

11227
77
zej

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIO DE POSTGRADO E INVESTIGACION

I.S.S.S.T.E.

HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS

EFFECTO HIPOLIPEMIANTE DE PRAVASTATINA EN UNA
POBLACION DE ALTO RIESGO CARDIOVASCULAR

TRABAJO DE INVESTIGACION QUE PRESENTA:

DR. SOCORRO SOTO URZUA

PARA OBTENER EL TITULO DE LA ESPECIALIDAD DE

" MEDICINA INTERNA "

MEXICO D.F.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

FACULTAD DE MEDICINA
DIC 5 1991
OCTUBRE 1991
DEPARTAMENTO DE POSTGRADO

DR. JAVIER DAVILA TORRES
Coordinador de Capacitación
Desarrollo e Investigación

DR. PEDRO E. ALVARADO RUBIO
Profesor Titular del Curso



18 NOV. 1991

DR. PEDRO E. ALVARADO RUBIO
Coordinador del Servicio de
Medicina Interna

Subdirección General Médica
Jefatura de los Servicios de Enseñanza e Investigación
Departamento de Investigación

ISSSTE
HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS
NOV. 8 1991
COORDINACION DE
CAPACITACION Y DESARROLLO
E INVESTIGACION



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está 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.

I N D I C E

- I. RESUMEN.
- II. INTRODUCCION.
- III. MATERIAL Y METODO.
- IV. RESULTADO
- V. DISCUSION
- VI. CONCLUSIONES
- VII. TABLAS Y GRAFICAS
- VIII. BIBLIOGRAFIA

RESUMEN.

El estudio se realizó en el Departamento de Medicina Interna, en el Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos", en 13 pacientes con diagnóstico de hipercolesterolemia, para valorar la eficacia y los efectos mínimos indeseables de la pravastatina en tratamiento a largo plazo, antes de iniciar el tratamiento, se determinaron niveles de colesterol total, Triglicéridos, Colesterol HDL, así como cálculo de colesterol LDL; se realizó tratamiento con pravastatina a dosis de 20 mg. dosis nocturna, se realizó determinación de colesterol triglicéridos, HDL, LDL a la cuarta y octava semana de haber iniciado el tratamiento, encontrando disminución de los niveles de colesterol, triglicéridos, LDL e incremento de los niveles de colesterol HDL, no se encontraron efectos indeseables clínicos, ni en las pruebas de función hepática en el lapso del tratamiento.

PALABRAS CLAVE:

Hipercolesterolemia.

Pravastatina.

Colesterol.

Triglicéridos.

ABSTRACT.

The study was undertaken in the Department of Internal Medicine at Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos", I.S.S.S.T.E., on patients with diagnosis of hipercholesterolemia to assess the efficacy and untoward minimum effects of pravastatin in long term treatment and also, to assess the hypolipidimiant effect. 13 patients won treated with diagnosis of hipercholesterolemia in whom also where determinated levels of total cholesterol, triglycerids, HDL cholesterol and LDL calculated, founding diminied levels of cholesterol, triglycerids and LDL and no significant icrese levels of HDL cholesterol.

No clinical adrerse effects were observed from 4-8 weeks post-treatment nor in fuctional liver est during the management time.

KEY WORDS: Hipercholesterolaemia, Pravastatin, Cholesterol, Trigliserids.

INTRODUCCION.

Colesterol.- Se trata de una fracción de lípidos conocida por más tiempo y que más se determina. El colesterol se puede sintetizar en casi todas las células del cuerpo a partir de acetato; la mayor parte de la producción diaria de 1,2 gramos, aproximadamente, proviene de tejidos metabólicamente activos como hígado, epitelio intestinal o piel. Sus funciones fisiológicas son de suma importancia, por un lado como precursor de las hormonas de la corteza suprarrenal y sexuales, y por otro, como elemento estructural de las membranas celulares. El colesterol sérico constituye sólo el 7% de la cantidad total, sin embargo, tomando en cuenta la síntesis extensa y el suministro exógeno muy variable, se caracteriza por su impresionante constancia de cada individuo. Su degradación se lleva a cabo en el hígado exclusivamente; la bilis forma los productos finales más importantes.

