensivo).
- HDL Disminuido (<40mg/dL en hombres; <50 mg/dL en mujeres).

- Historia Familiar de enfermedad cardiaca prematura
- Enfermedad Cardiaca en familiar de 1er grado varón <55 años;
- Enfermedad Cardiaca en familiar 1er grado mujer <65 años
- Edad : Varón  $\geq 45$  años; Mujer  $\geq 55$  años

### **Clasificación de las dislipidemias**

Las alteraciones en el metabolismo de los lípidos pueden ser de carácter genéticas (o familiares) o adquiridos, actualmente se conocen bien varias condiciones que pueden llevar al desarrollo de dislipidemias adquiridas como la diabetes mellitus, los estados de deficiencia de estrógenos, la pancreatitis, obesidad, consumo de alcohol, medicamentos (anticonceptivos orales, diuréticos tiazídicos, y beta bloqueadores), así como los trastornos de tiroides, riñón e hígado.

Las causas genéticas o familiares de dislipidemia pueden ser clasificadas en aquellas que producen hipercolesterolemia (hipercolesterolemia familiar que es resultado de una disminución en el número de los receptores de LDL); las que producen hipertrigliceridemia (hipertrigliceridemia endógena familiar secundaria a un aumento en la síntesis de los mismos triglicéridos o hiperquilomicronemia familiar debida a una deficiencia de la lipoprotein lipasa o una modificación de su coenzimas); o hiperlipidemias mixtas (hiperlipidemia combinada familiar resultado de un incremento generalizado en la síntesis de los diferentes lípidos o disbetalipoproteinemia familiar relacionada directamente a una alteración en la síntesis de lipoproteína E<sup>4</sup>.

## **Tratamiento de las dislipidemias**

Para la evaluación inicial de las dislipidemias debemos recordar que debe ser realizado un perfil de lípidos a todo paciente mayor de 20 años y al menos cada 5 años. Para su valoración podemos considerar los parámetros recomendados por el National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel (NCEP-ATP III) emitidas en 2001 de la siguiente manera:

- Colesterol LDL: <100= óptimo; 100-129=cercano a lo óptimo; 130-159= normal alto; 160-189= alto; >190= muy alto
- Colesterol total: <200= deseable; 200-239= normal alto; >240= alto
- Colesterol HDL: < 40 bajo; >60=alto. Considerando en la mujer 50 mg/dl como el valor óptimo
- Triglicéridos: <150= normal; 150-199= límite alto; 200-499= altos; >500= muy altos

## **Cambios en el estilo de vida**

Actualmente se considera una de las intervenciones más importantes en la paciente con dislipidemia. Estos incluyen cambios en la dieta los cuáles consisten en limitación estricta de la ingesta de grasas saturadas (<7% de la ingesta diaria), reducción del consumo de colesterol a menos de 200 mg por día y una disminución del aporte calórico por grasas en la dieta de 25 a 35% del total de calorías diarias. También se recomienda el consumo de fibra soluble (10-25 gr. /día). También hay que hacer hincapié en el consumo total de calorías, así como en la actividad física y control de peso, sobre todo cuando se encaran alteraciones lipídicas tales como la hipertrigliceridemia y los niveles bajos de HDL. Se ha observado relación entre sobrepeso y obesidad

con niveles elevados de triglicéridos y bajos de HDL, así como un aumento en la incidencia de síndrome metabólico.

### **Tratamiento hipolipemiante**

Actualmente existen diversas opciones farmacológicas en el tratamiento de la dislipidemia, considerando que el colesterol total esta conformado por una combinación de colesterol LDL, VLDL (incluyendo a los triglicéridos) y colesterol HDL es importante enfocar el tratamiento hacia la fracción de lípidos alterada.

- 1. Elevación de colesterol LDL.** Las estatinas se consideran el tratamiento de elección para muchas dislipidemias; actúan aumentando los receptores periféricos para LDL y aumentando la captación de las mismas por el hígado. En algunos casos se puede agregar ezetimiba o secuestradores de ácidos biliares para potenciar su efecto. La ezetimiba actúa bloqueando la absorción de colesterol y los secuestradores de ácidos biliares alteran la absorción y excreción intraluminal de colesterol.
- 2. Elevación de triglicéridos.** Los fibratos son el medicamento de primera elección para el tratamiento de la hipertrigliceridemia. Los fibratos también aumentan ligeramente los niveles de HDL estimulando la producción de lipoproteínas. De forma simultánea disminuyen los triglicéridos por disminución en la producción de VLDL e incremento en el catabolismo de las partículas ricas en triglicéridos. Las estatinas y el ácido nicotínico también pueden disminuir los niveles de triglicéridos, aunque de forma más leve, mediante la interrupción de su síntesis.

**3. Disminución del colesterol HDL.** Usado a dosis suficientes el ácido nicotínico es una excelente opción para aumentar los niveles de HDL. Incrementa la síntesis de HDL y disminuye su degradación. Desafortunadamente las dosis necesarias para alcanzar estos efectos suelen ser demasiado elevadas y producen efectos indeseables como bochornos y alteraciones en la química sanguínea como elevación en la glucosa, enzimas hepáticas y ácido úrico, lo que limita su uso en pacientes diabéticos. Los fibratos son mejor tolerados sin embargo no aumentan los niveles de HDL en el mismo grado que el ácido nicotínico. La combinación de estatina con ácido nicotínico puede mejorar ampliamente el panorama en los pacientes con elevación de LDL y HDL baja<sup>4</sup>.

### **Estatinas**

Son los compuestos con mayor eficacia para el tratamiento de las dislipidemias, actúan inhibiendo de manera competitiva la 3-hidroxi 3 metilglutaril coenzima A (HMG-CoA), su principal efecto es la reducción de las LDL bloqueando la colesterogénesis en el hígado, también produce un aumento en la expresión de receptores de LDL en los hepatocitos captando mayor cantidad de LDL desde la circulación, de manera similar logran disminuir las concentraciones séricas de triglicéridos en una relación porcentual similar a las LDL. A pesar de mostrar diferencias en cuanto al efecto de las estatinas sobre el colesterol HDL se ha observado mayor aumento cuando se administra Rosuvastatina en comparación con otras estatinas<sup>5, 7, 11</sup>.



Se ha corroborado otros efectos de las estatinas sobre todo a nivel vascular en modelos animales, observándose una participación directa en la relajación vascular mediante la estabilización de la sintasa de óxido nítrico de las células endoteliales, inhibición de la infiltración de monocitos hacia las paredes arteriales, disminución de la cifras basales de proteína C reactiva, disminución de la oxidación de las LDL y reducción de la agregación plaquetaria<sup>8, 11</sup>.

Todas las estatinas tienen un primer paso metabólico en hígado, excretándose el 70% de sus metabolitos por esta vía, su vida media es de 20 horas y se une en un 90% a albúmina, asimismo 90% se elimina de forma inalterada por las heces y el restante 10% se excreta por orina. Se ha observado incremento en la concentración sérica de estos fármacos en individuos orientales y en pacientes con insuficiencia renal con depuración de creatinina menor a 30 ml/min<sup>11</sup>.

Sus principales efectos adversos radican en la hepatotoxicidad sobre todo en pacientes con antecedente de enfermedad hepática o consumo elevado de alcohol, y este efecto puede ser monitorizado mediante la medición de las transaminasas hepáticas, al parecer se trata de un efecto relacionado con la dosis. Su principal efecto adverso radica en la presentación de miopatía y rabdomiólisis, sin embargo su incidencia se ha reportado menor al 0.1%, este efecto se ha observado sobre todo cuando se administra en combinación con otros medicamentos hipolipemiantes, la miopatía puede ser vigilada mediante la valoración de creatinincinasa sérica y las búsqueda de mioglobulinuria, sin embargo al ser esta una complicación rara y que se presenta sobre todo en combinaciones de tratamiento no se realizan determinaciones rutinarias de estos parámetros<sup>11</sup>.

