

35
205

11227



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

Facultad de Medicina
División de Estudios de Postgrado
Curso de Especialización en Medicina Interna
Hospital de Especialidades del Centro
Médico Nacional La Raza
Instituto Mexicano del Seguro Social

EXPERIENCIA CLINICA DE PRAVASTATINA
EN EL CMNNo.

T E S I S
Para obtener el Grado de Especialista en
M E D I C I N A I N T E R N A
p r e s e n t a
DR. ALEJANDRO MURRIETA GONZALEZ



IMSS

Profesor Titular de Curso:
DR. ALBERTO FRATI MUNARI

1993

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



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.

R E S U M E N

Este estudio se llevó a cabo en el servicio de consulta externa del C.M.N.No. Evaluó la eficacia y el perfil de seguridad de Pravastatina en pacientes mexicanos con hipercolesterolemia primaria .

El estudio fue prospectivo, longitudinal, abierto y autocontrolado; con una duración de 11 semanas divididas en dos fases: la primera de lavado (2 semanas) y una segunda de tratamiento activo (9 semanas) en el cual se utilizaron dosis de 10 mg de Pravastatina, administrados una vez al día.

Se estudiaron 27 pacientes de ambos sexos, entre 18 y 70 años de edad, con un promedio de 55 años. El 63 % de los pacientes no había recibido tratamiento previo.

Después de la administración de Pravastatina se observaron reducciones altamente significativas ($p < 0.001$) en los niveles plasmáticos de colesterol total (de 283.33 a 190.57), ($p < 0.05$) de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) (de 177.25 a 99.50); y disminuciones significativas ($p < 0.001$) en los triglicéridos plasmáticos (de 224.00 a 151.76), además se presentaron incrementos en la concentración de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) (de 50.00 a 53.75) aunque no estadísticamente significativas.

No se reportaron efectos adversos.

En este estudio se consideraron para el análisis solo a los pacientes de Ciudad Obregón, sin embargo, esta muestra es parte de un estudio multicéntrico que se realizó en todo el país y los resultados locales, son similares a los reportados a nivel nacional.

Se puede concluir, de acuerdo a los resultados obtenidos, que Pravastatina es un medicamento eficaz y seguro en el tratamiento de la hipercolesterolemia primaria.

INTRODUCCION.

Por su elevada incidencia la enfermedad coronaria es una de las patologías que de manera preponderante ocupa la atención de los profesionales de la salud en todo el mundo. En nuestro país, las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de mortalidad⁽¹⁾.

En la actualidad son bien conocidas las relaciones que existen entre el riesgo de padecer enfermedad coronaria y las concentraciones elevadas del colesterol plasmático y del colesterol de las lipoproteínas LDL⁽²⁻⁵⁾. Por el contrario, las concentraciones elevadas de lipoproteínas HDL se han asociado con una disminución del riesgo de padecer esta enfermedad^(6,7).

El Programa Nacional de Educación del Colesterol en Estados Unidos de Norteamérica⁽⁸⁾ al igual que el Europeo⁽⁹⁾ y la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología⁽¹⁰⁾ han establecido que cifras de colesterol plasmático por arriba de 200 mg/dl deben ser consideradas como indeseables; de 200 a 239 mg/dl en límites altos y arriba de 240 mg/dl todos los individuos se consideran hipercolesterolémicos. Puntualizando que, cuando la persona presenta dos a más factores de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial, diabetes mellitus, obesidad, etc.) el colesterol plasmático no debe ser mayor de 200 mg/dl.

El manejo inicial de estos pacientes es la dieta, la cual tiene como finalidad, además de disminuir los niveles plasmáticos de colesterol, modificar a largo plazo los hábitos alimenticios de los pacientes. Sin embargo, no todos los enfermos consiguen reducir el colesterol plasmático a niveles óptimos y es frecuente que ante la falla de la dieta necesiten tratamiento con medicamentos hipocolesterolemiantes.

El descubrimiento y desarrollo de una nueva clase de agentes hipocolesterolemiantes, los inhibidores de la reductasa de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA), brindó una nueva posibilidad para el tratamiento de los pacientes con hipercolesterolemia para, de esta forma, tratar de prevenir el desarrollo de la cardiopatía isquémica.

Pravastatina es un nuevo inhibidor de la reductasa de la HMG-CoA^(11,12). En el momento actual, más de un millón de pacientes lo utilizan en todo el mundo. En México^(13,14,15), la experiencia con el medicamento se ha incrementado sustancialmente, y empiezan a concluirse estudios que evalúan el perfil de eficacia y seguridad de Pravastatina en dosis de 10 y 20 mg.