Triglicéridos.- Se trata de ésteres de glicerina con ácidos grasos de cadena mediana o larga, en los que predominan los ácidos palmítico (C 16:0) y esteárico (C 18:0), su composición varía según el tipo de grasas alimenticias, por una parte, y el de la grasa de depósito (ante todo en ayuno) por otra. El peso molecular es de unos 900. Los quilomicrones y las VLDL forman los principales vehículos para los triglicéridos. Los ácidos grasos de los triglicéridos pueden sintetizarse en el hígado a partir de Azúcares, alcohol, etc. La principal función de las grasas neutras consiste en la acumulación de energía en poco espacio, (grasa de depósito).

Fosfátidos (fosfolípidos).- Se trata de un grupo muy heterogéneo de combinación de lípidos con fósforo. Además de la glicerina, se encuentran en otros la esfingosina, como alcohol para formación del éster. Su participación en todos los fosfátidos es casi de 70%; la cantidad de las últimas corresponde en gran parte, al total del colesterol 180 a 250 mg/dl. Dieciocho por ciento son esfingomielinas, el resto se reparte entre lisolecitina, cefalina, fosfátido de inositol y plasmalógeno.

La fracción más rica en fosfátidos se encuentra en las lipoproteínas de alta densidad (HDL); su cifra de 30% supera con gran diferencia a la del colesterol. En base a los valores de fosfátidos en investigación anterior, es posible sacar conclusiones sobre la fracción HDL (antes no determinadas). Valores elevados en relación con el colesterol significan una participación alta de HDL.

Acidos grasos libres (no esterificados).- Hay alrededor de ocho ácidos grasos libres ligados laxamente a una molécula de albúmina; se trata de un caso extremo de formación de lipoproteínas. Su concentración plasmática de 300 a 600 Neq-L (o sea, 10 a 20 mg-dl) es muy baja en comparación de la cantidad de lípidos en forma total. Sin embargo, se trata de la fracción metabólicamente más activa con vida media de dos a tres minutos y capacidad de transporte hasta de 500 gramos cada 24 horas.

Lipoproteínas.- Las lipoproteínas se consideran como vehículo, - hasta cierto grado pasivo y poco específico, para el transporte intestinal de lípidos se trata de estructuras muy especializadas con tareas funcionales específicas, el sistema de lipoproteínas es más dinámico de lo que se creía, - ya que, por un lado, se intercambian partículas de sucesión rápida y por - - otro, la transición de una clase de partículas a otra es fluida.

DATOS HISTORICOS

A pesar de que la estructura del colesterol se descubrió en el siglo - XIX, por mucho tiempo nadie pensó en qué forma se transportaban en el - - plasma los lípidos hidrosolubles. Los primeros intentos para aislar las lipoproteínas se remontan a Macheboeuf (1926), quien obtuvo de suero de caballo las llamadas "cénaps lipoprotéiques", que corresponden a las HDL actuales.

Al rededor de 1950, el grupo de Cohn desarrolló un sistema para fraccionar con etanol las proteínas del plasma. De esta manera se pudo separar betalipoproteínas (LDL y VLDL) y alfalipoproteínas (HDL), caracterizadas parcialmente. Con este procedimiento se realizaron las primeras investigaciones sobre lipoproteínas y aterosclerosis.

El descubrimiento de Gofman y Lindgren (1949), es decir, la posibilidad de caracterizar determinadas familias de lipoproteínas por medio de la flotación secuencial en ultracentrífuga, abrió un nuevo campo inmenso de investigación. A estos trabajos se deben las denominaciones conocidas en la actualidad como lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), lipoproteínas de baja densidad (LDL) y lipoproteínas de alta densidad (HDL): Los quilomicrosomas se conocían años antes.

Otro paso muy importante, en especial para la clínica fue la elaboración de un procedimiento de electroforesis con capacidad suficiente para separar lipoproteínas. En 1962, Lees y Hatch lograron una separación satisfactoria utilizando papel como vehículo. Ello fue la base para la clasificación de las hiperlipidemias que se aplica hasta la fecha, según lo sugirieron en 1963 Fredrickson y Lees. En los últimos 15 años, el agar se ha impuesto como medio de separación muy generalizado y por lo visto óptimo.