## **Ezetimiba**

Este medicamento pertenece a una clase relativamente nueva de hipolipemiantes. Actúa a nivel intestinal inhibiendo la absorción de colesterol, lo que resulta en una disminución de las concentraciones totales de colesterol y de colesterol LDL. Este fármaco presenta circulación enterohepática por lo que su vida media puede verse prolongada hasta 22 horas. Ezetimiba presenta glucuronidación por lo que no se ha podido valorar su biodisponibilidad absoluta, sin embargo, y a diferencia de las estatinas, no se altera su absorción aún cuando se administre de manera concomitante a las comidas. Mediante la aplicación de ezetimiba radiomarcada ha sido posible valorar su eliminación la cuál ocurre en un período de 10 días, siendo esta 80% a través de las heces y el resto por orina<sup>7, 11</sup>.

Se ha observado un discreto aumento en sus concentraciones séricas en pacientes con insuficiencia hepática, insuficiencia renal y en mujeres si que esto último amerite ajuste en la dosis. Igual que como ocurre con las estatinas se ha observado incremento en la expresión de transaminasas hepáticas cuando se administra en combinación con otro hipolipemiente, siendo este efecto hepatotóxico raro cuando se administra solo<sup>7, 9, 11</sup>.

## **Justificación**

Actualmente está bien reconocida la relación existente entre la dislipidemia y el aumento de riesgo cardiovascular en la mujer que cursa con menopausia, el tratamiento se ha enfocado principalmente al control de los niveles séricos de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) dadas sus características aterogénicas, asimismo ha cobrado importancia el mantenimiento de niveles

óptimos de lipoproteínas de alta densidad (HDL) por sus características cardioprotectoras.

Se cuenta con una amplia gama de medicamentos hipolipemiantes, sin embargo no se ha establecido un esquema terapéutico uniforme quedando la aplicación de la terapia hipolipemiente a criterio del médico tratante. Esta situación toma valor cuando se considera a las pacientes posmenopáusicas como un grupo que requiere atención especial dadas las diferentes características clínicas que presenta y que la hacen diferente al resto de la población lo que requiere la elaboración de terapéuticas específicas para su manejo. En muchos estudios se han combinado la ezetimiba a dosis de 10 mg en conjunto estatinas a dosis bajas, para producir una disminución del colesterol LDL<sup>12</sup>, con un ligero aumento en el riesgo de aparición de efectos secundarios, por otra parte se ha demostrado que la administración de rosuvastatina tanto en hombres como en mujeres sin dislipidemia aparente pero con incremento en los niveles séricos de proteína C reactiva de alta especificidad logra por si misma una disminución de los eventos de origen cardiovascular lo que incrementa su utilidad en la paciente posmenopáusica que posee riesgo de morbilidad cardiovascular elevado<sup>13</sup>. Por este motivo se analiza la efectividad tanto de rosuvastatina como de ezetimiba por separado únicamente en este grupo de pacientes.

### **Material y métodos.**

Se estudiaron a las pacientes que acudieron a la consulta externa de la clínica de climaterio del servicio de Biología de la Reproducción del Hospital Juárez de México en el período comprendido entre Noviembre de 2008 y Julio de 2009.

Se consideró para su inclusión a pacientes posmenopáusicas mayores de 40 años y con hallazgo de dislipidemia en el último perfil de lípidos realizado en su consulta, se designó como dislipidemia a la presencia de colesterol total superior a 200 mg/dL, triglicéridos mayor a 150 mg/dL, colesterol HDL inferior a 50 mg/dL y colesterol LDL superior a 130 mg/dL de acuerdo a los criterios establecidos durante el National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III en 2001<sup>9</sup>; se excluyeron a todas las pacientes que tuvieran el antecedente menopausia quirúrgica antes de los 40 años, falla ovárica prematura, disfunción tiroidea, diabetes mellitus, hipertensión arterial, aquellas que hubieran recibido tratamiento previo de dislipidemia; se eliminó durante el estudio las pacientes que no tuvieran apego al tratamiento, la detección de alteraciones en el metabolismo de la glucosa durante el período de estudio, así como en los casos que se presentaron intolerancia al tratamiento, reacciones secundarios, o falta de respuesta al mismo.

Se realizaron mediciones séricas de colesterol total (mg/dL), triglicéridos (mg/dL), colesterol HDL y LDL (mg/dL), alanina amino transferasa (ALT) y aspartato amino transferasa (AST) (UI/L), deshidrogenasa láctica (DHL) (UI/L), creatinina sérica (mg/dL), creatinin cinasa (CK) (UI/L), y examen general de orina al inicio del estudio y de forma subsecuente a las 6 semanas, 2 , 4 y 6 meses de iniciado el tratamiento; asimismo se investigó la presencia de miopatía en cada consulta de seguimiento mediante interrogatorio directo.

Se establecieron de manera aleatoria a las pacientes en dos grupos; el grupo de Rosuvastatina a quien se asignó dosis de 10 mg cada 24 horas por la vía oral, el grupo con ezetimiba se manejó con dosis de 10 mg del medicamento

cada 24 horas también vía oral. Se realizaron valoraciones bioquímicas al inicio del estudio, a las 6 semanas, 2, 4 y 6 meses del inicio del mismo.

Se obtuvo consentimiento informado en cada caso y se aprobó el protocolo de investigación correspondiente ante el Comité de Ética e Investigación del Hospital Juárez de México.

### **Tamaño de la muestra**

Se obtuvieron las desviaciones estándar encontradas por Vasiliou y cols en su estudio de efectividad de ezetimiba<sup>11</sup> y se despejó el tamaño de la muestra quedando la siguiente distribución

$$n = \frac{2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 s^2}{d^2}$$
$$n = \frac{2(1.96 + 0.842)^2 33^2}{33^2}$$

Dando como resultado 28 pacientes para demostrar nivel de confianza del 95% y una potencia del 80% en los resultados. Se requirieron considerar un 10% más de pérdidas por lo que correspondieron a 31 pacientes por grupo

### **Diseño del estudio**

#### **Tipo de estudio:**

- Comparativo
- Prospectivo
- Longitudinal

### **Criterios de inclusión**

- 1) Pacientes posmenopáusicas mayores de 40 años de edad
- 2) Pacientes con hallazgo de dislipidemia en el último perfil de lípidos realizado en su consulta
- 3) Pacientes que aceptaron participar en el estudio

### **Criterios de exclusión**

- 1) Pacientes con menopausia quirúrgica antes de los 40 años
- 2) Pacientes con falla ovárica prematura
- 3) Pacientes con disfunción tiroidea
- 4) Pacientes con diabetes mellitus
- 5) Pacientes con hipertensión arterial
- 6) Pacientes con tratamiento previo de dislipidemia

### **Criterios de eliminación**

- 1) Falta de apego al tratamiento
- 2) Detección de glucosa en ayuno anormal o diabetes mellitus
- 3) Intolerancia al tratamiento o desarrollo de reacción secundaria al mismo
- 4) Pacientes que rehusaron continuar el protocolo

### **VARIABLES DE ESTUDIO**

**Cuantitativas:** colesterol total (mg/dL), triglicéridos (mg/dL), colesterol HDL y LDL (mg/dL)

### **Esquemas terapéuticos**

Rosuvastatina 10 mg cada 24 horas por vía oral

Ezetimiba 10 mg cada 24 horas por vía oral

### **Descripción operativa**

Se dividieron de manera aleatoria a las pacientes en dos grupos; el grupo de Rosuvastatina se manejó con dosis de 10 mg cada 24 horas por la vía oral, el grupo con ezetimiba se manejó con dosis de 10 mg del medicamento cada 24 horas también vía oral. Se realizaron valoraciones bioquímicas al inicio del estudio, a las 6 semanas y a los 6 meses del inicio del mismo

### **Pruebas estadísticas**

Se realizó análisis mediante **T de Student** para comparar proporciones de dos grupos mediante el programa de estadística **SPSS** en su versión 17.

