



UNIVERSIDAD VERACRUZANA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DIRECCIÓN REGIONAL SUR
DELEGACION VERACRUZ NORTE
CENTRO MEDICO NACIONAL "ADOLFO RUIZ CORTINES" No 14
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD No 189

BEZAFIBRATO MAS EZETIMIBA EN
EL TRATAMIENTO DE DISLIPIDEMIA MIXTA

TESIS

QUE PARA OBTENER EL POSTGRADO EN LA ESPECIALIDAD
DE:

MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

Dra. Marcely Margarita Cortés Betanzos

ASESOR:

Dra. Julita Norma García Soto



VERACRUZ, VER.

FEBRERO DEL 2005

A Dios

A mis padres y hermanos

Un reconocimiento para:

**Mi asesora de tesis
Dra. Norma J García Soto**

**Q. F. B. Guadalupe González Montañez, Q. F. B.
Irene Martínez Castillo y
Lic. Nutriologa Herlinda Majul Torres.
Por su entusiasta colaboración**

AGRADECIMIENTOS

A DIOS:

Por permitirme vivir a lado de las personas que mas quiero y ver el triunfo anhelado.

A MI PAPI:

Que siempre permanece a mi lado en mi formación y en mi vida.

A MI MAMI:

Por ser una gran mujer, darme valor para continuar y no detenerme cuando hay adversidades en el camino. Gracias por tu amor y bondad.

A MIS HERMANOS:

Por estar a mi lado.

A MIS COMPAÑEROS:

Por compartir miles de experiencias y vivencias conmigo, los recordaré y tendré presente por toda la vida.

Muy especialmente a la Dra. Julita Norma (Asesora de tesis) ya que realmente como dice ella ¡No se que hubiéramos hecho sin ella! , de todo corazón muchas gracias....

ÍNDICE

Portada	I
Reconocimiento	II
Agradecimiento	III
Índice	V
Firmas de Autorización	VI
Resumen	1
Introducción	2
Antecedentes Científicos	3
Justificación	6
Planteamiento del problema	8
Objetivo general	9
Hipótesis	10
Definición de variables	11
Material y métodos	12
Criterios de selección	13
Consideraciones éticas	15
Metodología	16
Análisis estadístico	18
Resultados	19
Gráficas	21
Discusión	34
Conclusiones	35
Referencias bibliográficas	36
Apéndice	38

FIRMAS DE AUTORIZACIÓN

DRA. ESTELA BARRIENTOS

DIRECTORA DE C. M. N. "A. R. C." No 14
U. M. A. E. No 189

DRA. MARGARITA I. MORALES

DIRECTORA DE EDUCACION E INVESTIGACION EN SALUD DEL C. M. N.
"A. R. C." No 14 , UMAE No 189.

DR. RAYMUNDO H. ORTA FLORES

JEFE DE DIVISION DE EDUCACION EN SALUD DEL C. M. N." A. R. C."
No 14 UMAE No 189.

DRA. JULITA NORMA GARCIA SOTO

ASESOR DE TESIS DEL C. M. N." A. R. C." No 14
UMAE No 189.

DRA. MARCELY MARGARITA CORTES BETANZOS

RESIDENTE DEL CUARTO AÑO DE MEDICINA INTERNA
DEL C. M. N. "A. R. C." No 14 UMAE No 189.

"BEZAFIBRATO MAS EZETIMIBA EN EL TRATAMIENTO DE LA DISLIPIDEMIA MIXTA"

JULITA NORMA GARCIA SOTO* MARCELY MARGARITA CORTES BETANZOS**

INTRODUCCION: La dislipidemia juega un papel central en tres de las primeras cinco causas de muerte en México. Es evidente que condici3nada aterosclerosis y arterioesclerosis que contribuye a enfermedades cr3nico-degenerativas que elevan el riesgo cardiovascular, s3ndrome metab3lico, obesidad y representa un reto para la salud p3blica.

OBJETIVO: Determinar la eficacia de la combinaci3n de bezafibrato m3s ezetimiba en comparaci3n con bezafibrato m3s pravastatina en el tratamiento de pacientes con dislipidemia mixta.

MATERIAL Y METODOS: Se realiz3 un estudio prospectivo, comparativo del 1ro de septiembre al 31 de diciembre del 2004, en el H. de Especialidades No 14 del CMAN "Adolfo Ru3 Cort3s" UMAE No 189 en el 3rea de Endocrinolog3a y archivo cl3nico donde se recolectaron datos de pacientes con diagn3stico de DM. Se les determin3 datos demogr3ficos, somatometria, dieta baja en grasas para un periodo de lavado por un mes y posterior medici3n de perfil de l3pidos, pruebas de funcionamiento hep3tico, qu3mica sangu3nea, creatinfosfoquinasa, previo ayuno de 12 horas. Se dividieron en dos grupos en forma aleatoria El Grupo 1. Bezafibrato 200mg una cada 12hrs via oral mas pravastatina 10mg cada 24 horas por la noche, via oral. Grupo 2. Bezafibrato 200mg una cada 12hrs via oral mas ezetimiba 10 mg al d3a via oral. Se realiz3 toma de la primer muestra al inicio del estudio con controles a las seis y doce semanas respectivamente, de ex3menes b3sicos de laboratorio (perfil de l3pidos, QS, CPK, PFK) de todos los par3metros establecidos con mediciones de somatometria a las 6 semanas.

ANALISIS ESTADISTICO: Se realizara T de Student en muestras no pareadas para comparaci3n de grupos, para las variables de edad, peso, 3ndice de masa corporal, relaci3n cintura-cadera) y la comparaci3n entre grupos para las determinaciones de par3metros bioqu3micos b3sicos el an3lisis de U- MANNWHITNEY. An3lisis de varianza para la comparaci3n de las diferentes mediciones de cada uno de los tratamientos y entre grupos de los par3metros bioqu3micos y somatometria.