A partir de la década de los 60, Burstein introdujo un sistema completamente distinto para separar lipoproteínas por medio de polianiones (Heparina sulfato de dextrano, etc.) y se puede aplicar tanto para fines diagnósticos como la preparación. En los últimos años, este principio, sobre todo para la determinación de HDL con fines diagnósticos, sirvió para difundirse en gran escala.

Estructura general de las lipoproteínas.

Se trata de una mezcla de lípidos y determinadas proteínas (apoproteínas), ligado de manera compleja, en donde las relaciones covalente juegan un papel insignificante. Los componentes apolares (triglicéridos y ésteres -

de colesterol) constituyen más bien, de manera predominante, el núcleo de las diferentes partículas, en tanto que las proteínas y los fosfátidos más polares forman una envoltura cuyo grupo hidrófilo dirigidos hacia el exterior estabilizan las macromoléculas en ambientes acuosos.

Quilomicrones.

Estas partículas más grandes tienen un diámetro de 300 a 800 M. - (3000 a 8000 A). Ligeros aumentos producen turbidez visible por la gran dispersión de la luz. Desde la poca densidad de 0.96, quilomicrones, empiezan a flotar espontáneamente al dejarlos por un período largo en especial en frío. Los quilomicrones llevan una concentración muy alta de lípidos y proporcionalmente muy baja de proteínas 98% : 2%. Representan la forma de transporte de las grasas alimenticias recién absorbidas, por lo tanto, están constituidos por 85 a 90% de triglicéridos. Con los ácidos grasos de cadena más larga los triglicéridos de cadena corta o mediana son llevados a la circulación a través del sistema porta sin formar quilomicrones.

A parte de grasas neutras, los quilomicrones llevan 5% de colesterol (2/3 están esterificados) y 4% de fosfátidos. La pequeña cantidad de apoproteínas se distribuye en los componentes A, B-48 y C. Por la pequeña participación de las proteínas en relación a la masa total, las partículas aparecen en forma neutra en la electroforesis (papel agar), o sea, quedan en el lugar de aplicación.

VLDL (Lipoproteína de muy baja densidad, lipoproteínas prebeta)

El tamaño de esta macromolécula es de 50 a 80 M., por ello dispersan también con la luz; es decir, el suero con ligero aumento (de triglicéridos a partir de unos 300 mg/dl) es opalescente y turbio con altas concentraciones (lipémico). No se separan espontáneamente y su peso específico es un poco menor que el del plasma, casi 1.006 g/ml.

La porción de triglicéridos es casi de 50%, la de colesterol 20% y la de proteínas 10%, el resto está constituido por fosfátidos. La porción proteínica contiene todas las apolipoproteínas, dominando la Apo C. Para la biotransformación posterior de las VLDL es importante el contenido de Apo B-100 y no el de B-48, como en los quilomicrones.

Las VLDL se sintetizan y secretan en el hígado y su tiempo de permanencia en la circulación es de pocas horas. Los triglicéridos en ayunas provienen en la mayor parte de las VLDL, de manera que en la práctica se usa este valor para determinar la concentración de VLDL. En estado posprandial también se encuentran en el suero quilorremanentes e IDL.

LDL (Lipoproteínas de baja densidad, lipoproteínas beta)

Las moléculas elipsoidales tienen un diámetro máximo de 30 micras aproximadamente y su peso molecular es unos dos millones. Las lipoproteínas beta forman auténticas soluciones coloidales, el suero queda claro aún con muy altas concentraciones. La densidad se encuentra entre 1.019 y 1.063. En la electroforesis se presentan como una delgada banda B.

En la electrófóresis se presentan como una delgada banda B.