### **Consideraciones éticas**

Se designó el fármaco hipolipemiante de acuerdo a los factores de riesgo cardiovascular encontrados en las pacientes que fueron incluidas en el estudio, así como las alteraciones del perfil de lípidos observadas. Asimismo se tomó en cuenta las concentraciones séricas de colesterol total, triglicéridos, colesterol HDL y colesterol LDL para asignar el tratamiento a base de estatina o ezetimiba, considerando que las estatinas han demostrado mayor potencia en la disminución de las concentraciones séricas de colesterol LDL, potencialmente más aterogénicas. Por otra parte se proporcionó a la paciente un número telefónico, así como un listado de las potenciales reacciones adversas que podían provocar ambos medicamentos a estudiar para ser reportadas de inmediato al investigador. Por otra parte se solicitó reporte inmediato de cualquier evento adverso que pudiera interferir con la continuidad del protocolo con la finalidad de discernir si dicho evento hubiera podido estar relacionado con la administración del medicamento y con la finalidad de excluir a la paciente afectada del protocolo por seguridad.

Por otra parte se estableció la severidad de la sintomatología en relación a la miopatía como leve, moderada o severa, considerando los casos de sintomatología moderada y severa como meritorios de realización de exámenes de vigilancia al momento en que se realizó el reporte junto con suspensión del tratamiento en los casos de cuadro severo de miopatía.

### **Criterios de dosificación**

Como se mencionó con anterioridad se estableció el tratamiento a la dosis más baja de ambos medicamentos, y la cuál se demostró produce disminución en los niveles de lípidos séricos de los pacientes tratados. Se vigilo a las pacientes a las 6 semanas posteriores al inicio del tratamiento con la finalidad de corroborar los cambios en las concentraciones séricas del perfil de lípidos utilizando como metas a conseguir los parámetros observados por el National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III como óptimos. En caso de no observarse disminución en las cifras de lípidos observadas se procedió a asignar una combinación de hipolipemiantes (pudiendo agregarse a las pacientes asignadas con rosuvastatina, ezetimiba, y viceversa) y se consignó dentro de la hoja de recolección de datos a fin de continuar el seguimiento y efectuar comparaciones con las pacientes que llevaron tratamiento con monoterapia.

Con la finalidad de llevar a cabo un seguimiento estrecho y detectar de manera oportuna las reacciones adversas al tratamiento se realizo vigilancia de las pacientes de forma seriada como se describe a continuación:

1. Primera cita: Historia clínica, solicitud de perfil de lípidos, glucosa sérica en ayuno, medición de enzimas hepáticas, pruebas de función renal y examen general de orina



2. A las 6 semanas: Revisión de resultados del perfil de lípidos, glucosa sérica en ayuno, enzimas hepáticas, pruebas de función renal y examen general de orina.
3. A los 2 meses: Vigilancia clínica
4. A los 4 meses: Vigilancia clínica, perfil de lípidos, glucosa sérica en ayuno, medición de enzimas hepáticas, pruebas de función renal y examen general de orina.
5. A los 6 meses: Última vigilancia clínica y de los parámetros de laboratorio mencionados previamente

## **Resultados**

Durante el período que comprendió el estudio se analizaron 62 pacientes (TABLA I) con un promedio de edad de 51.9 años (rango 42-64 años), el perfil de lípidos observado a su ingreso comprendió los siguientes resultados: Colesterol total 221.8 mg/dL (rango 134-395 mg/dL), triglicéridos 156.9 mg/dL (rango 72-376 mg/dL), colesterol HDL 44.3 mg/dL (rango 20-93 mg/dL) y colesterol LDL 144.7 mg/dL (rango 128-306 mg/dL). De las pacientes observadas en el estudio 30 (48.3%) cursaban con dislipidemia mixta mientras que 32 presentaba alguna forma de dislipidemia aislada (52.7%)

Durante el seguimiento se observó un solo caso de aumento de la creatinina y datos clínicos compatibles con miopatía en el grupo de pacientes tratadas con Rosuvastatina por lo que tuvo que ser suspendido el tratamiento, este fue el único caso registrado con efectos secundarios; asimismo en dos pacientes tratadas con Rosuvastatina se tuvo que cambiar el tratamiento a los 2 meses de iniciado por falta de respuesta al mismo por lo

que se excluyeron estos tres casos del análisis final, con lo que el grupo tratado con Rosuvastatina quedo conformado por 29 pacientes y el de Ezetimiba por 31 pacientes.

Tabla 1. CARACTERISTICAS DE LAS PACIENTES		
PARÁMETRO	PROMEDIO	RANGO
EDAD (años)	51.9	42-64
IMC (kg/m <sup>2</sup> SC)	30.6	26-36.8
COLESTEROL TOTAL (mg/dL)	221.8	134-395
TRIGLICÉRIDOS (mg/dL)	156.9	72-376
COLESTEROL HDL (mg/dL)	44.3	20-93
COLESTEROL LDL (mg/dL)	144.7	28-306

Las pacientes del grupo de Rosuvastatina contaron con un promedio de edad de 52 años (rango 42-64 años), con un perfil de lípidos a su ingreso con las siguientes características (Tabla2): colesterol total 220 mg/dL (rango 134-321 mg/dL), triglicéridos 156 mg/dL (rango 72-376 mg/dL), colesterol HDL 45.7 mg/dL (rango 28-70 mg/dL), colesterol LDL 144.7 mg/dL (rango 84-214 mg/dL). Durante el seguimiento se observaron los siguientes resultados; a las 6 semanas colesterol total 201.5 mg/dL (rango 145-265 mg/dL), triglicéridos 136.6 mg/dL (rango 66-258 mg/dL), colesterol HDL 48 mg/dL (rango 33-80 mg/dL), colesterol LDL 133 mg/dL (rango 67-186 mg/dL). A los 2 meses los resultados del perfil de lípidos fueron los siguientes; colesterol total 193.7 mg/dL (rango 150-273 mg/dL), triglicéridos 130.2 mg/dL (rango 79-188 mg/dL), colesterol HDL 51 mg/dL (rango 35-68 mg/dL), colesterol LDL 132.4 mg/dL (rango 90-187 mg/dL). A los 4 meses se observó colesterol total en 187.4 mg/dL (rango 140-240 mg/dL), triglicéridos 127.5 mg/dL (rango 90-155 mg/dL),

colesterol HDL 50.5 mg/dL (40-60 mg/dL), colesterol LDL 121.4 mg/dL (rango 88-152 mg/dL); finalmente a los 6 meses de vigilancia los resultados observados fueron los siguientes: colesterol total de 178 mg/dL (rango 170-186 mg/dL), triglicéridos de 127 mg/dL (rango 118-135 mg/dL), colesterol HDL 52 mg/dL (rango 50-54 mg/dL) y colesterol LDL 118 mg/dL (111-124 mg/dL). De estas 13 (42%) cursaba con dislipidemia mixta mientras que 18 (58%) cursaba con dislipidemia aislada.

Tabla 2. Características del grupo tratado con Rosuvastatina		
Parámetro	Promedio	Rango
EDAD (años)	52	42-64
IMC (kg/m <sup>2</sup> SC)	30.2	26.8-34.5
COLESTEROL TOTAL (mg/dL)	220	134-321
TRIGLICÉRIDOS (mg/dL)	152	72-376
COLESTEROL HDL (mg/dL)	45.7	28-70
COLESTEROL LDL (mg/dL)	144.7	84-214

En el grupo de pacientes a las que se asignó tratamiento con ezetimiba se encontraron los siguientes resultado (Tabla 3); edad promedio de 51.2 años (rango 42-63 años), a su vez el perfil de lípidos a su ingreso mostró las siguientes características: colesterol total 177.5 mg/dL (rango 145-395 mg/dL), triglicéridos 157.6 mg/dL (rango 83-228 mg/dL), colesterol HDL 41 mg/dL (rango 20-83 mg/dL), colesterol LDL 147.5 mg/dL (rango 43-206 mg/dL). A las seis semanas de iniciado el tratamiento se observaron los siguientes resultados: colesterol total 192.8 mg/dL (rango 139-250 mg/dL), triglicéridos