RESULTADOS: Se incluyeron 20 sujetos, sometidos durante 4 semanas a dieta de acuerdo a requerimientos cal3ricos y baja en grasas saturadas mismo plan que fue llevado durante todo el estudio. Posteriormente se asignaron en forma aleatoria constituy3ndose 2 grupos: Grupo 1 (n=10) uso de pravastatina y El Grupo 2 (n=10) uso de ezetimiba. Todos los pacientes se agotaron a tratamiento. Las caracteristicas b3sicas de ambos grupos se describen en la Tabla No 1. Grupo 1, el promedio de edad fue de 60.2 ± 16.2, el peso inicial fue de 73.3 ± 13, el peso final de 71.5 ± 12.9, la relaci3n cintura-cadera fue de 0.86 ± 0.2 y la final 0.86 ± 0.5 (p.n.s.); el 3ndice de masa corporal (IMC) 31.4 ± 6 y el final 30.9 ± 5.4 (p.n.s.), colesterol de 230.7 ± 117.6 y el final de 234.7 ± 32, triglic3ridos iniciales de 240.5 ± 140.6 y final de 276 ± 89. Las lipoprote3nas de alta densidad (HDL) inicial de 41.5 ± 14 y el final 47.3 ± 17.7, las lipoprote3nas de baja densidad (LDL) inicial 158.3 ± 16.7 y el final 140 ± 26, Creatinfosfoquinasa (CPK) inicial 85.6 ± 39.8 y final de 82.8 ± 45 (p.n.s), transaminasa glut3mica oxalac3tica (TGO) inicial de 24.1 ± 9.4 y el final 24 ± 5.6 (p.n.s), la transaminasa glut3mica piruvica (TGP) inicial 22 ± 5.6 y el final 24.5 ± 3 (p.n.s.) (Figura 1, 2, 3, 4, 5, 6). Con una p < 0.001 para los par3metros de colesterol, triglic3ridos, LDL, HDL. Grupo 2. Presenta un promedio de edad inicial de 51.1 ± 0.92, el peso inicial 73.8 ± 19.0 y final de 72.0 ± 16 (p.n.s) y la relaci3n cintura-cadera inicial fue de 0.83 ± 6.6 y final de 0.84 ± 6.4 (p. n. s), el (IMC) inicial con 29.8 ± 5.1 y final 20.7 ± 4.2 (p.n.s), colesterol inicial de 280.2 ± 36.6 y final de 207.6 ± 28.8 con una p < 0.001, triglic3ridos inicial 266.4 ± 130 y final de 170 ± 82 con una p < 0.001, las (HDL) inicial 40.7 ± 17.4 y final 46.8 ± 17 p < 0.001, las (LDL) 183.6 ± 35 y final 135.7 ± 19 con una p < 0.001, creatinfosfoquinasa (CPK) con 87.4 ± 15 y final 80.8 ± 42 (p.n.s), (TGO) de 29.8 ± 16.8 y final 31.1 ± 16 y la (TGP) de 23.8 ± 10.38 y final de 28.2 ± 10 p.n.s (Figura 1, 2, 3, 4, 5, 6.) A la comparaci3n entre grupos 3nicamente hubo diferencias significativas en las condiciones b3sicas y posttratamiento para el colesterol con una p < 0.001 y para la lipoprote3nas de baja densidad con una p < 0.05 (tabla 1 y tabla 2) El resto de los par3metros no hubo diferencias significativas. En cuanto al porcentaje de los par3metros principales evaluados (Gr3fica 1), el porcentaje de reducci3n para el colesterol (Gr3fica 2) en el grupo 1 fue de 10.14 ± 0.3 y grupo 2 fue de 26.6 ± 7.0 con una p < 0.001, para los triglic3ridos (Gr3fica 3) el porcentaje de reducci3n fue de 20.6 ± 17.25 y para el grupo 2 de 34.9 ± 22.3 con una (p.n.s.) El porcentaje de incremento para HDL (Gr3fica 4) fue de 19.3 ± 17.69 y 30.4 ± 29.5 en el grupo 2 con una (p.n.s.) El porcentaje de reducci3n para LDL (Gr3fica 5) fue de 14.2 ± 11.6 y 24.2 ± 14.6 para el grupo 2 con una (p.n.s.)

DISCUSION: Ezetimibe hasta esta fecha se considera que la indicaci3n precisa sigue siendo la asociaci3n con una estatina sin embargo en el tratamiento de la dislipidemia mixta el n3sigo de reducci3n se fue incrementado. En este estudio no hubo elevaci3n de la CPK posttratamiento no as3 en el posttratamiento de pravastatina. Aunque estad3sticamente no fue significativo.

CONCLUSI3N: Ambos esquemas de tratamiento pravastatina m3s bezafibrato y ezetimiba m3s bezafibrato fueron igual de efectivos en la reducci3n de los niveles de LDL, triglic3ridos e incremento en los niveles de HDL. El esquema de ezetimiba m3s bezafibrato fue m3s eficaz en la reducci3n de los niveles de colesterol total en comparaci3n con la pravastatina y bezafibrato. Los niveles de Creatinfosfoquinasa disminuyeron en el grupo con ezetimibe en comparaci3n con el incremento en el grupo con pravastatina.

Palabras claves: Dislipidemia Mixta (DM)

*INVESTIGADOR PRINCIPAL. MEDICO ENDOCRINOLOGO DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES No 14 CENTRO MEDICO NACIONAL "ADOLFO RU3 CORT3S" UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD No 109 IMSS VITACRUZ.

**INVESTIGADOR ASOCIADO, MEDICO RESIDENTE DEL 4TO AÑO DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES No 14 CENTRO MEDICO NACIONAL "ADOLFO RU3 CORT3S" UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD No 109 IMSS VITACRUZ.

INTRODUCCIÓN

La dislipidemia mixta es un síndrome caracterizado por un mayor riesgo de sufrir complicaciones vasculares y por la existencia de concentraciones altas de colesterol y triglicéridos. Su aterogenicidad se debe a la acumulación, en el plasma, de una o más tipos de lipoproteínas con capacidad de incorporarse a las placas de ateroma. Es una anomalía frecuente en adultos mayores y en muchos casos se requiere aparte de la dieta el empleo de dos o más fármacos para su tratamiento.⁽¹⁶⁾ En México, la cardiopatía isquémica es la primera y segunda causa de muerte en hombres y mujeres, respectivamente. Los eventos coronarios son el resultado final de la aterosclerosis, proceso multifactorial causado por cualquier condición que dañe en forma crónica al endotelio. Los factores que contribuyen a la progresión de la aterosclerosis son múltiples; su identificación juega un papel central en el tratamiento, ya que con su manejo es posible reducir la incidencia de eventos coronarios. La identificación de nuevos factores de riesgo y la evaluación de los ya conocidos es un área en que se han publicado una gran cantidad de estudios en los últimos años⁽¹⁰⁻¹⁷⁾. Sin embargo al medir la contribución de cada condición es frecuente obtener resultados aparentemente discordantes. Por lo que el tratamiento de la dislipidemia mixta ha condicionado el manejo de 1 o más medicamentos e incluso la asociación. Después de haber realizado las medidas higienicodietéticas (dieta, ejercicio, suspensión de toxicomanías etc) con la finalidad de prevenir enfermedades cronicodegenerativas que a largo plazo generan mayor daño.

ANTECEDENTES CIENTIFICOS

La aterosclerosis juega un papel central en tres de las primeras cinco causas de muerte en México. La aterosclerosis es un proceso multifactorial causado por condiciones que dañan al endotelio en forma crónica. Sus causas son múltiples y el peso de su contribución es distinto dependiendo de la población en estudio. Ejemplo de ello es la preponderancia de la hipertensión arterial en sujetos afro-americanos o del síndrome metabólico en las poblaciones latinoamericanas (ilustración 1).

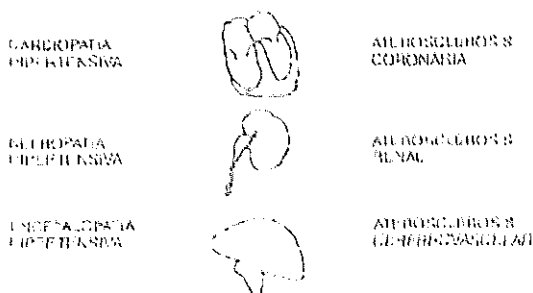


Ilustración 1. Complicaciones asociadas a Dislipidemia Mixta

Las dislipidemias son un factor causal de la aterosclerosis cuya importancia ha sido demostrada en diversos grupos étnicos. Su participación ha sido demostrada en animales de experimentación, en múltiples estudios in vitro, en estudios epidemiológicos y en ensayos clínicos controlados ⁽¹⁾. Su corrección es una de las alternativas eficaces para disminuir la progresión de las lesiones y reducir el número de eventos clínicos.⁽²⁾ Las dislipidemias son enfermedades asintomáticas, detectadas por concentraciones sanguíneas anormales de colesterol, triglicéridos y/o colesterol HDL. Su aterogenicidad se debe, principalmente, a dos mecanismos: primero, al acumulo en el

plasma de partículas (como las lipoproteínas que contienen la apoproteína B) que tienen la capacidad de alterar la función del endotelio y depositarse en las placas de ateroma y segundo, a una concentración insuficiente de partículas (como las lipoproteínas de alta densidad) que protegen contra el desarrollo de la aterosclerosis.