Las LDL son el vehículo principal del colesterol, su proporción es - de aproximadamente 50%. Una gran parte de los ácidos grasos relacionados con ésteres del colesterol es ácido linoleico. La porción fosfatido llega a - 20%, hay menos de 10% de triglicéridos y una cuarta parte de las moléculas se compone de proteína. Casi 95% de las apolipoproteínas son proteínas B, además existe discretas cantidades de C y E.

Las partículas LDL son, en primer lugar, productos de la degradación de las VLDL. La apoproteína B-100 proviene de las células hepáticas; se supone que las células de la mucosa de intestino delgado sólo forman la - B-48. La función principal de las lipoproteínas beta es transportar colesterol y, ante todo, proveer a las células periféricas de ésteres. Su tiempo - de permanencia en sangre es largo; su vida media es de 30 a 40 horas.

HDL (Lipoproteínas de alta densidad, lipoproteínas alfa)

Estos complejos, los más pequeños, de lípidos y proteínas tienen una magnitud (esférica) de M, aproximadamente. Su peso específico es de 1.063 a 1.21 g/ml. Por lo que en la ultracentrífuga flotan apenas con una alta densidad del medio. En su aspecto fisicoquímico y sin duda, también funcional, las HDL representan una clase heterogénea; se diferencian cuando menos dos subgrupos HDL -2 y HDL -3. En la electrófóresis migran con las alfa globulinas.

Las partículas de HDL consisten en una mitad de proteínas y la otra - de lípidos. Entre éstos predominan los fosfatidos con casi 30%, el contenido de colesterol es de 20% y se encuentran huellas de triglicéridos.

Entre las apoproteínas predominan A-I, seguida de A-II, y en menores cantidades C, D y E.

Epidemiología. Mortalidad decreciente.

La enfermedad coronaria, sigue siendo la causa principal de muerte en los Estados Unidos de Norteamérica, a pesar de la disminución observada en los últimos años. Cada año, en 5.4 millones de individuos se diagnostica una enfermedad coronaria, y se atribuyen más de 550,000 muertes a - - aterosclerosis coronaria. Una proporción importante de estas muertes ocurre en pacientes más jóvenes. El National Center for Health Statistics de - Estados Unidos, estima que existen más de cinco millones de sobrevivientes de infartos miocárdicos, la mitad de los cuales presentan limitaciones físicas a causa de su enfermedad.

La encuesta Haynes confirmó una disminución en los valores de colesterol sérico y ha habido una mejora en cuanto al diagnóstico y tratamiento - de la hipertensión arterial. También ha disminuido el hábito de fumar por parte de varones de edad mediana, y existe un incremento notable en la actividad física en horas libres.

Los hábitos alimentarios han cambiado de manera importante: Ha disminuido el consumo de grasas saturadas, de ciertas carnes rojas (en particular carne de res), huevo y mantequilla, así como crema; con un incremento en el consumo de grasas poliinsaturadas, verduras y leche con bajo contenido en grasa.

El control de la hipertensión arterial ha mejorado continuamente en los últimos dos decenios. La proporción de personas de ambos sexos y de todos los grupos raciales cuya hipertensión se trata y controla ha ido en aumento.

NOTA: ESTE NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

MATERIAL Y METODO

El estudio realizado para la valoración de la eficacia de la pravastatina en la hiperlipidemia IIa, se realizó en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos" en un grupo de 30 pacientes - con diagnóstico de hipercolesterolemia a los que se les realizaron determinaciones de colesterol total, Triglicéridos colesterol HDL, así como cálculo - de colesterol LDL, pruebas de función hepática, determinación de DHL, TGO, TGP, CPK, bilirrubinas totales, directa e indirecta, tiempos de coagulación, química sanguínea, glucosa, urea, creatinina, biometría hemática, teleradiografía de tórax, electrocardiograma, se les administró pravastatina 20 mg. dosis nocturna, se les tomó control del perfil de lípidos a las 4-8 semanas - de haber iniciado el tratamiento, así como controles de la química sanguínea y pruebas de función hepática, se registraron enfermedades asociadas consideradas como factor de riesgo cardiovascular, como son el tabaquismo, la hipertensión, sedentarismo, diabetes mellitus, se registraron los efectos indeseables de la pravastatina y a todos los pacientes se les dió dieta baja en grasas saturadas y rica en fibra soluble así como recomendaciones de ejercicio aeróbico diario cuando menos 30 minutos.