147.6 mg/dL (rango 98-249 mg/dL), colesterol HDL 44.9 mg/dL (rango 30-79 mg/dL), colesterol LDL 143.3 mg/dL (rango 84-210 mg/dL). A los 2 meses se encontraron los siguientes resultados: colesterol total 183.9 mg/dL (rango 110-28 mg/dL), triglicéridos 136.8 mg/dL (rango 98-200 mg/dL), colesterol HDL 45.9 mg/dL (rango 33-66 mg/dL), colesterol LDL 138 mg/dL (rango 100-188 mg/dL). A los 4 meses de tratamiento los resultados observados fueron los siguientes: colesterol total 180.9 mg/dL (rango 148-210 mg/dL), triglicéridos 134.5 mg/dL (rango 100-160 mg/dL), colesterol HDL 48.2 mg/dL (rango 38-55 mg/dL), colesterol LDL 127.2 mg/dL (rango 90-160 mg/dL). A los 6 meses de observación se encontraron los siguientes resultados: colesterol total 165 mg/dl (rango 178-182 mg/dL), triglicéridos 125 mg/dl (rango 118-131 mg/dL), colesterol HDL 51 mg/dL (rango 49-53 mg/dL) y colesterol LDL 117 mg/dL (111-122 mg/dL). En este grupo 17 pacientes (54%) cursaron con dislipidemia mixta y 14 con dislipidemia aislada (46%).

Tabla 3. Características del grupo tratado con Ezetimiba		
Parámetro	Promedio	Rango
Edad (años)	51.2	42-63
IMC (kg/m <sup>2</sup> SC)	29.7	26-36.8
Colesterol total (mg/dL)	177.5	145-395
Triglicéridos (mg/dL)	157.6	83-228
Colesterol HDL (mg/dL)	41	20-83
Colesterol LDL (mg/dL)	147.5	43-206

La reducción porcentual para el grupo tratado con Rosuvastatina en comparación con los diferentes parámetros del perfil de lípidos de ingreso fueron las siguientes; en el caso del colesterol total a las 6 semanas de iniciado el mismo fue del 9%, a los 2 meses fue de 13%, a los 4 meses fue de 15% y finalmente alcanzo a los 6 meses una reducción del 16%, los triglicéridos mostraron la siguiente reducción, a las 6 semanas 13%, a los 2 meses 17%, a los 4 meses 19%, para disminuir a los 6 meses un total de 19.6%; por su parte el colesterol HDL mostró un aumento a las 6 semanas de tratamiento del 6%, a los 2 meses del 13%, a los 4 meses mostró una discreta reducción al 11%, para incrementar al 14% a los 6 meses. Finalmente la fracción de colesterol LDL mostró a las 6 semanas de tratamiento una reducción del 8%, a los 2 meses del 9%, a los 4 meses del 16% y a los 6 meses disminuyo a 19.5% como se ilustra en la figura 1

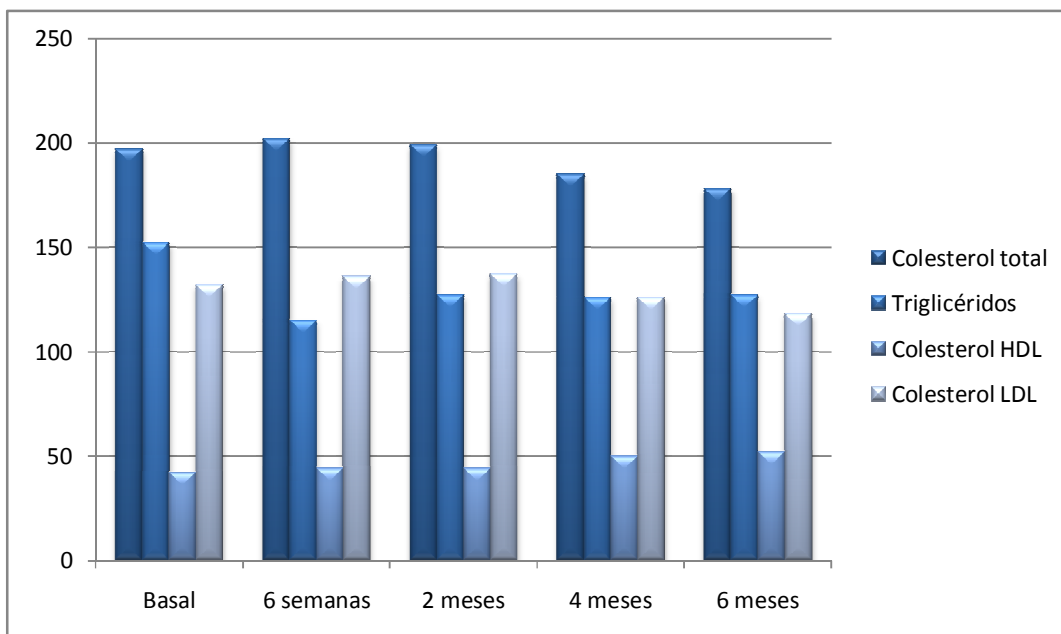


Fig. 1 Modificación de los diferentes parámetros del perfil de lípidos en las pacientes del grupo tratado con Rosuvastatina

Por su parte el grupo tratado con Ezetimiba mostró las siguientes modificaciones porcentuales en relación a los parámetros del perfil de lípidos obtenidos al ingreso, el colesterol total mostró a las 6 semanas un aumento del 8% para posteriormente disminuir de forma paulatina a los 2 meses en 3%, a los 4 meses en 1% y a los 6 meses disminuyó al 2.5%; los triglicéridos por su parte mostraron a las 6 semanas una disminución del 7%, a los 2 meses del 14%, a los 4 meses del 15% y a los 6 meses del 16%. El colesterol HDL a las 6 semanas aumento en 7%, a los 2 meses en 9%, a los 4 meses un 17% y a los 6 meses incremento al 18%; el colesterol LDL a las 6 semanas disminuyó 3%, a los 2 meses 7%, a los 4 meses disminuyó 14% y finalmente a los 6 meses disminuyó al 15%, como se muestra en la figura 2.