Pravastatina actúa fundamentalmente a nivel hepático, el principal sitio de síntesis de colesterol en el organismo no solo disminuye eficazmente los niveles plasmáticos de colesterol total, sino también de las lipoproteínas de LDL que son las que con mayor frecuencia se han asociado al proceso acelerado de aterosclerosis. Además incrementa las lipoproteínas HDL y produce una marcada reducción de los niveles séricos de triglicéridos(16,17).

Pravastatina es el único compuesto hidrofílico(18) en esta clase de medicamentos, lo que le confiere una mínima penetración en otros órganos diferentes al hígado(19), esta característica contribuye al excelente perfil de seguridad que tiene el medicamento para el paciente con hipercolesterolemia(12), a diferencia de otros hipolipemiantes que son mal tolerados por los pacientes.

OBJETIVO.

El presente trabajo evaluó la respuesta de pacientes con hipercolesterolemia primaria al tratamiento con Pravastatina. Su objetivo fue demostrar la eficacia y seguridad de Pravastatina a dosis de 10 mg una vez al día en una muestra de población mexicana.

MATERIAL Y METODOS.

Se realizó un estudio prospectivo, longitudinal, abierto y autocontrolado. Se incluyeron a pacientes con edades entre 18 y 70 años, de ambos sexos y con cifras de colesterol iguales o superiores a 240 mg/dl.

Se excluyeron mujeres embarazadas o en período de lactancia, así como pacientes con enfermedades renales, hepáticas o con alcoholismo crónico, hipotiroidismo, antecedentes de infarto al miocardio con menos de 6 meses de evolución o aquellos que estuvieran bajo medicación inmunosupresora.

El estudio se dividió en dos fases:

Fase I: 6

Período de lavado con duración de 2 semanas, en la cual se suspendieron todos los medicamentos que disminuyeran los lípidos plasmáticos, manejándose al paciente solo con medidas dietéticas.

Fase II: 6

Período de tratamiento activo con duración de 9 semanas, en el cual se incluyeron a todos los pacientes si continuaban con cifras elevadas de colesterol (≥ 240 mg/dl). Iniciaban la fase de tratamiento con dosis de 10 mg de Pravastatina una vez al día; 5 semanas después, si los pacientes persistían con cifras a ≥ 240 mg/dl, el médico tenía la opción de incrementar la dosis del medicamento a 20 mg/día en una sola dosis por las 4 semanas restantes.

Las visitas para la evaluación de los pacientes se efectuaron en las semanas -2, 0, 5, y 9. En todas las visitas se registraban los signos vitales y se realizaba una exploración física completa.

Para medir la respuesta al tratamiento con Pravastatina se realizaron en las semanas -2, 4 y 8 los siguientes exámenes de laboratorio: colesterol total, colesterol de lipoproteínas de alta densidad y triglicéridos plasmáticos. La concentración plasmática de LDL fue estimada usando la fórmula de Friedewald⁽¹⁰⁾. Para evaluar la tolerancia a la Pravastatina en las visitas 5 y 9 se registraron los efectos adversos que se consideraban atribuibles al medicamento.

Para monitorizar la seguridad del medicamento se harían determinaciones periódicas de transaminasas glutámico-oxalacética (TGO) y pirúvica (TGP), así como de creatinofosfocinasa (CPK) considerándose elevación en estas enzimas cuando su valor se incrementaba 3 veces al rango normal de acuerdo a los criterios utilizados a nivel internacional.

En esta muestra no se realizó ninguna determinación de CPK en los pacientes estudiados.

En el análisis estadístico, se utilizó la prueba de t de Student para determinar la significancia estadística de las diferencias de las mediciones a un nivel de confianza del 95 %.

RESULTADOS.

De 57 pacientes incluidos al inicio del estudio, solo 27 pacientes reunieron los criterios de inclusión y se consideraron como tamaño definitivo de la misma.

• Características demográficas.

La TABLA I muestra las características demográficas de los pacientes.

* Factores de riesgo.

En esta muestra, 48% de los pacientes tuvieron uno o más factores de riesgo cardiovascular asociado a la hipercolesterolemia (TABLA 2). En el interrogatorio dirigido, el 74% se sabía portador de hipercolesterolemia.