En nuestro país, las dislipidemias son uno de los factores determinantes de la aterosclerosis más frecuentes ⁽³⁻⁵⁾. El 48.4% de los adultos con edades entre 20 y 69 años que viven en zonas urbanas tienen concentraciones bajas (<35mg/d L) de colesterol-HDL (marcador clínico usado para estimar la concentración de las lipoproteínas de alta densidad). Además, el 42.3% tiene concentraciones altas de triglicéridos (>150mg/d L) y el 27.1 % niveles altos de colesterol (>200mg/d L). Su prevalencia es aun mayor en sujetos con diabetes, hipertensión arterial o sobrepeso. Por ello todo médico debe de ser capaz de diagnosticar y tratar las dislipidemias mas frecuentes. ⁽⁶⁾ En la actualidad la investigación científica y el cambio de la terapia médica en el tratamiento de pacientes con Dislipidemia Mixta ha hecho que se hagan cambios e incluso asociaciones de medicación con buena respuesta farmacológica demostrada por laboratorio de análisis clínicos. El tratamiento no farmacológico de las dislipidemias, van desde la suspensión del tabaquismo y de cualquier fármaco que afecte el perfil de lípidos; esta comprobado que la pérdida de peso, tratamiento dietético y ejercicio, contribuye a la mejora y buen control de la dislipidemia mixta. ⁽¹¹⁾ El tratamiento farmacológico de primera elección son las estatinas y los fibratos. Con frecuencia es necesario su uso combinado.

Es una práctica común iniciar una estatina si el colesterol es de mayor magnitud que los triglicéridos. En caso contrario, se inicia el tratamiento con un fibrato. Sin embargo, un alto porcentaje de los casos no alcanzan la normalización del colesterol, HDL y de los triglicéridos. El empleo combinado de fibratos con estatinas se asocia a un mayor riesgo de miopatía, por ello, la combinación está contraindicada en casos con factores de riesgo para el

desarrollo de miopatía (hipotiroidismo, insuficiencia renal, empleo de ciclosporina, eritromicina ó itraconazol).

Se recomienda la medición de la concentración de la creatinfosfoquinasa en los primeros 10 días de tratamiento y en las visitas subsecuentes. El uso de estatinas y fibratos en días alternos tiene una eficacia similar a la observada con el empleo diario de ambos fármacos.⁽⁷⁻⁸⁾ Esta forma de administración se recomienda ya que resulta en un menor gasto. Los múltiples ensayos que han involucrado a miles de pacientes demuestran actualmente que el tratamiento con estatinas (pravastatina), fibratos (bezafibrato) y recientemente el uso de ezetimiba han sido eficaces en el tratamiento de dicha patología.⁽⁹⁻¹²⁾

JUSTIFICACION

Es evidente que el papel de la hipercolesterolemia e hipertriglicéridemia predispone a la aterosclerosis y arterioesclerosis que elevan el riesgo cardiovascular, síndrome metabólico, obesidad, etc. En nuestro país, las dislipidemias son uno de los factores determinantes de la aterosclerosis más frecuentes.⁽³⁻⁵⁾ El 48.4% de los adultos con edades entre 20 y 69 años que viven en zonas urbanas tienen concentraciones bajas (<35mg/dL) de colesterol-HDL (marcador clínico usado para estimar la concentración de las lipoproteínas de alta densidad). Además, el 42.3% tiene concentraciones altas de triglicéridos (>150mg/dL) y el 27.1% niveles altos de colesterol (>200mg/dL). Su prevalencia es aun mayor en sujetos con diabetes, hipertensión arterial o sobrepeso. En México se realizó la prevalencia e interrelación de enfermedades crónicas no transmisibles y factores de riesgo cardiovascular con resultados finales del ENSA 2000 en donde Veracruz tiene una prevalencia de dislipidemias del 10.8%, diabetes mellitus tipo 2 del 16.1%, hipertensión arterial del 33.8% y en obesidad del 20.8%.⁽¹³⁾ Las metas del ATP III se enfocan principalmente al tratamiento de la hipercolesterolemia sin embargo la hipertriglicéridemia no debe de quedar aislada. El empleo combinado de fibratos con estatinas se asocia a un mayor riesgo de miopatía en casos con factores de riesgo para el desarrollo de miopatía (hipotiroidismo, insuficiencia renal, empleo de ciclosporina, eritromicina ó itraconazol).⁽⁷⁻⁸⁾ y no excluye categóricamente el tratamiento combinado. Ante esto existe la necesidad de investigar y valorar si la combinación de agentes hipolipemiantes disminuye el colesterol y triglicéridos así como elevación de C-HDL para disminuir el riesgo cardiovascular y la morbimortalidad. Esta forma de administración se recomienda ya que resulta en un menor gasto. Los múltiples ensayos que han involucrado a miles de pacientes demuestran actualmente que el

tratamiento con estatinas (pravastatina), fibratos (bezafibrato) son de primera elección, el ácido nicotínico es útil en estos casos, sin embargo se considera de segunda elección, pero por sus múltiples efectos colaterales es menos utilizado y también puede ser combinado con una estatina, sin embargo la aparición reciente de un inhibidor de la absorción intestinal de colesterol como es la ezetimiba la hace una nueva opción de terapia combinada en el problema de la dislipidemia mixta. ⁽⁹⁻¹²⁾ Por lo cual se realizara un estudio, para conocer la efectividad del tratamiento con bezafibrato en combinación con 2 medicamentos como son pravastatina y ezetimiba en la población del Centro Médico Nacional ARC No 14, de la consulta externa de Endocrinología que tenga diagnóstico de dislipidemia mixta y cumpla con los criterios de inclusión para esta finalidad.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El tratamiento combinado de una estatina con un fibrato tiene un alto riesgo de miopatía, por lo que es importante investigar otras modalidades de tratamiento para evitar este riesgo que puede ser mortal. La combinación de un fibrato con un inhibidor de la absorción intestinal de colesterol y /o una estatina en el tratamiento de la dislipidemia mixta es el estudio comparativo a investigar. En México están disponibles seis estatinas. Difieren entre sí en potencia, sin embargo la mayoría de los casos pueden alcanzar las metas de tratamiento con cualquiera de ellas. En promedio, por cada vez que se duplique la dosis de una estatina se obtendrá una reducción adicional del 6% en la concentración de colesterol-LDL.

Las estatinas son bien toleradas y el control de transaminasas en caso de que se triplique el rango normal deberá dar pauta a discontinuar la terapia. Cerca del 0.5% desarrollan miopatía, pero menos del 0.1% cursan con rabdomiólisis. ⁽¹⁴⁾ El ezetimiba fármaco de segunda elección, ⁽¹²⁾ es un inhibidor selectivo de la absorción de colesterol en el intestino, reduce 15% la concentración de colesterol sin embargo sus efectos se potencian al combinarlo con una estatina pero la combinación con fibratos no está muy bien descrita.

¿La combinación de bezafibrato mas ezetimiba es tan eficaz como la combinación de un fibrato mas estatina en el tratamiento de la dislipidemia mixta?

OBJETIVO GENERAL

Determinar la eficacia de la combinación de bezafibrato mas ezetimiba en comparación con bezafibrato mas pravastatina en el tratamiento de pacientes con dislipidemia mixta.

HIPOTESIS

HIPOTESIS

La combinación de bezafibrato con ezetimiba es tan eficaz como la combinación de bezafibrato mas pravastatina en el tratamiento de la dislipidemia mixta.

HIPÓTESIS NULA

La combinación de bezafibrato con ezetimiba es menos eficaz que la combinación de bezafibrato con pravastatina.