Se analiza la respuesta al tratamiento con la determinación de la T - de student y se presentan resultados, gráficas y tablas.

RESULTADO.

De los 30 pacientes seleccionados para el estudio, 17 no reunieron los requisitos y fueron excluidos y se les dió tratamiento a 13 pacientes, de los cuales 9 son hombres y 4 mujeres (gráfica 1). El promedio de edad fue de 56 años con un rango de 35-70 años, 3 pacientes con antecedentes de tabaquismo en forma intensa, 8 pacientes con antecedentes de sedentarismo, todos presentaron antecedentes de ingesta de grasas saturadas en forma importante, 10 pacientes presentaron antecedentes de hipertensión arterial, 6 pacientes ya habían presentado Infarto agudo al miocardio (gráfica 2). El nivel de colesterol promedio antes de iniciar el tratamiento fue de 248 mg/dl, de triglicéridos 307 mg-dl, de colesterol HDL 29.4, LDL 165, sin ninguna alteración en las pruebas de función hepática, se realizaron determinaciones de colesterol a las 4 y 8 semanas de iniciado el tratamiento encontrando disminución de los niveles de colesterol 213 mg/dl, de triglicéridos - - 206 mg/dl, de colesterol HDL 33 mg/dl, de LDL 134 mg/dl (gráfica 3) y en las pruebas de función hepática no se encontraron modificaciones en relación a las tomadas antes de iniciar el tratamiento con pravastatina. Observándose diferencia significativa del colesterol, triglicéridos, colesterol - LDL antes y después del tratamiento ($p < 0.05$). Se observó aumento de colesterol HDL aunque no fue estadísticamente significativa, no se observaron efectos colaterales secundarios todos los pacientes toleraron y continúan con el tratamiento.

DISCUSION.

Dada la alta incidencia de hipercolesterolemia que encontramos en nuestra población, así como la presencia de cardiopatía aterosclerosa por esta patología. El presente estudio se realiza para valorar un hipolipemiante que ofrezca menor riesgo, así como mínimos efectos indeseables, con tratamiento a largo plazo se valoró la pravastatina hipolipemiante, dentro del cuadro básico clave 657, durante las primeras 4-8 semanas, no se encontraron efectos indeseables clínicos, ni alteración en las pruebas de función hepática, se encontró disminución del colesterol, triglicéridos, LDL, y un aumento no significativo de los niveles de colesterol HDL, encontrando que la población se encuentra dentro de la etapa productiva, lo cual, coincide con lo observado en la literatura, así como al cambio de los niveles de colesterol, triglicéridos, colesterol HDL (4).