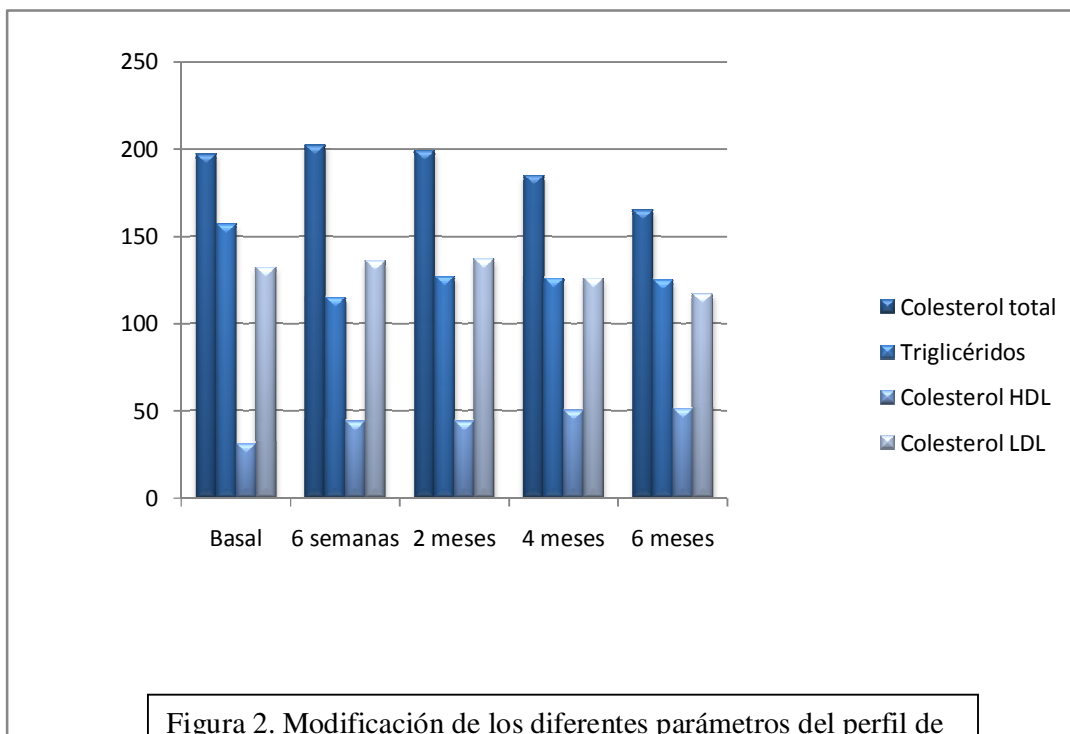
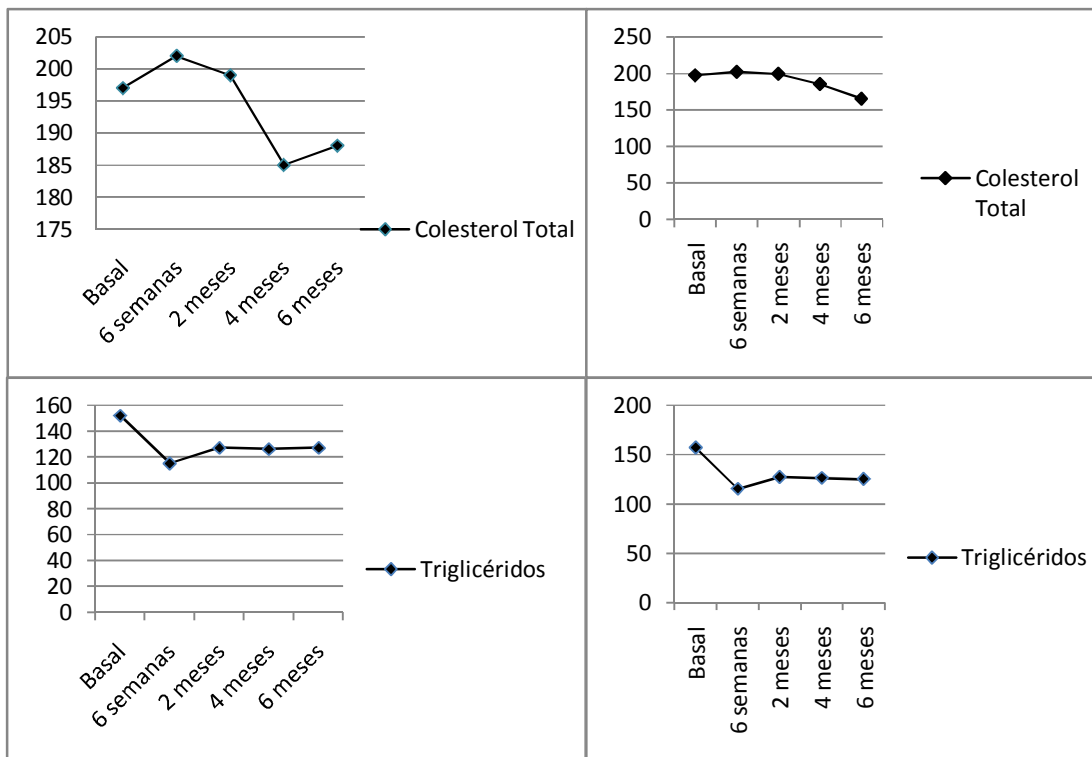
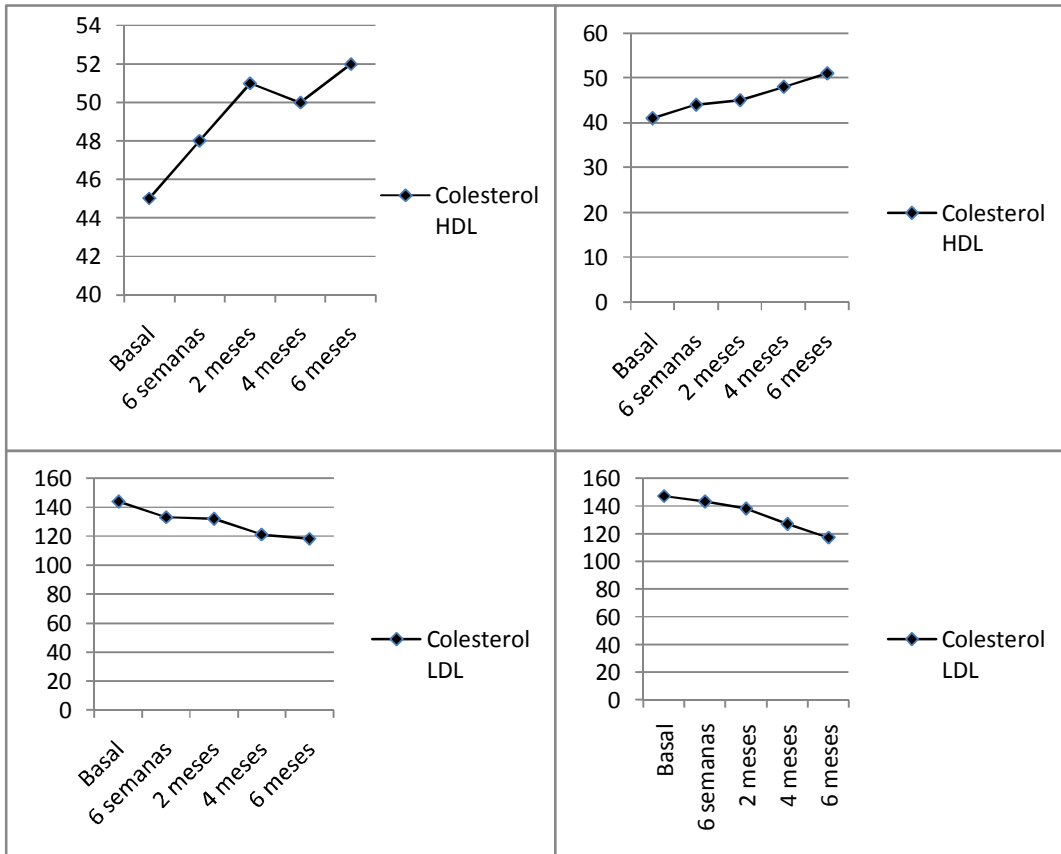


Figura 2. Modificación de los diferentes parámetros del perfil de lípidos en las pacientes del grupo tratado con Ezetimiba

El comportamiento de ambos grupos se compara en las figuras 3 y 4.



**Fig. 3. Evolución de ambos grupos de estudio, a la izquierda el grupo tratado con Rosuvastatina 10 mg cada 24 horas y a la derecha el grupo tratado con Ezetimiba 10 mg cada 24 horas.**



**Fig. 4. Evolución de ambos grupos de estudio, a la izquierda el grupo tratado con Rosuvastatina 10 mg cada 24 horas y a la derecha el grupo tratado con Ezetimiba 10 mg cada 24 horas.**



## **Análisis estadístico**

Se realizó T de Student para comparación de proporciones entre grupos con uso del software SPSS en su versión 17.