* Lípidos séricos

Para evaluar el efecto de Pravastatina sobre los lípidos plasmáticos, se consideraron los pacientes que además de completar las 9 semanas de tratamiento tenían registradas las 3 cifras de colesterol en las respectivas visitas, completando este criterio 21 pacientes.

Las HDL plasmáticas fueron medidas en tres intervalos únicamente en 4 pacientes y los datos de los triglicéridos plasmáticos fueron obtenidos en 17 de ellos. Los datos para estimar la concentración de LDL estuvieron disponibles en 4 pacientes (TABLA 3).

La TABLA 3 muestra los niveles de lípidos plasmáticos antes y al final del tratamiento con Pravastatina, en el colesterol total, las lipoproteínas LDL y los triglicéridos, evidenciando una disminución estadísticamente significativa.

El porcentaje de disminución del colesterol plasmático total en las semanas 5 y 9 después del tratamiento fue de -27.01% y -32.74% respectivamente (FIGURA 1); las lipoproteínas LDL disminuyeron en -28.91% y -43.86% (FIGURA 2), los triglicéridos -25.42% y -32.25% (FIGURA 3). Las lipoproteínas HDL incrementaron 5.50 y 7.50% (FIGURA 4).

* Tolerancia.

En este estudio ninguno de los sujetos reportó síntoma alguno adjudicable a la administración del medicamento.

En 6 pacientes se realizó la determinación TGP y TGO. No se observó alteración del perfil enzimático en ninguno de los pacientes.

TABLA 1.**CARACTERISTICAS DEMOGRAFICAS DE LOS PACIENTES TRATADOS
CON PRAVASTATINA, EN LA CIUDAD DE OBREGON.**

Sexo	N	%
Masculino	15	55.56
Femenino	12	44.44
Total	27	100.00
Edad (años)		
18-20	0	0.00
21-30	2	7.41
31-40	1	3.70
41-50	5	18.52
51-60	8	29.63
61-70	11	40.74
Total	27	100.00
Indice de Masa Corporal		
<25	6	22.22
>=25	12	44.44
D.N.D.*	9	33.33
Total	27	100.00

* D.N.D. = Datos no Disponibles

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

TABLA 2.**FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN LOS PACIENTES TRATADOS
CON PRAVASTATINA, EN LA CIUDAD DE OBREGON.**

Tabaquismo	N	%
Si	5	18.52
No	20	74.07
D.N.D.*	2	7.41
Total	27	100.00
Obesidad		
Si	12	44.44
No	13	48.15
D.N.D.*	2	7.41
Total	27	100.00
Diabetes Mellitus		
Si	5	18.52
No	20	74.07
D.N.D.*	2	7.41
Total	27	100.00
Hipertensión Arterial		
Si	13	48.15
No	13	48.15
D.N.D.*	1	3.70
Total	27	100.00
Enfermedad Coronaria		
Si	5	18.52
No	20	74.07
D.N.D.*	2	7.41
Total	27	100.00

* D.N.D. = Datos no Disponibles

TABLA 3.

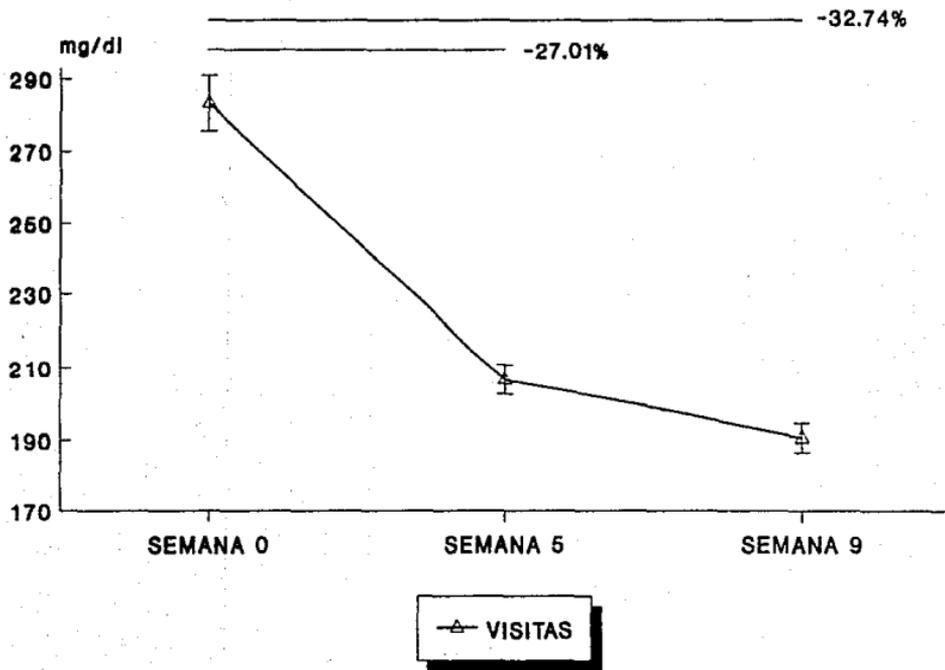
NIVELES DE LIPIDOS PLASMATICOS EN PACIENTES CON HIPERCOLESTEROLEMIA TRATADOS CON PRAVASTATINA, EN LA CIUDAD DE OBREGON.