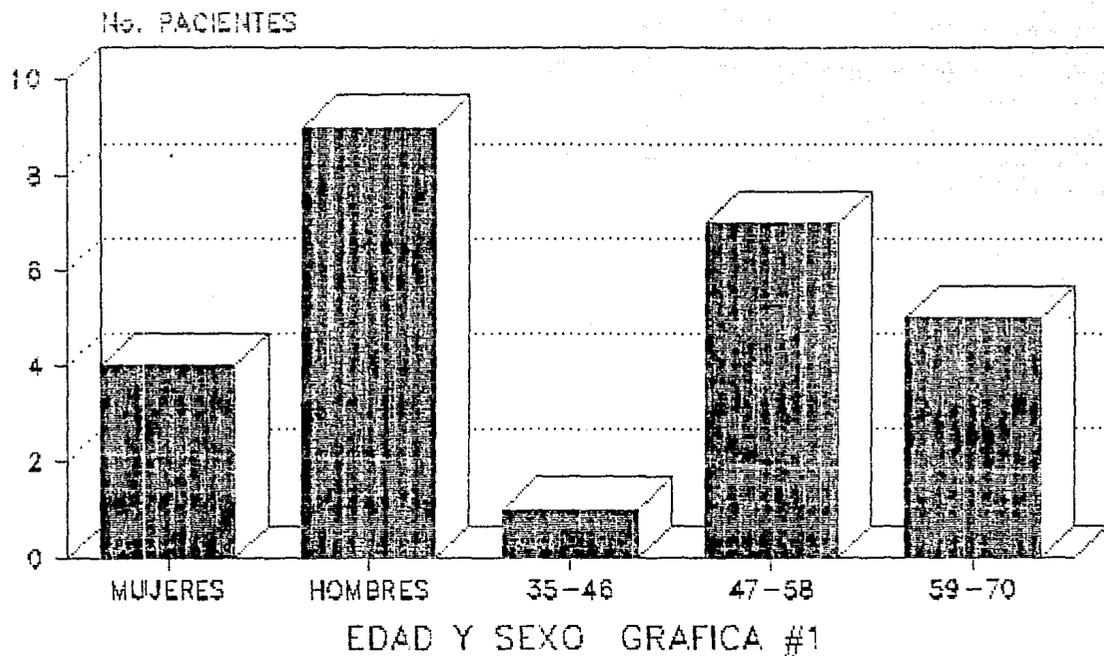
El aumento de colesterol HDL coincide con la respuesta y aunque se ha visto que en el estudio a largo plazo si hay incremento del colesterol -- HDL, así como estadísticamente significativo (1). Lo cual pudiera presentarse en nuestro estudio.

Aunque no se aprecia aumento de los niveles de la TGP CPK, como se ha reportado en otras series. No hubo necesidad de retirar el medicamento así como tampoco se incrementó la dosis o dar tratamiento mixto con otro hipolipemiante.

CONCLUSIONES.

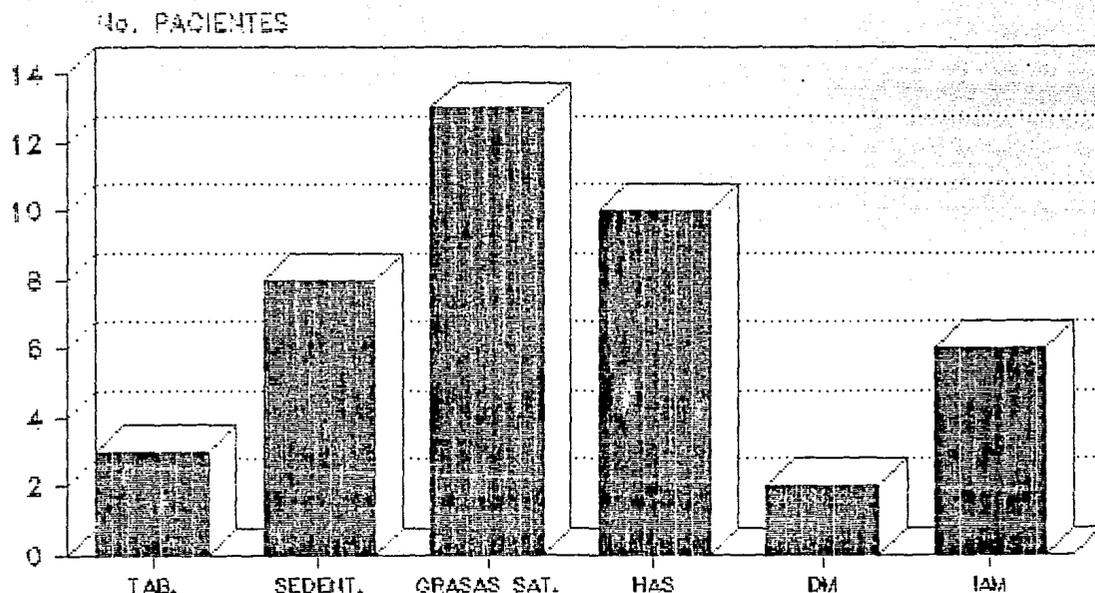
- 1.- La pravastatina disminuyó significativamente los niveles de colesterol, triglicéridos, colesterol LDL.
- 2.- Aumento no significativo de colesterol HDL a corto plazo.
- 3.- Hasta la octava semana de tratamiento no se observaron efectos indeseables.
- 4.- Se hace necesario un estudio a largo plazo para observar si disminuye la morbimortalidad de la cardiopatía aterosclerosa, así como la regresión de la placa ateromatosa reportada en algunos estudios, así como la observación a largo plazo de efectos no deseados.