DEFINICIÓN DE VARIABLES

VARIABLE DEPENDIENTE

<p>Dislipidemia mixta se considera cuando los niveles de triglicéridos es > de 150mg / d L y el colesterol > de 200mg / d L posterior a 12hrs de ayuno.</p>	<p>Numérica</p>
---	-----------------

VARIABLE INDEPENDIENTE (Tratamientos combinados)

<p><u>Grupo 1</u> Bezafibrato tabletas de 200mg tomar una tableta cada 12 horas vía oral más pravastatina tabletas de 10 mg, tomar una tableta cada 24 horas vía oral.</p> <p><u>Grupo 2</u> Bezafibrato tabletas 200mg. Tomar una tableta cada 12 hrs. vía oral más Ezetimiba tabletas 10 mg Tomar una tableta al día vía oral</p>	<p>Nominal</p>
---	----------------

MATERIAL Y METODOS

POBLACIÓN DE ESTUDIO

Se realizará un estudio clínico, prospectivo, comparativo, longitudinal, controlado, aleatorizado.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

$$N=2 \left(\frac{(Z\alpha - Z\beta) \sigma}{\mu_1 - \mu_2} \right)^2$$

$$N=2 \left(\frac{(1.96+1.28)0.07}{0.25 - 0.19} \right)^2$$

$$N=2 \left(\frac{(3.24) 0.07}{0.06} \right)^2$$

$$N= 2 (3.78)$$

$$N= 2 (14.38)$$

N= 28.57 para cada grupo.

El valor $Z\alpha$ para un error tipo I del 5% es de 1.96

El valor $Z\beta$ para un error tipo II del 10% es de 1.28

El valor delta (desviación estándar de un estudio previo de 0.07 (mmol de LDL)

Se estimó una diferencia de 6% de respuesta de tratamiento entre una estatina y ezetimiba (25% de cambio para estatina , 19% de cambio para estatina).

CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN :

- Todos los pacientes con diagnóstico de Dislipemia Mixta (colesterol de más de 200mgr/dl, triglicéridos mayores de 150mgr/dl)
- Ambos géneros
- Mayores de 18 años

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Miopatía
- Insuficiencia hepática
- Insuficiencia renal
- Síndrome Nefrótico
- Hipertrigliceridemia familiar severa > de 1000mg/dL
- Diabetes mellitus tipo 1 y 2 descontrolados o descompensados

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Pancreatitis
- Terapia hormonal de reemplazo
- Uso de anticonceptivos
- Tratamiento con esteroides, diuréticos tiazídicos, macrólidos, itraconazol y ciclosporina.
- Alcoholismo
- Pacientes con terapia antiretroviral para VIH
- Mujeres embarazadas y /o lactancia.
- Hipotiroidismo no tratado.
- Que no acepten participar en el estudio.

CRITERIOS DE ELIMINACION

- Pacientes que abandonen el estudio
- Pacientes que abandonen el tratamiento
- Reacción adversa al medicamento.

CONSIDERACIONES ETICAS

Por ser un estudio de riesgo, requiere de carta de consentimiento por lo que el estudio se apega a las normas éticas y **declaraciones de Helsinki**. El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación Hospitalario del Centro Medico Nacional "Adolfo Ruiz Cortines" del I. M. S. S.

Se obtuvo consentimiento informado de cada integrante y se vigiló estrechamente la aparición de reacciones adversas, indeseables o colaterales por el uso de la medicación empleada

METODOLOGÍA

Se recabó la aceptación voluntaria de cada paciente seleccionado para el estudio, mediante firma del consentimiento informado de éste y de sus familiares (Apéndice). Se protegió la confidencialidad de la información. Se vigiló estrechamente la aparición de reacciones adversas, indeseables o colaterales en los pacientes, por el uso de la medicación empleada. El estudio es clínico, prospectivo, comparativo, controlado, aleatorizado en pacientes que reúnan criterios de inclusión y que sean captados de la consulta externa de Endocrinología del Centro Médico Nacional "Adolfo Ruiz cortines" No 14 UMAE No 189 en un período que va del 1ro de septiembre al 31 de Diciembre del presente año; a todos los derechohabientes con diagnóstico de dislipidemia mixta. Se realizó un periodo 4 semanas de dieta (requerimiento calórico y baja en grasas saturadas), con el fin de evitar la interferencia o datos erróneos en el estudio.

A todos ellos se les tomaron datos demográficos, somatometría, (peso, estatura, IMC, Relación cintura-cadera) se les proporcionó una dieta de acuerdo a requerimientos calórico basal en grasas saturadas la cual llevaran durante un periodo de un mes posterior a ello se realizaran mediciones de perfil de lípidos (colesterol, triglicéridos y C-HDL, C-LDL) y pruebas de funcionamiento hepático, creatinfosfoquinasa, previo ayuno de 12hrs.

Se dividieron en dos grupos en forma aleatoria **Grupo 1.** Bezafibrato 200mg una cada 12 hrs vía oral más pravastatina 10mg cada 24hrs por la noche vía oral. **Grupo 2.** Bezafibrato 200mg una cada 12hrs vía oral más Ezetimiba 10mg al día vía oral. Y con mediciones nuevamente de perfil de laboratorio a las 0 semanas (basal) y 6 semanas (final o postratamiento), con medición de somatometría en las mismas fechas.

SE MANEJARON LAS SIGUIENTES ESCALAS.

IMC	NORMAL	SOBREPESO	OBESIDAD	OBESIDAD MORBIDA
	18.5 A 25	25 A 30	30 A 40	40 en adelante

RELACION CINTURA-CADERA	MUJERES	HOMBRE
	<.85	<.102

DISLIPIDEMIA MIXTA	COLESTEROL TOTAL	TRIGLICÉRIDOS
	> 200mg / dl.	> de 150mg / dl.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó, T de Student en muestras no pareadas para comparación de grupos, para las variables de (edad, peso, índice de masa corporal, relación cintura-cadera) y la comparación entre grupos para las determinaciones de parámetros bioquímicos basales el análisis de U- MANNWHITNEY. Análisis de varianza para la comparación de las diferentes mediciones de cada uno de los tratamientos y entre grupos de los parámetros bioquímicos y somatometría.

RESULTADOS

Se incluyeron 20 sujetos que reunieron los criterios de inclusión, que fueron sometidos durante 4 semanas a régimen de alimentación de acuerdo a requerimientos calóricos y baja en grasas saturadas mismo plan que fue llevado durante todo el estudio. Posteriormente fueron asignados en forma aleatoria constituyéndose 2 grupos: **Grupo 1 (n=10)** el cual recibió tratamiento a base de bezafibrato tabletas (200mg) con una dosis total de 400mg al día vía oral más pravastatina tabletas de 10mg una al día vía oral por la noche. El **Grupo 2 (n=10)** recibió tratamiento a base de bezafibrato tabletas (200mg) con una dosis total de 400mg al día vía oral mas ezetimiba 10mg al día vía oral por un periodo de 6 semanas. Todos los pacientes se apegaron a tratamiento. Las características basales de ambos grupos se describen en la **Tabla No 1**.

Grupo 1. El promedio de edad fue de 60.2 ± 16.2 , el peso inicial fue de 73.3 ± 13 , el peso final de 71.5 ± 12.9 , la relación cintura-cadera fue de 0.86 ± 6.2 y la final 0.86 ± 6.5 (p.n.s), el índice de masa corporal (IMC) 31.4 ± 4.8 y el final 30.9 ± 5.4 (p.n.s), colesterol de 239.7 ± 17.6 y el final de 224.7 ± 32 , triglicéridos iniciales de 240.5 ± 48.6 y final de 228 ± 89 . Las lipoproteínas de alta densidad (HDL) inicial de 41.5 ± 14 y el final 47.1 ± 17.7 , las lipoproteínas de baja densidad (LDL) inicial 158.3 ± 16.7 y el final 140 ± 26 , Creatinfosfoquinasa (CPK) inicial 85.5 ± 39.8 y final de 92.8 ± 45 (p.n.s), transaminasa glutámico oxaloacética (TGO) inicial de 24.1 ± 9.4 y el final 24 ± 5.6 (p.n.s), la transaminasa glutámico pirúvica (TGP) inicial 22 ± 5.6 y el final 24.5 ± 5.3 (p.n.s.) (**Figura 1, 2, 3, 4, 5, 6.**)

Con una $p < 0.001$ para los parámetros de colesterol, triglicéridos, LDL, HDL.