Fracción de Lípidos	n	Promedios \pm Error Standard (mg/dl).		
		Basal*	Pravastatina 9 semanas	p**
Colesterol Total	21	283.33 \pm 7.81	190.57 \pm 3.91	<0.001
Colesterol LDL	4	177.25 \pm 11.04	99.50 \pm 7.42	<0.05
Triglicéridos	17	224.00 \pm 21.14	151.76 \pm 7.84	<0.001
Colesterol HDL	4	50.00 \pm 6.77	53.75 \pm 8.23	n.s.

* Después de dos semanas de dieta

** En comparación con el nivel basal

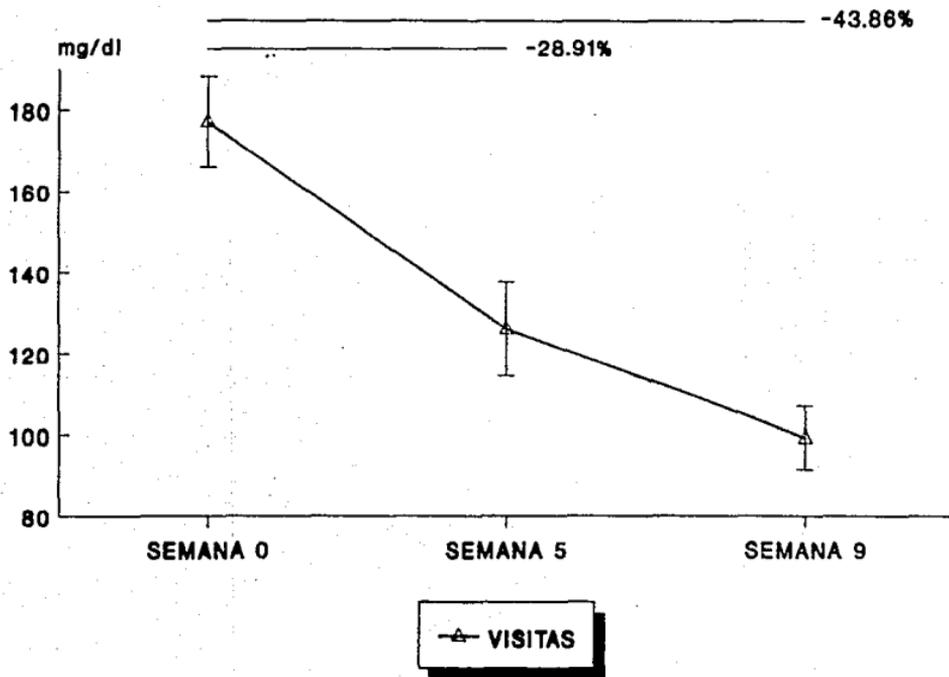
PRAVASTATINA EN HIPERCOLESTEROLEMIA CD. OBREGON COLESTEROL TOTAL



n = 21

Figura 1.