Primeramente se analizó el comportamiento de los parámetros del perfil de lípidos en el grupo de pacientes tratado con Rosuvastatina, el colesterol total a las seis semanas de iniciado el tratamiento mostró una media de 216.7 mg/dL (DE 22.9-28.2, IC 95% 12.5-50.1, p 0.002); a los 2 meses se observó una media de 200 mg/dL (DE 19.1-21.5, IC 95% -5.-37.1, p 0.170 ), a los 4 meses se encontró una media de 188.4 mg/dL (DE 17.6-20.6, IC 95% -13-16.7, p 0.799 ) y a los 6 meses se observó una media de 178 mg/dL (DE 17-18, IC 95%, p 0.000); siendo sólo significativa la modificación observada a las 6 semanas. En cuanto al comportamiento de los triglicéridos se observó a las 6 semanas una media de 179 mg/dL (DE 69-27, IC 95% 34-108, p 0.000), a los 2 meses fue de 146.6 mg/dL (DE 28.5-18.2, IC 95% 8.6-44.1, p 0.005), a los 4 meses se encontró una media de 135 mg/dL (DE 19.2-14.9, IC 95% -1.2-25.2, p 0.75), finalmente a los 6 meses de tratamiento se tuvo una media de 127 mg/dL (DE 11.8-13.5 IC 95%, p 0.000); observándose significancia estadística a los 2 meses; para el colesterol HDL el comportamiento fue el siguiente, a las 6 semanas se encontró una media de 57.2 mg/dL (DE 11.5-19.7, IC 95% 0.1-24.6, p 0.47), a los 2 meses se obtuvo una media de 56.2 mg/dL (DE 7.8-5.0, IC 95% 5.0-15.0, p .000), a los 4 meses la media observada fue de 50.5 (DE 6-3, IC 95% -3-3, p .969) y a los 6 meses la media fue de 52 mg/dL (DE 5-5.4 IC 95%, P 0.000). Finalmente el comportamiento del colesterol LDL fue el siguiente; a las 6 semanas de tratamiento la media fue de 143.3 mg/dL (DE 25.8-16.4, IC 95% 8.8-43.1, p .004); a los 2 meses se obtuvo una media de

138.3 mg/dL (DE 21.1-26.4, IC 95% -2.5-21.1, p .090), a los 4 meses se obtuvo una media de 125 mg/dL (DE12.5-17.9, IC 95% -2.5-21.1, p .119) y a los 6 meses la media fue de 118 mg/dL (DE11.1-12.4 IC 95%, p 0.000) siendo estadísticamente significativo sólo el valor observado a las 6 semanas de tratamiento (Tabla 4).

<b>Tabla 4. Análisis de las modificaciones en el perfil de lípidos del Grupo Rosuvastatina</b>				
	<b>Colesterol total</b>	<b>Triglicéridos</b>	<b>Colesterol HDL</b>	<b>Colesterol LDL</b>
<b>6 semanas</b>	216.7 mg/dL (p 0.002)*	179 mg/dL (p.000)	57.2 mg/dL (p 0.47)	143.3 mg/dL (p .004)
<b>2 meses</b>	200 mg/dL (p 0.170)	146.6 mg/dL (0.004)	56.2 mg/dL (p .000)	138.3 mg/dL (p .090)
<b>4 meses</b>	188.4 mg/dL (p 0.799)	135 mg/dL (p 0.75)	50.5 mg/dL (p .969)	138.3 mg/dL (p .119)
<b>6 meses</b>	178 mg/dL (p.000)	127 mg/dL (p 0.000)	52.2 mg/dL (p 0.000)	118 mg/dL (p 0.000)

\* Estadísticamente significativo

Asimismo se realizó análisis estadístico del comportamiento del perfil de lípidos en el grupo tratado con Ezetimiba, observando los siguientes resultados; el colesterol total a las 6 semanas se encontró con una media de 203.5 mg/dL (DE 28.9-12.6, IC 95% 23.9-70.4, p .000), los 2 meses se observó media de 189.7 mg/dL (DE 29.1-11.3, IC 95% 2.2-48.8, p 0.32), a los 4 meses la media fue de 181.6 mg/dL (DE 21.4-13.2, IC 95% -14.2-20.9, p .697) y a los 6 meses la media observada fue de 175 mg/dL (DE 16.8-18.2 IC 95%, p 0.000). Los triglicéridos mostraron a las 6 semanas una media de 146.5 mg/dL (DE 30.7-22.7, IC 95% 9.6-48.9, p .005), a los 2 meses la media observada fue de 149.2 mg/dL (DE 21.3-21.2, IC 95% 5.4-37.2, p 0.10), a los 4 meses se encontró una media de 138.4 mg/dL (DE 18.0-18.2, IC 95% -6.7-20.2, p .316) y a los 6 meses la media fue de 125 mg/dL (DE 11.8-13.1 IC 95%, p 0.000). El colesterol HDL a las 6 semanas mostró media de 52.4 mg/dL (DE 11.5-5.4, IC 95% 7.1-20, p .000), a los 2 meses la media encontrada fue de 49.5 mg/dL (DE 8.1-4.5,

IC 95% 1.6-11.1, p 0.10), a los 4 meses fue de 49.2 mg/dL (DE 5.2-4.6, IC 95% -1.7-5.5, p .302) y a los 6 meses la media fue de 51 mg/dL (DE 4.9-5.3 IC 95%, p 0.000). Finalmente el colesterol LDL mostró a las 6 semanas una media de 163.3 mg/dL (DE 23.2-21.4, IC 95% 23.5-21.4, p .000), a los 2 meses se encontró en 146.4 mg/dL (DE 19.6-26.3, IC 95% 1.7-35.5, p .032), a los 4 meses tuvo una media de 134.6 mg/dL (DE 13.5-19.7, IC 95% 4.0-28.5, p .011) y a los 6 meses la media observada fue de 117 mg/dL (DE 11.1-12.2 IC 95% p 0.000). (Tabla 5)

**Tabla 5. Análisis de las modificaciones en el perfil de lípidos de las pacientes tratadas con Ezetimiba**

	Colesterol total	Triglicéridos	Colesterol HDL	Colesterol LDL
<b>6 semanas</b>	203 mg/dl (p .000)	146.5 mg/dL (p .005)*	52.4 mg/dL (p .000)	163.3 mg/dL (p .000)
<b>2 meses</b>	189.7 mg/dL (p 0.32)	149.2 mg/dL (p.010)	49.5 mg/dL (p .010)	146.4 mg/dL (p.032)
<b>4 meses</b>	181.6 mg/dL (p .697)	138.4 mg/dl (p .316)	49.2 mg/dL (p .302)	134.6 mg/dL (p.011)
<b>6 meses</b>	175 mg/dL (p.000)	125 mg/dL (p.0.000)	51 mg/dL (p.000)	117 mg/dL (p.000)

\* Estadísticamente significativo

## DISCUSIÓN

La rosuvastatina junto con otras estatinas ha demostrado ser el medicamento de elección para el tratamiento de la dislipidemia sobre todo cuando esta es a expensas de HDL, en este estudio rosuvastatina demostró un mayor impacto en el perfil de lípidos a las 6 semanas de iniciado el tratamiento, Ooi y cols<sup>14</sup> asimismo demostraron que el incremento en las concentraciones de colesterol HDL podrían estar dadas por una disminución de los triglicéridos junto con un incremento en la concentración de lipoproteína AI; aunque en este estudio no se analizan las concentraciones de lipoproteína AI se puede observar una disminución en la concentración de triglicéridos con

resultado estadísticamente significativo tanto para colesterol total y colesterol LDL a las 6 semanas de iniciado el tratamiento con rosuvastatina además de una disminución estadísticamente significativa a los 2 meses de tratamiento en la concentración de triglicéridos. En el grupo tratado con ezetimiba por su parte, dicho impacto sólo se presentó para triglicéridos a las 6 semanas de tratamiento, asimismo se reflejó de manera significativa en la disminución en los triglicéridos a los 2 meses de tratamiento junto con incremento en la concentración de colesterol HDL en este mismo plazo, lo que correlaciona de manera teórica con lo enunciado por Ooi y cols. Cabe señalar que en este estudio sólo se estudiaron hombres con presencia de síndrome metabólico lo que podría modificar de manera significativa el impacto en los resultados ya que potencialmente este grupo de pacientes por su parte pueden contar con circunstancias con las que no contaron nuestras pacientes: primeramente la presencia del síndrome metabólico implica la presencia trastornos en el metabolismo de la glucosa, que por si mismo puede reflejarse en un incremento en la concentración de triglicéridos, por otra parte la presencia de menopausia en nuestras pacientes, lo que implica una disminución en la concentración sérica de estrógenos, esta relacionada de forma directa con un incremento de las concentraciones de colesterol LDL junto con una disminución de colesterol HDL. Otro aspecto que no se tomó en cuenta en nuestro estudio fue la verificación de los cambios en el estilo de vida, dichos cambios, consistentes en el manejo dietético así como la reducción de peso y la realización de ejercicio de forma constante, aunque de acuerdo a lo reportado por Stefanick y cols.<sup>3</sup> dichos cambios en el estilo vida no presentan un impacto significativo en la concentración sérica de colesterol LDL sobre todo en

mujeres, sin embargo si apoyo la realización de actividad física como una medida eficaz para la disminución de peso. Prácticamente todos los tratamiento fueron bien tolerados y sólo en un caso se tuvo que discontinuar la medicación por presencia de elevación de la creatinin cinasa y presencia de dolor muscular, aunque este se presentó de forma leve, en ningún otro caso se observó alteraciones en las pruebas de función renal y hepática.