Grupo 2 Presenta un promedio de edad inicial de 51.1 ± 0.92 , el peso inicial 73.8 ± 16.9 y final de 72.05 ± 15 (p.n.s) y la relación cintura-cadera inicial fue de 0.83 ± 6.6 y final de 0.84 ± 6.4 (p.n.s), el índice de masa corporal

(IMC) inicial con 29.92 ± 5.1 y final 29.7 ± 4.2 (p.n.s), **colesterol** inicial de 280.2 ± 36.6 y final de 207.6 ± 28.8 con una $p < 0.001$, **triglicéridos** inicial 296.4 ± 130 y final de 178 ± 62 con una $p < 0.001$, las **lipoproteínas de alta densidad (HDL)** inicial 40.7 ± 17.4 y final 46.8 ± 17 $p < 0.001$, las **lipoproteínas de baja densidad (LDL)** 183.6 ± 36 y final 135.7 ± 19 con una $p < 0.001$, **creatinfosfoquinasa (CPK)** con 87.4 ± 55 y final 80.6 ± 42 (p.n.s), **transaminasa glutámico oxaloacética (TGO)** de 29.8 ± 16.87 y final 31.1 ± 16 y la **transaminasa glutámico pirúvica (TGP)** de 28.8 ± 10.38 y final de 28.2 ± 10 p.n.s. (Figura 1, 2, 3, 4, 5, 6.)

A la comparación entre grupos únicamente hubo diferencias significativas en las condiciones basales y postratamiento para el colesterol con una $p < 0.001$ y para la lipoproteínas de baja densidad con una $p < 0.05$ (tabla 1 y tabla 2) El resto de los parámetros no hubo diferencias significativas.

En cuanto al porcentaje de los parámetros principales evaluados (Gráfica 1.), el porcentaje de reducción para el colesterol (Gráfica 2.) en el grupo 1 fue de 10.14 ± 8.3 y grupo 2 fue de 25.6 ± 7.9 con una $p < 0.001$, para los triglicéridos (Gráfica 3.) el porcentaje de reducción fue de 20.64 ± 17.25 y para el grupo 2 de 34.99 ± 22.3 con una p.n.s. El porcentaje de incremento para HDL (Gráfica 4.) fue de 19.38 ± 17.59 y 30.45 ± 29.5 en el grupo 2 con una p.n.s. El porcentaje de reducción para LDL (Gráfica 5.) fue de 14.2 ± 11.8 y 24.25 ± 14.5 para el grupo 2 con una p.n.s.

p.n.s. p no significativa

CARACTERÍSTICAS BASALES DE AMBOS GRUPOS

VARIABLES	GRUPO 1	GRUPO 2	p
EDAD	60.2±16.2	51.1±0.92	NS
PESO INICIAL	73.3±13	73.8±16.9	NS
ÍNDICE DE MASA CORPORAL	31.4±4.8	29.92±5.1	NS
COLESTEROL	239.7±17.6	280.2±36.6	<0.001
TRIGLICÉRIDOS	240.5±48.6	296.4±130	NS
LIPOPROTEÍNA DE ALTA DENSIDAD	41.5±14	40.7±17.4	NS
LIPOPROTEÍNA DE BAJA DENSIDAD	158.3±16.7	183.6±38	<0.05
CREATINOSFOQUINASA	85.5±39.8	87.4±55	NS
TRANSAMINASA GLUTÁMICO OXALOACÉTICO	24.1±9.4	29.8±16.87	NS
TRANSAMINASA GLUTÁMICO PIRÚVICO	22±5.6	28.8±10.38	NS
RELACION CINTURA-CADERA	0.86±0.2	0.83±0.6	NS

Tabla 1. Grupo 1 = Tratamiento con pravastatina de 10mg al día más bezafibrato 400mg al día vía oral.

Grupo 2= Tratamiento con ezetimibe de 10mg al día mas bezafibrato 400mg al día vía oral.

CARACTERÍSTICAS FINALES DE AMBOS GRUPOS

VARIABLES	GRUPO 1	GRUPO 2	p
EDAD	60.2±16.2	51.1±0.92	NS
PESO	71.5±12.9	72.05±15	NS
ÍNDICE DE MASA CORPORAL	30.9±5.04	29.7±4.2	NS
COLESTEROL	224.7±32	207.6±28.8	NS
TRIGLICÉRIDOS	228.3±89	178±62	NS
LIPOPROTEÍNA DE ALTA DENSIDAD	47.1±17.1	46.8±17	NS
LIPOPROTEÍNA DE BAJA DENSIDAD	140±26	135.7±19	NS
CREATINOSFOQUINASA	92.8±48	80.6±42	NS
TRANSAMINASA GLUTÁMICO OXALOACÉTICO	24±5.6	31.1±16.8	NS
TRANSAMINASA GLUTÁMICO PIRÚVICO	24.5±5.3	28.2±10	NS
RELACION CINTURA-CADERA	0.86±6.6	0.84±6.4	NS

Tabla 2. Grupo 1 = Tratamiento con pravastatina de 10mg al día más bezafibrato 400mg al día vía oral.

Grupo 2= Tratamiento con ezetimibe de 10mg al día mas bezafibrato 400mg al día vía oral.

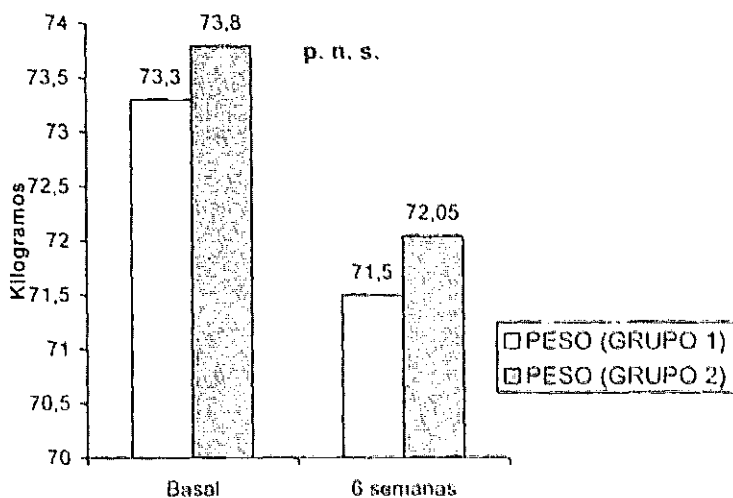


Fig 1. Resultados de peso basal y a las 6 semanas posttratamiento del Grupo 1 (pravastatina 10mg al día más bezafibrato 400mg al día) y del Grupo 2 (ezetimibe 10mg al día más bezafibrato 400mg al día) con una p no significativa.