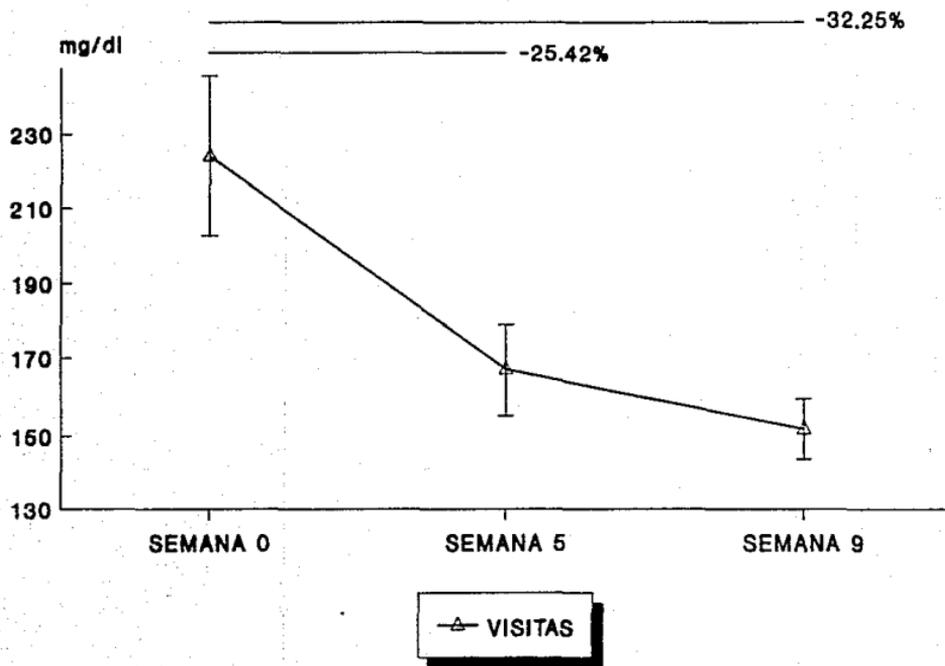
PRAVASTATINA EN HIPERCOLESTEROLEMIA CD. OBREGON LIPOPROTEINAS LDL



n = 4

Figura 2.

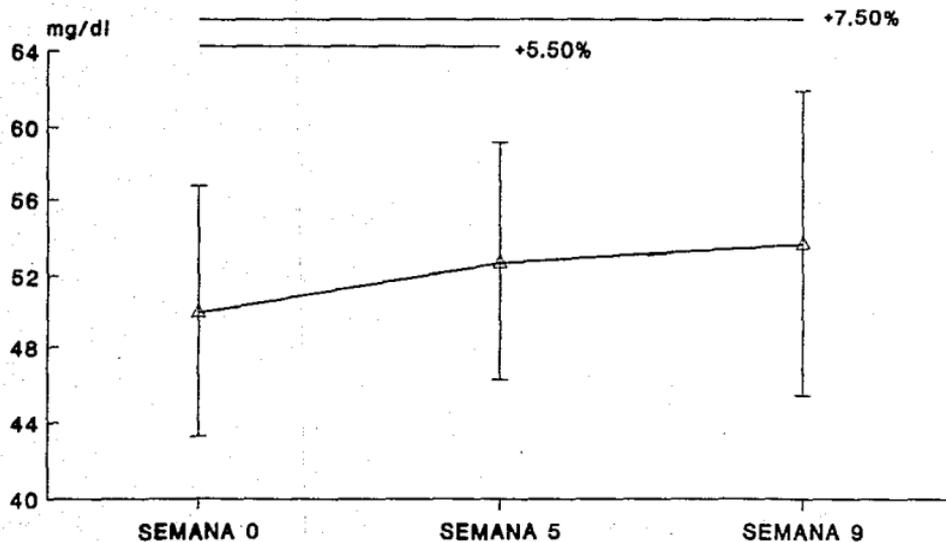
PRAVASTATINA EN HIPERCOLESTEROLEMIA CD. OBREGON TRIGLICERIDOS



n = 17

Figura 3.

PRAVASTATINA EN HIPERCOLESTEROLEMIA CD. OBREGON LIPOPROTEINAS HDL



—△— VISITAS

n = 4

Figura 4.

CONCLUSIONES.

En este estudio, la Pravastatina a dosis de 10 mg/día demostró ser efectivo en el tratamiento de los pacientes con hipercolesterolemia primaria al disminuir significativamente las concentraciones plasmáticas del colesterol total y de las lipoproteínas LDL que son las fracciones lipídicas asociadas al incremento del riesgo coronario.

Debe señalarse el hecho de que un 48% de los pacientes reportó uno o más factores de riesgo cardiovascular asociado a la hipercolesterolemia, lo cual hace que estos pacientes sean de alto riesgo para el desarrollo de cardiopatía isquémica y en quienes la vigilancia y tratamiento de cada uno de estos factores es imprescindible.