De manera general se puede observar que la rosuvastatina presentó un mayor impacto en el perfil de lípidos de las pacientes con dislipidemia, siendo este efecto observado con mayor importancia a las 6 semanas de iniciado el tratamiento, el grupo de pacientes tratado con Ezetimiba sólo demostró un efecto importante de la terapia a las 2 meses de tratamiento en el rubro de triglicéridos y colesterol HDL; en ambos casos la disminución en los parámetros del perfil de lípidos no mostró cambios estadísticamente significativos a los 4 meses así como a los 6 meses, sin embargo en nuestro grupo de pacientes no se controló de forma estricta la dieta por lo que sería útil realizar una vigilancia en este aspecto y valorar asimismo su impacto en el perfil dietético. De igual forma sería necesario analizar el diferente impacto que pudiera tener el aplicar combinaciones de medicamentos con incremento de la dosis de hipolipemiantes ya que es este estudio se utilizó la dosis más baja que ha demostrado efectividad en el tratamiento de las dislipidemias.

### **Conclusión**

El tratamiento con rosuvastatina mejoró de manera significativa los parámetros del perfil de lípidos en pacientes con posmenopausia, sobre todo con mayor énfasis a las 6 semanas de tratamiento y con respecto a colesterol

total, colesterol LDL y colesterol HDL. El tratamiento con ezetimiba mejoró tanto triglicéridos como niveles de HDL a las 6 semanas y 2 meses de tratamiento. Para ninguno de los 2 grupos se mostró una mejoría estadísticamente significativa a los 4 y 6 meses de tratamiento, por lo que se puede concluir que el tratamiento con rosuvastatina puede ser el de elección para el tratamiento de las dislipidemias en pacientes posmenopáusicas; aún falta por evaluar el resultado del tratamiento a largo plazo con ambos medicamentos, así como el papel que pueden jugar las modificaciones en el estilo de vida y el uso de dosis más elevadas de hipolipemiantes en este grupo particular de pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Schnatz P. F. et al; DYSLIPIDEMIA IN MENOPAUSE: MECHANISMS AND MANAGEMENT; Obstetrical and Gynecological Survey; Vol. 61, No. 9: 608-613
2. Ballantyne C. M. y cols ACHIEVING LDL CHOLESTEROL, NON-HDL CHOLESTEROL, AND APOLIPOPROTEIN B TARGET LEVELS IN HIGH RISK PATIENTS: MEASURING EFFECTIVE REDUCTIONS IN CHOLESTEROL USING ROSUVASTATIN THERAPY (MERCURY) II; Am Heart J May 2006; 151 (5) pp 975 e1-e9
3. Stefanick M. L. et al; EFFECTS OF DIET AND EXERCISE IN MEN AND POSTMENOPAUSAL WOMEN WITH LOW LEVELS OF HDL CHOLESTEROL AND HIGH LEVELS OF LDL CHOLESTEROL; NEJM; 2008; Vol. 339, No. 1: 12-20
4. Gotto A. M y cols; CONTEMPORAY DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF LIPID DISORDERS Third Ed. 2004, Atlas Medical Publishing
5. Hardman J G y cols; GOODMAN & GILMAN'S THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF THE THERAPEUTICS; 10<sup>th</sup> Edition, McGraw-Hill Companies Inc. pp 983-1015
6. National Cholesterol Education Program, Third Report of the Panel Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adults Treatment Panel III); [www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/profmats.htm](http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/profmats.htm).
7. Backes J. M y cols; EFFECTS OF ONCE WEEKLY ROSUVASTATIN AMONG PATIENTS WITH A PRIOR STATIN INTOLERANCE; Am J Cardiol 2007; 100. 554-555
8. Stein E. A., Ballantyne C. M y cols; EFFICACY AND TOLERABILITY OF FLUVASTATIN XL 80 MG ALONE, EZETIMIBE ALONE AND THE COMBINATION OF FLUVASTATIN XL 80 WITH EZETIMIBE IN PATIENTS WITH A HISTORY OF MUSCLE-RELATED SIDE EFFECTS WITH OTHER STATTINS, Am J Cardiol 2008; 101: 490-496
9. Ballantyne C. M y cols; EFFICACY AND SAFETY OF ROSUVASTATIN 40 MG ALONE OR IN COMBINATION WITH EZETIMIBE IN PATIENTS AT HIGH RISK OF CARDIOVASCULAR DISEASE (RESULTS FROM THE EXPLORER STUDY); Am J Cardiol 2007; 99: 663-680
10. Lloret R. y cols; COMPARISON OF ROSUVASTATIN VERSUS ATORVASTATIN IN HISPANIC-AMERICANS WITH HYPERCHOLESTEROLEMIA (FROM THE STARSHIP TRIAL); Am J Cardiol 2006; 98: 768-773
11. Vasilios G. A. y cols; EFFECTIVENESS OF EZETIMIBE ALONE OR IN COMBINATION WITH TWICE A WEEK ATORVASTATIN (10 MG) FOR STATIN INTOLERANT HIGH RISK PATIENTS; Am J Cardiol 2008; 101: 483-485
12. Kashani A., Sallam A. y cols; REVIEW OF SIDE EFFECT PROFILE OF COMBINATION EZETIMIBE AND STATIN

- THERAPY IN RANDOMIZED CLINICAL TRIALS; Am J Cardiol 2008; 101: 1606-1613
13. Ridker PM, Danielson E, y cols; ROSUVASTATIN TO PREVENT VASCULAR EVENTS IN MEN AND WOMEN WITH ELEVATED C-REACTIVE PROTEIN; N Eng J Med 2008, 359; (21): 2195-207
  14. Ooi E.M., Watts G. F., Nestel P. J., y cols; DOSE-DEPENT REGULATION OF HIGH DENSITYLIPROTEIN METABOLISM WITH ROSUVASTATIN IN THE METABOLIC SYNDROME; J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 430-437



**ANEXO I HOJA DE CAPTACION DE DATOS****EFICACIA Y SEGURIDAD DE ROSUVASTATINA O EZETIMIBA EN EL TRATAMIENTO DE LAS DISLIPIDEMIAS EN PACIENTES POSMENOPÁUSICAS**

HOJA DE CAPTACIÓN DE DATOS                      NÚMERO CONSECUTIVO:                      FECHA: \_\_\_\_\_

NOMBRE: \_\_\_\_\_                      EDAD: \_\_\_\_\_                      EXPEDIENTE: \_\_\_\_\_

MEDICAMENTO: \_\_\_\_\_                      FECHA DE INICIO: \_\_\_\_\_                      FECHA DE TÉRMINO: \_\_\_\_\_

CAMBIO DE TRATAMIENTO FECHA DE CAMBIO: \_\_\_\_\_                      ESQUEMA: \_\_\_\_\_

	PERFIL DE LÍPIDOS BASAL FECHA:	SEGUIMIENTO 6 SEMANAS FECHA:	SEGUIMIENTO 2 MESES FECHA:	SEGUIMIENTO 4 MESES FECHA:	SEGUIMIENTO 6 MESES FECHA:
COLESTEROL TOTAL (mg/dl)					
TRIGLICÉRIDOS (mg/dl)					
COLESTEROL HDL (mg/dl)					
COLESTEROL LDL (mg/dl)					

**VIGILANCIA HEPÁTICA**

	BASAL	6 SEMANAS	2 MESES	4 MESES	6 MESES
AST					
ALT					
DHL					

**VIGILANCIA MUSCULAR**

	BASAL	6 SEMANAS	2 MESES	4 MESES	6 MESES
MIOPATÍA					
NO, LEVE, MODERADA, SEVERA					
CK SÉRICA					

**VIGILANCIA RENAL**

	BASAL	6 SEMANAS	2 MESES	4 MESES	6 MESES
EGO (ALTERACIONES, NORMAL)					
CREATININA SÉRICA					

**ANEXO II CONSENTIMIENTO INFORMADO  
CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN  
MÉDICA**

**PROTOCOLO: EFICACIA DE ROSUVASTATINA O EZETIMIBA EN EL TRATAMIENTO DE LAS DISLIPIDEMIAS EN PACIENTES POSMENOPÁUSICAS.**

**Investigador:** Dr. Jorge A. Camacho Huerta

**Sede:** Biología de la Reproducción Humana Hospital Juárez de México

**Nombre:** \_\_\_\_\_

A usted se le esta invitando a participar en este estudio de investigación médica. Antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Este proceso se conoce como consentimiento informado. Siéntase con absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto.