p. n. s: p no significativa

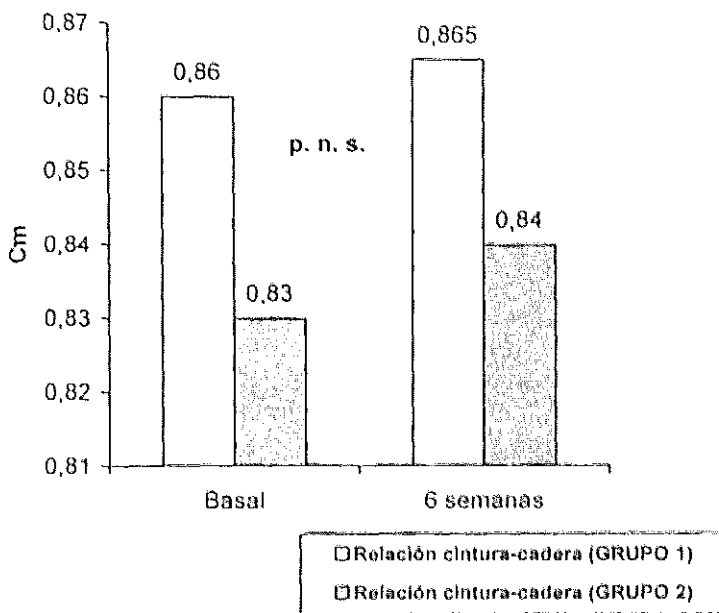


Fig 2 .Relación cintura-cadera basal y a las 6 semanas postratamiento del Grupo 1 (pravastatina 10mg al día más bezafibrato 400mg al día) y del Grupo 2 (ezetimibe 10mg al día más bezafibrato 400mg al día) con una p no significativa.

p. n. s: p no significativa

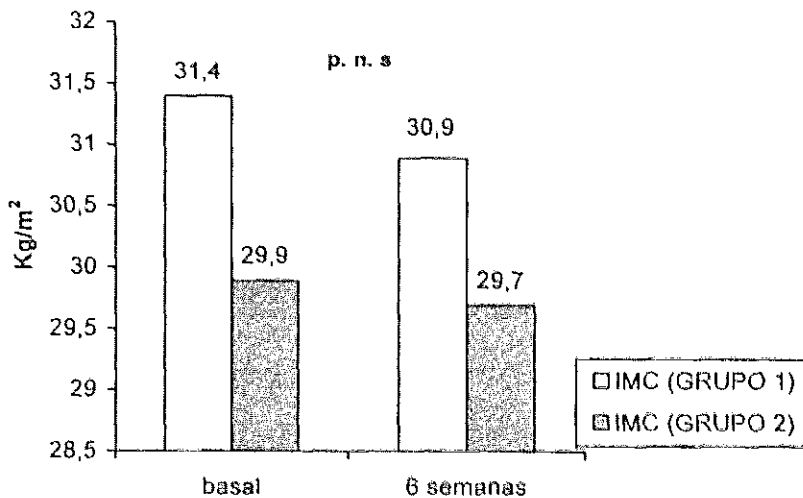


Fig 3. Resultados del Índice de masa corporal (I. M. C.) basal y a las 6 semanas postratamiento del Grupo 1 (pravastatina 10mg al día más bezafibrato 400mg al día) y del Grupo 2 (ezetimibe 10mg al día más bezafibrato 400mg al día) con una p no significativa.

p. n. s: p no significativa

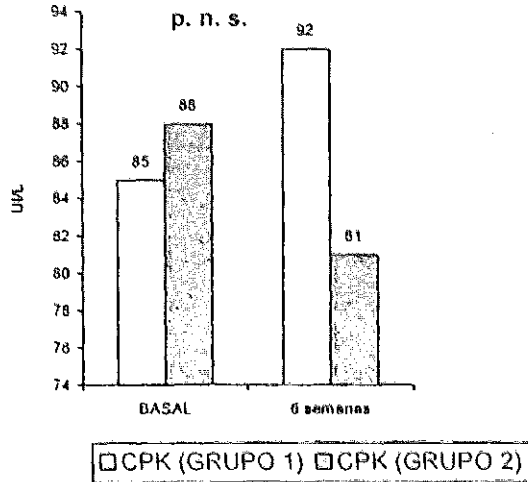


Fig 4. Niveles de creatinfosfoquinasa (CPK) basal y a las 6 semanas postratamiento del Grupo 1 (pravastatina 10mg al día más bezafibrato 400mg al día vía oral) y Grupo 2 (ezetimibe 10mg al día más bezafibrato 400mg al día vía oral) con una p no significativa.

p. n. s = p no significativa

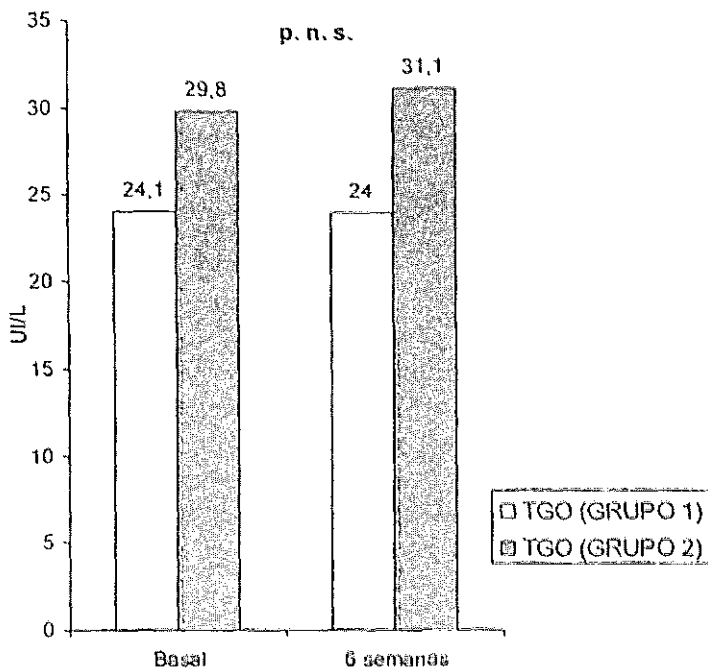


Fig 5. Niveles de transaminasa glutámico oxaloacética (TGO) basal y a las 6 semanas postratamiento del Grupo 1 (pravastatina 10mg al día más bezafibrato 400mg al día) y del Grupo 2 (ezetimibe 10mg al día más bezafibrato 400mg al día) con una p no significativa

p. n. s: p no significativa.

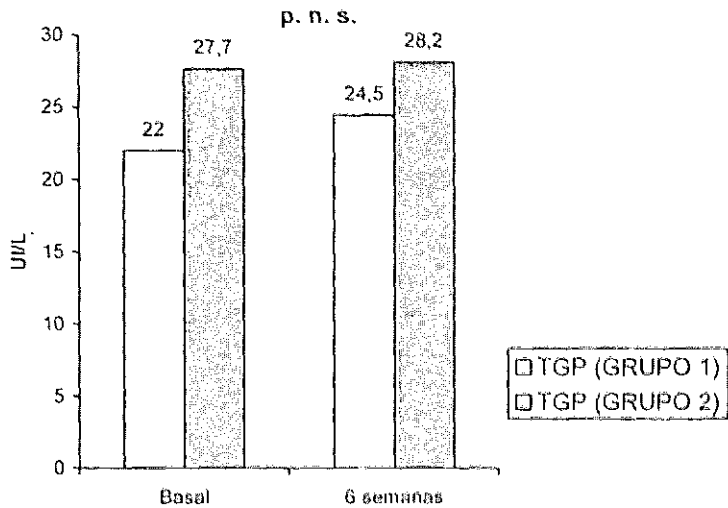
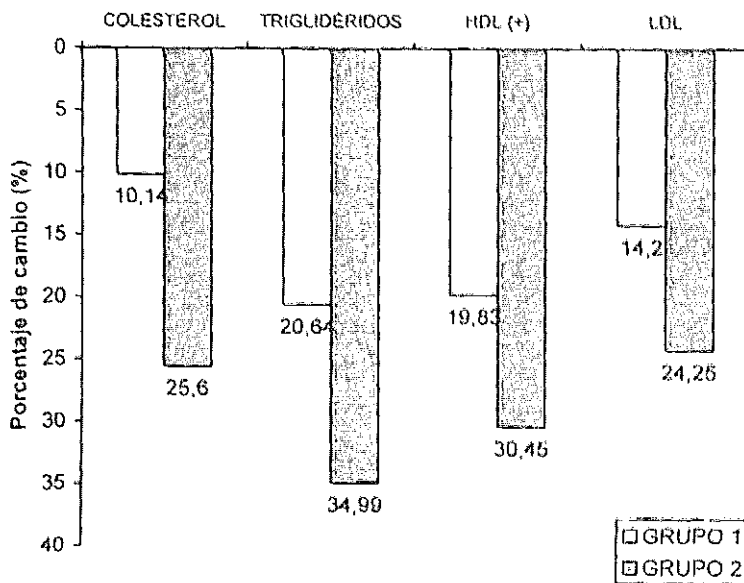