Las concentraciones de los triglicéridos plasmáticos también disminuyeron en forma significativa; las lipoproteínas HDL aumentaron, aunque no en forma estadísticamente significativa, esto puede deberse al tamaño de la muestra y al pequeño número de pacientes en los cuales se pudieron realizar determinaciones, observándose una diferencia en relación al estudio multicéntrico nacional⁽¹³⁾, en el cual las concentraciones de HDL sí fueron estadísticamente significativas.

Por otra parte, debe destacarse que las reacciones adversas reportadas en este estudio fueron nulas. Esto concuerda con los ensayos clínicos controlados^(16,17) realizados a nivel mundial donde se ha reportado una tasa muy baja de efectos adversos.

Aunque la determinación de las enzimas no se realizaron en el 100% de los pacientes, no se presentó alteración de los valores en ningún caso, avalando el alto perfil de seguridad del medicamento.

En base a lo anterior, podemos concluir que el uso de Pravastatina en la Ciudad de Obregón es muy seguro y eficaz en el tratamiento de sujetos con hipercolesterolemia primaria.

REFERENCIAS

- 1.- Sistema Nacional de Salud. Información para la Elaboración del Diagnóstico de Salud en México 1988. La Mortalidad y Algunos Factores Condicionantes. Boletín Mensual de Epidemiología 1990;5:70-74.
- 2.- Zorrilla, E. y col.: Niveles Plasmáticos de Colesterol en la Población Mexicana. Rev Med Hosp Gral Mex. Número especial:68,1991.
- 3.- Anderson, K.M. y col.: Cholesterol and Mortality: 30 years of follow-up from The Framingham Study. JAMA 257:2176,1987.
- 4.- Keys, A. y col.: Probability of middle aged men developing coronary heart disease in five years. Circulation 45:815,1972.
- 5.- Castelli, W.P. y col.: Coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels: The Framingham Study. JAMA 256:2835,1986.
- 6.- Gordon, T. y col.: High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease: The Framingham Study. Am J Med 62:707,1977.
- 7.- Stamler, J. y col.: Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? JAMA 256:2823,1986.
- 8.- The expert panel: Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Arch Int Med 148:36,1988.
- 9.- Study Group, European Atherosclerosis Society. The recognition and management of hyperlipidaemia in adults: A policy statement of the European Atherosclerosis Society. Eur Heart J 1988;9:571-600.
- 10.- Posadas C. y col.: Diagnóstico y Tratamiento de las Hiperlipidemias en México. Recomendaciones de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, AC Rev Mex de Cardiología. Asociación Nacional de Cardiólogos del IMSS 1991;2:97-105.
- 11.- Tsujita, Y. y col.: CS-514 a competitive inhibitor of 3-hydroxi-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase: tissue selective inhibitor of sterol synthesis and hypolipidemic effect on various animal species. Biochem Biophys Act. 877:50,1986.

- 12.- Catalano, P.M. y col.: Clinical security of pravastatin In: La Rosa, J.C. (Ed): New advances in the control of lipid metabolism, focus on pravastatin. Royal Society of Medicine Symposium series No. 162, London, 1969.
- 13.- Llamas G. y col.: Tratamiento de la Hipercolesterolemia con Pravastatina en la Práctica Clínica en Pacientes Mexicanos. Grupo de Estudio para el tratamiento de la Hipercolesterolemia. Cur Ther Res. 1992;51;2:213-23.
- 14.- Lerdo de Tejada A. y col.: Efecto de Pravastatina sobre los Lípidos y Lipoproteínas Séricas en Pacientes con Hiperlipidemia. Clínica de Lípidos del Hospital de Cardiología "Luis Méndez" CMN Siglo XXI. Rev Med IMSS 1991;3:147-49.
- 15.- Aldrete J.: Eficacia de Pravastatina como Agente Hipolipemiante y Cardioprotector. Abstracts of Inter American Congress of Cardiology.
- 16.- Jones PH. y col.: Once daily Pravastatin in patients with Primary Hypercholesterolemia: A dose-response Study. Clin Cardiol 1991;14:146-51.
- 17.- Hunninghake D. y col.: Efficacy and safety of Pravastatin in patients with primary hypercholesterolemia. Atherosclerosis 1990;85:81-89.
- 18.- Gotto AM: Drug Development report Pravastatin: A Hydrophilic Inhibitor of Cholesterol Synthesis. J. Drug Dev 3(3): 155-161.
- 19.- Reihner E. y col.: Influence of Pravastatin, a Specific Inhibitor of HMG-CoA Reductase, on Hepatic Metabolism of Cholesterol. N Engl J Med 1990;323:224-8.