PROMEDIO DE EDAD Y SEXO DE LOS PACIENTES ESTUDIADOS



FUENTE: HRLALIM

ENFERMEDADES DE RIESGO CARDIOVASCULAR



ENFERMEDADES GRAFICA #2

FUENTE: HRLALM

NIVELES DE COLESTEROL ANTES Y DESPUES DEL TRATAMIENTO

INICIAL	COL 248	TGS 387	C-HDL 29.4	C-LDL 165
FINAL	213	286	33	141

(P < 0.05)

(P < 0.05)

DIFERENCIA
ESTADISTICA
NO SIGNIFICATIVA

(P < 0.05)

FUENTE: SERVICIO DE MEDICINA INTERNA
H.R.L.A.L.M.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Escape Phenomeno occurs by lowering cholesterol with a hydroxymethylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitor in patients with familial hypercholesterolemia.
Atherosclerosis. 1988 Jun. 71(2-3); P 257-60
- 2.- Effects of CS-514 on plasma lipids and lipoprotein composition in hypercholesterolemic subjets.
Atheroesclerosis 1988 Jun. 71(2-3) P 95-101
- 3.- Long-term treatment of Hupercholesterolemic non-insulin dependent diabetics with pravastatin (CS-514)
Atherosclerosis. 1989 Jan. 75(1) P 67-72
- 4.- Pravastatin therapy in primary moderate hypercholesterolaemia changes in metabolism of apolipoprotein B-Containing lipoproteins.
J-Inter-Med 1990. Feb. 227(2) P 81-94
- 5.- Effectivenees of pravastatin and Benzafibrate en Primary Hypercholesterolemia.
Dtsch-med-Wochenschr. 1991 Jan. 4;116 (1) P 7-12
- 6.- Pravastatin vs. gemfibrozil in the treatment of Primary Hypercholesterolemia the Italian Multicenter pravastatin study I.
Arch-Med-Intern. 1991 Jan. 151(1) P 146-52
- 7.- Amelioration of proteinuria with pravastatin in Hypercholesterolemic patients with diabetes mellitus.
Jpn-J-Med. 1990 Mar-Apr. 29 (2) P 156-63
- 8.- Apolipoprotein (a) and ischaemic heart disease in familial Hupercholesterolaemia (see comments)
Lancet. 1990 Jun 9:335(8702) P 1361-63

- 9.- Treatment of familial hypercholesterolaemia; a controlled trial of the effects, of pravastatin or cholestyramine therapy on lipoprotein and apolipoprotein levels (see comments).
J-Inter-Med. 1990 Sep. 228 (3) P 241-7
- 10.- Effect of pravastatin, and HMG-CoA reductase inhibitor, and cholestyramine, a bile acid sequestrant, on lipoprotein particles defined by their apolipoprotein composition.
Metabolism. 1990 Mar. 39 (3) P 269-73.
- 11.- Effects of pravastatin on biliary lipid composition and bile acid synthesis in familial hypercholesterolaemia.
Gut. 1990 Mar. 31 (3) P 348-50
- 12.- Apolipoproteins A; and ischaemic heart disease in familial hypercholesterolaemia.
Lancet. 1990 Jun. 9 335 (8702) P 1360-3
- 13.- HMG-CoA reductase inhibitors as lipid-lowering agents; five years experience, with lovastatin, and appraisal of simvastatin and pravastatin.
Q-J-Med. 1990 Feb. 74 (274) P 165-75
- 14.- The effect of pravastatin in relation to low density lipoprotein receptor activity.
Curr-Med-Res Opin. 1990 12(2) P 100-7
- 15.- Pharmacokinetics and pharmacodynamics of pravastatin and with cholestyramine in hypercholesterolemia.
Clin-Pharmacol Ther. 1990 Aug. 48(2) P 201-7