Fig 6. Niveles de transaminasa glutámico pirúvica (TGP) basal y a las 6 semanas postratamiento del Grupo 1 (pravastatina 10mg al día más bezafibrato 400mg al día) y del Grupo 2 (ezetimibe 10mg al día más bezafibrato 400mg al día) con una p no significativa.

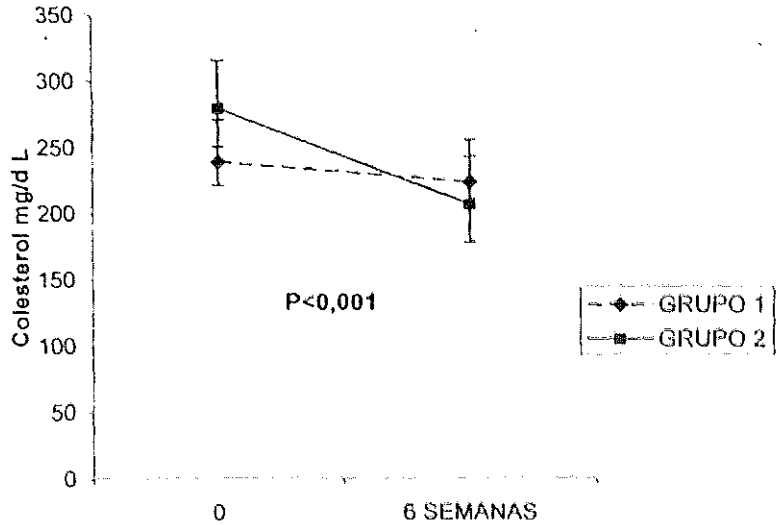
p. n. s: p no significativa.

Grafica 1. Porcentajes de cambio de los niveles de colesterol, triglicéridos, lipoproteína de alta densidad (HDL) y lipoproteína de baja densidad (LDL) basal y a las 6 semanas postratamiento del Grupo 1 (pravastatina 10mg al día más bezafibrato 400mg al día) y del Grupo 2 (ezetimibe 10mg al día más bezafibrato 400mg al día) con una p no significativa.

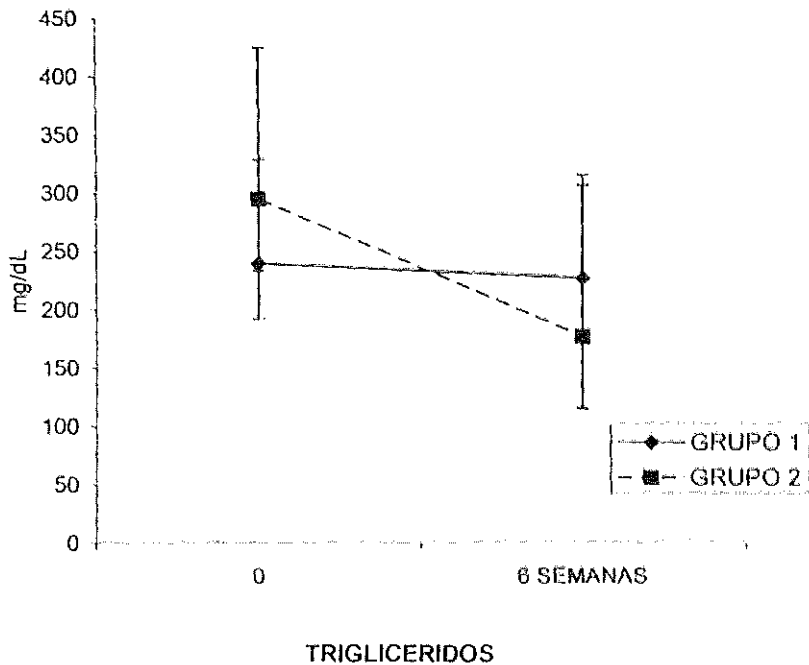


p. n. s: p no significativa

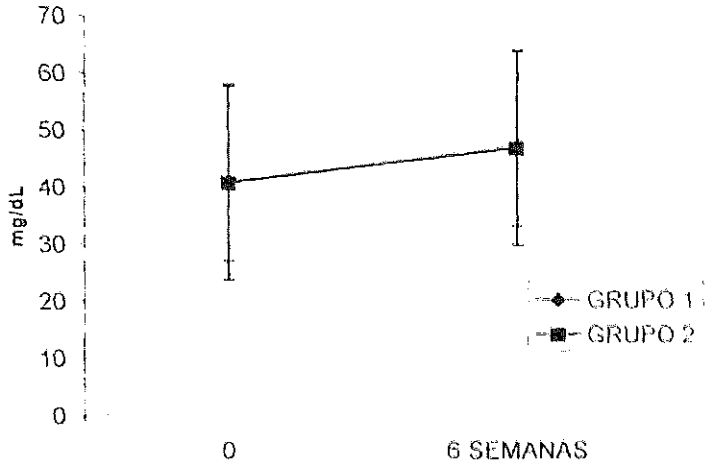
Grafica 2.
Niveles de colesterol basal y a las
6 semanas postratamiento del grupo 1 (pravastatina 10mg al día vía
oral más bezafibrato 400mg al día vía oral) y Grupo 2 (Ezetimibe 10mg
al día más bezafibrato 400mg al día vía oral)



Grafica 3.
Niveles de triglicéridos basal y a las
6 semanas postratamiento del grupo 1 (pravastatina 10mg al
día via oral más bezafibrato 400mg al día via oral) y Grupo 2
(Ezetimibe 10mg al día más bezafibrato 400mg al día via
oral)



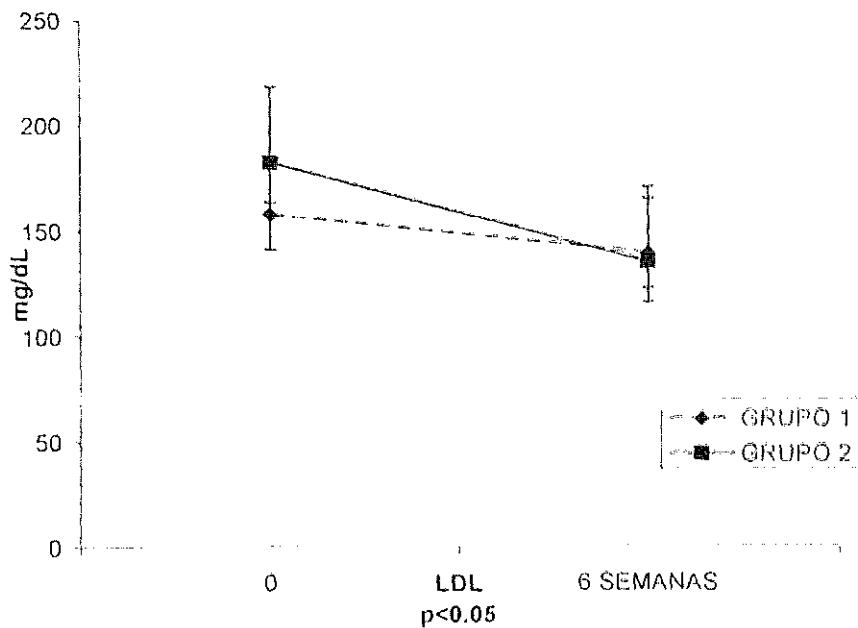
Grafica 4.
Niveles de lipoproteínas de alta densidad (HDL) basal y a las 6 semanas postratamiento del grupo 1 (pravastatina 10mg al día vía oral más bezafibrato 400mg al día vía oral) y Grupo 2 (Ezetimibe 10mg al día más bezafibrato 400mg al día vía oral)



HDL

Grafica 5.