Una vez que haya comprendido el estudio y si desea usted participar, se le pedirá que firme esta forma de consentimiento de la que se le entregará una copia firmada y fechada.

**Justificación del estudio.** Las pacientes posmenopáusicas constituyen un grupo importante dentro de nuestra población y que cada día crece aún más, con la aparición de la menopausia se ha observado un aumento en la presentación de enfermedades cardiacas, metabólicas (como la diabetes mellitus) y osteoporosis. Una parte importante de nuestra labor es ejercer una medicina preventiva efectiva que ayude a prevenir o retrasar la aparición de estas complicaciones.

**Objetivo del estudio.** A usted se le esta invitando a este estudio que tiene como objetivo determinar tanto la eficacia como la seguridad del tratamiento de las dislipidemias en la paciente con menopausia y dislipidemia.

Esto nos permitirá establecer el tratamiento más adecuado para las pacientes que se encuentren con alteraciones en sus cifras de colesterol y, con este mismo fin, evitar la aparición de complicaciones secundarias como las enfermedades cardiacas.

A través de este estudio usted conocerá de manera clara la evolución de su perfil de lípidos de tal forma que usted será capaz de reconocer sus alteraciones y las complicaciones que esto pueda traer consigo.

**Procedimientos.** En caso de aceptar participar en el estudio como parte su protocolo de estudio se le solicitará la medición en sangre de los niveles de colesterol total, triglicéridos, colesterol HDL y colesterol LDL. Asimismo se realizarán pruebas de función de hígado y riñón para reducir al mínimo el riesgo para el tratamiento que se le asignará.

**Riesgos asociados con el estudio.** Este estudio se divide en tres fases.

La primera implica la realización de historia clínica completa y toma de perfil de lípidos, pruebas de función renal y hepática en sangre, ocasionalmente esto puede producir dolor y en escasas ocasiones la formación de una equimosis (o moretón) en el sitio de la punción.

La segunda fase consiste en identificar las alteraciones del perfil de lípidos que solicitamos, verificar que las pruebas de función renal y hepática no estén alteradas y asignar un tratamiento que puede consistir en rosuvastatina o ezetimiba. Ambos medicamentos sólo requieren una toma diaria del mismo, pero de manera continua y sin suspenderlo, esto con la finalidad de poder medir su verdadero efecto.

Se han reportado algunos casos de aumento de las transaminasas hepáticas con el uso de rosuvastatina, sin embargo la enfermedad hepática grave es rara, el único efecto adverso importante relacionado con este medicamento es la miopatía que consiste en la presencia de dolor muscular intenso y fatiga, y en caso de presentarse deberá reportarlo de inmediato con el investigador. La ezetimiba por su parte puede llegar a producir dolor de cabeza, diarrea y dolor abdominal sin que se hayan reportado efectos secundarios más graves.

En esta segunda fase se realizará nueva medición del perfil de lípidos, así como de pruebas de función hepática y renal a las 6 semanas, 2, 4 y 6 meses de iniciado el tratamiento. Dado que los niveles óptimos de colesterol en sangre se alcanzan a los 6 meses de tratamiento se le invitará a continuar con una tercera fase de estudio que consistirá en continuar con el tratamiento que se le ha indicado y realizar una última medición del perfil de lípidos, pruebas de función hepática y renal una vez transcurrido ese tiempo.

#### **ACLARACIONES**

- Su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria
- No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted en caso de no aceptar la invitación
- Si desea participar en el estudio puede retirarse en el momento que lo desee, informando las razones de su decisión, la cuál será respetada en su integridad
- No recibirá pago por su participación
- En el transcurso del estudio usted podrá solicitar información actualizada sobre el mismo al investigador responsable
- La información obtenida en este estudio, utilizada para la identificación de cada paciente, será mantenida con estricta confidencialidad por el grupo de investigadores
- Si considera que no hay dudas ni preguntas acerca de su participación puede, si así lo desea, firmar la Carta de Consentimiento Informado anexa a este documento

## CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

YO, \_\_\_\_\_ HE LEÍDO Y COMPRENDIDO LA INFORMACIÓN ANTERIOR Y MIS PREGUNTAS HAN SIDO RESPONDIDAS DE MANERA SATISFACTORIA. HE SIDO INFORMADA Y ENTIENDO QUE LOS DATOS OBTENIDOS PUEDEN SER PUBLICADOS CON FINES CIENTÍFICOS. CONVENGO EN PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN. RECIBIRÉ UNA COPIA FIRMADA Y FECHADA DE ESTA FORMA DE CONSENTIMIENTO.

\_\_\_\_\_  
**PARTICIPANTE**

\_\_\_\_\_  
**FECHA**

\_\_\_\_\_  
**TESTIGO**

\_\_\_\_\_  
**FECHA**

\_\_\_\_\_  
**TESTIGO**

\_\_\_\_\_  
**FECHA**

ES EXPLICADO A LA SRA. \_\_\_\_\_ LA NATURALEZA Y LOS PROPÓSITOS DE LA INVESTIGACIÓN; LE HE EXPLICADO ACERCA DE LOS RIESGOS Y BENEFICIOS QUE IMPLICA SU PARTICIPACIÓN. HE CONTESTADO LAS PREGUNTAS EN LA MEDIDA DE LO POSIBLE Y HE PREGUNTADO SI TIENE ALGUNA DUDA. ACEPTO QUE HE LEÍDO Y CONOZCO LA NORMATIVIDAD CORRESPONDIENTE PARA REALIZAR UNA INVESTIGACIÓN CON SERES HUMANOS Y ME APEGO A ELLA.  
UNA VEZ TERMINADA LA SESIÓN DE PREGUNTAS Y RESPUESTAS SE PROCEDIÓ A FIRMAR EL PRESENTE DOCUMENTO

\_\_\_\_\_  
**INVESTIGADOR**

\_\_\_\_\_  
**FECHA**

EN CASO DE DUDA, REACCIÓN ADVERSA O COMPLICACIÓN COMUNICARSE AL  
TELÉFONO \_\_\_\_\_ LAS 24 HORAS DEL DÍA CON EL DR. JORGE CAMACHO  
HUERTA

**CARTA DE REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO**

**EFICACIA DE ROSUVASTATINA O EZETIMIBA EN EL TRATAMIENTO DE LAS  
DISLIPIDEMIAS EN LA PACIENTE POSMENOPAUSICA**

Investigador: Dr. Jorge A. Camacho Huerta

Sede: Hospital Juárez de México

Nombre: \_\_\_\_\_

Por este conducto deseo informar mi decisión de retirarme de este protocolo de investigación por las siguientes razones:

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
**PARTICIPANTE**

\_\_\_\_\_  
**FECHA**

\_\_\_\_\_  
**TESTIGO**

\_\_\_\_\_  
**FECHA**

\_\_\_\_\_  
**TESTIGO**

\_\_\_\_\_  
**FECHA**