Niveles de lipoproteinas de baja densidad (LDL) basal y a las 6 semanas postratamiento del grupo 1 (pravastatina 10mg al día vía oral más bezafibrato 400mg al día vía oral) y Grupo 2 (Ezetimibe 10mg al día más bezafibrato 400mg al día vía oral)



DISCUSION

Ezetimibe hasta esta fecha se considera que la indicación precisa sigue siendo la asociación con una **estatina** sin embargo en el tratamiento de la **dislipidemia mixta** el riesgo de rabdomiólisis se ve incrementado. En este estudio no hubo elevación de la **CPK** postratamiento no así en el postratamiento de **pravastatina**. Aunque estadísticamente no fue significativa.

CONCLUSIONES

1. Ambos esquemas de tratamiento pravastatina más bezafibrato y ezetimiba más bezafibrato fueron igual de efectivos en la reducción de los niveles de LDL, triglicéridos e incremento en los niveles de HDL.
2. El esquema de ezetimiba mas bezafibrato fue más eficaz en la reducción de los niveles de colesterol total en comparación con la pravastatina y bezafibrato.
3. Los niveles de Creatinfosfoquinasa disminuyeron en el grupo con ezetimibe en comparación con el incremento en el grupo con pravastatina.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Ira Tabas. Cholesterol in health and disease. *J Clin Invest* 2002; 110:583-590.
2. Law MR. Lowering heart disease risk with cholesterol reduction: evidence from observational studies and clinical trials. *Eur Heart J Suppl* 1999; (Suppl 1): 53-58.
3. Posadas-Romero C, Tapia-Conyer R, Lerman-Garber I et al. Cholesterol levels and prevalence of hypercholesterolemia in a Mexican adult population. *Atherosclerosis* 1995;118: 275-284.
4. Aguilar CA. High Prevalence of low HDL cholesterol concentrations and mixed hyperlipidemia in a Mexican nation wide survey. *J lipid Reserch* 2001;42: 1298-1307.
5. Pérez O, Luc G, Posadas C. Low concentrations of high lipoproteins (HDL) in plasma and coronary artery disease. *Arch Inst Cardiol Mex* 2000;70:312-321.
6. Toto RD, Grundy SM, Vega GL. Pravastatin treatment of very low density, intermediate density and low density lipoproteins in hypercholesterolemia and combined hyperlipidemia secondary to the nephrotic syndrome. *Am J Nephrol* 2000; 20:12-17.
7. Athyros VG, Papageorgiou AA, Hatzikonstandinou HR, Didangelos TP, carina MV, Kranitsas DF, Kontopoulos AG. Safety and efficacy of long-term statin-fibrate combinations in patients with refractory familial combined hyperlipidemia. *Am J Cardiol* 1997;80 :608-613.
8. Fruchart JC, The science behind statins and fibrates. *Int J clin Pract* 2002; (Suppl) 132:11-16.
9. Blake GJ, Ridker PM. Are statins anti-inflammatory? *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2000;1: 161-165.
10. Davidson MH. Treatment of the elderly with 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors: focus on drug interactions. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2001; 6: 219-229.

11. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NECP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; Vol 285;19:2486-2497.
12. Sudhop T, Kodali A, Igel M, Shah S, Perevozskaya I, et al. Inhibition of intestinal cholesterol absorption by Ezetimibe in humans. *Circulation* 2002;106: 1943-1948.
13. Prevalencia e interrelación de enfermedades crónicas no transmisibles y factores de riesgo cardiovascular en México: Resultados finales del ENSA 2000. *Arch Cardiol Mex* 2003;73: 62-77.
14. Aguilar CA, Gómez FJ, Lerman I, Vazquez C, et al. Diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias: posición de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología. *Revista de Endocrinología y Nutrición* 2004; 12:7-30.
15. Pyörälä K, De Backer G, Graham I, Poole-Wilson P, Word D on behalf of the task force. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: recommendations of the task force of the European Society of cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. *Atherosclerosis* 1994; 110:121-161.
16. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K et al. European guidelines on cardiovascular Disease prevention in clinical practice, Third Joint Task force of European and other Societies on Cardiovascular Disease prevention in clinical practice *Eur heart J* 2003; 24: 1601-1610.
17. Lloyd-Jones D, Wilson P, Larson M et al. Lifetime risk of coronary heart disease by cholesterol levels at selected ages *Arch Intern Med* 2003;163:1966-1972)

APENDICE

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

- Se invita a participar en este estudio de investigación clínica donde se usaran medicamentos como bezafibrato (en combinación con pravastatina y / o ezetimiba) para el tratamiento de la dislipidemia por un periodo de estudio de 4 meses .
- En el curso del estudio se realizará lo antes descrito con una evaluación, inicio del tratamiento y controles posteriores para seguimiento y terminación del estudio.
- En caso de ya estar controlado con medicación concomitante favor de comentar y preguntar con el médico del estudio antes de tomarlo.
- Los riesgos e inconveniencias son las reacciones adversas que el medicamento pueda provocar como miopatía, elevación de los parámetros de la función hepática principalmente.
- Debe informar al médico de cualquier efecto indeseable que pudiera experimentar durante el estudio. En cada visita el médico le preguntará de cualquier síntoma inusual etc.
- Si en algún momento enferma mientras está en el estudio, por favor llame o acuda al CMN "Adolfo Ruiz Cortines No 14 al 01 22 99 34-35-00 y acuda al servicio de Urgencias o con su médico.
- El médico del estudio podrá interrumpir su participación en el estudio en cualquier momento sin su consentimiento por cualquiera de las siguientes razones: si no cumple las instrucciones para participación en el estudio, si parece perjudicial para usted, si se descubre en una fecha posterior que usted no cumple con los requerimientos o si se cancela el estudio.

- Su identidad y su participación en esta investigación se mantendrán como estrictamente confidenciales. A menos que por ley sea requerido por entidades como FDA, consejo de revisión institucional etc, no puede garantizarse una confidencialidad absoluta.
- Mediante la firma de este consentimiento, el suscrito (nombre): _____

Reconozco que se me han informado los métodos y medios de administración del medicamento del estudio que será utilizado, las inconveniencias, riesgos, beneficios y efectos adversos que pudieran ocurrir como resultado del fármaco. Certifico que se me ha dado tiempo suficiente para leer y entender la información anterior. También reconozco que todo el lenguaje técnico usado para describir este estudio de investigación me ha sido explicado a mi entera satisfacción y que he recibido respuestas a todas mis preguntas. También conformo que he recibido una copia de esta forma de consentimiento. Libremente y sin reserva doy mi consentimiento para servir como paciente en este estudio.

Firma del paciente

Fecha:

Firma del primer testigo

Fecha:

Firma del segundo testigo:

Fecha:

Dra. Norma J García Soto
MB Endocrinología

Dra. Marcelly M Cortés
Residente de 4to año Medicina
Interna