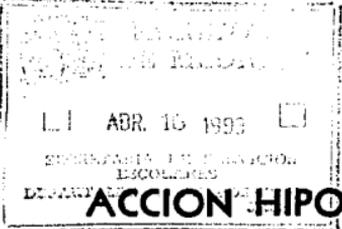


11221
2
20



Universidad Nacional Autónoma de México

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL DE CARDIOLOGIA
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
I. M. S. S.



ACCION HIPOLIPEMIANTE DE PRAVASTATINA A DOSIS BAJAS

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALIZACION EN:
PATOLOGIA CLINICA
P R E S E N T A:
DRA. ANTONIA LORENA MENDOZA VALDEZ



IMSS

Asesor de la Tesis:
DR. ANGEL LERDO DE TEJADA HAY

TESIS CON FALLA DE ORIGEN



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.

CONTENIDO

	PAGINAS
Objetivo	1
Resumen	2
Introducción	3
Planteamiento del Problema	5
Hipotesis	6
Identificación de Variables	7
Diseño de Estudio	8
Material y Metodo	9
Criterios de Inclusión	11
Criterios de No Inclusión	12
Criterios de Exclusión	13
Análisis Estadístico	14
Consideraciones Eticas	15
Resultados	16
Discución	18
Conclusiones	19
Bibliografía	20

OBJETIVO

Conocer la acción hipolipemiante de pravastatina a la dosis de 10 mg/día.

RESUMEN

Se estudiaron 38 sujetos hiperlipidémicos (tipo IIB). Durante dos meses se les administró dieta baja en colesterol (300 mg/día), con relación ácidos grasos poliinsaturados/saturados 2:1. Después de ese lapso y sin dejar la dieta, se les administró pravastatina a la dosis de 10 mg/día, en una sola toma por la noche, durante dos meses más. Inmediatamente antes del tratamiento y a los 30 y 60 días después de iniciada la administración del medicamento se tomaron muestras de sangre después de un ayuno de 12 horas. Se determinó colesterol total (CT), colesterol de lipoproteínas de baja densidad (CLBD), colesterol de lipoproteínas de alta densidad (CLAD) y triglicéridos (TG). El CT fué, antes del tratamiento, 277 ± 3 mg/dl ($\bar{x} \pm EE$), a los 30 días 228 ± 9 mg/dl, lo que corresponde a un descenso de 18% ($p < 0.05$) y a los 60 días fué de 205 ± 8 mg/dl (-26%; $p < 0.01$). A los mismos tiempos el CLBD tuvo un valor de 205 ± 7 mg/dl, 155 ± 8 mg/dl (-24%; $p < 0.05$) y 133 ± 7 mg/dl (-35%; $p < 0.01$). El CLAD fué de 40 ± 4 mg/dl, 42 ± 3 mg/dl (+5%; $p = NS$) y 44 ± 2 mg/dl (+10%; $p < 0.05$). Los TG fueron de 264 ± 7 mg/dl, 220 ± 7 mg/dl (-17%; $p < 0.05$) y 201 ± 6 mg/dl (-24%; $p < 0.02$).

INTRODUCCION

Existen múltiples evidencias epidemiológicas, clínicas y experimentales de que el aumento del nivel de colesterol sérico se asocia con una mayor incidencia de cardiopatía aterosclerosa (1-5). También se conoce que el descenso del colesterol total (CT) y del colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (CLBD) reduce la frecuencia con que aparece esta patología (6-8). Una disminución del 10 por ciento en el colesterol sérico se acompaña de un decremento de 20 a 30 por ciento en la incidencia de cardiopatía isquémica (9). También se ha observado que existe una relación inversa entre el colesterol de las lipoproteínas de alta densidad y el riesgo coronario (10-11). La hipertrigliceridemia está estrechamente relacionada con la elevación de las lipoproteínas de muy baja densidad y con frecuencia se asocia a cardiopatía aterosclerosa (12). Sin embargo existe una fuerte controversia acerca de si estas lipoproteínas constituyen por sí mismas un factor de riesgo coronario o si el aumento de CLBD o la disminución de CLAD, que con frecuencia acompañan a la hipertrigliceridemia, son la causa directa de la patología cardiovascular (12-13). Si el aumento de triglicéridos (TG) no es por sí mismo un factor de riesgo coronario es por lo menos un indicador de otras alteraciones de las lipoproteínas que sí constituyen un factor comprobado de riesgo coronario (14-15).

Por estas razones se considera necesario administrar fármacos hipolipemiantes cuando no se pueda corregir la hipercolesterolemia con medidas nutricionales (16). Como en los últimos años los valores recomendados para CT y ClBD son sensiblemente menores (17,18), se ha presentado la necesidad de emplear medicamentos hipolipemiantes más activos.

La pravastatina es un medicamento, desarrollado recientemente, que tiene una intensa acción hipocolesterolemia. Su dosificación más comunmente empleada ha sido entre 20 y 40 mg por día llegando a usarse hasta 80 mg en 24 horas (19), la dosis más usada en México es la de 20 mg diarios. Como los tratamientos hipolipemiantes suelen administrarse por períodos prolongados, se consideró interesante estudiar el efecto de una dosis menor, 10 mg por día, para disminuir los posibles efectos colaterales a largo plazo.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los tratamientos con drogas hipolipemiantes suelen ser de larga duración y estos medicamentos producen con cierta frecuencia efectos colaterales que en ocasiones pueden ser severos. Por este motivo es interesante conocer si con dosis de pravastatina, sensiblemente menores (10 mg/día) que las actualmente empleadas (20-40 mg/día), se pueden llevar los niveles de lípidos séricos hasta llegar a los valores que actualmente se consideran aceptables.

HIPOTESIS

Ho. La administración de 10 mg/día de pravastatina es insuficiente para llevar los niveles de lípidos séricos a las cifras actualmente consideradas como deseables.

Hi. La administración de 10 mg/día de pravastatina es suficiente para llevar los niveles de lípidos séricos a las cifras actualmente consideradas como deseables.

IDENTIFICACION DE VARIABLES**Variable independiente**

La administración de pravastatina a dosis de 10 mg diarios en una sola toma por la noche.

Variable dependiente

Modificación de los niveles de lípidos séricos.

DISEÑO DE ESTUDIO

**Longitudinal, prospectivo, observacional, de una sola cohorte
donde los pacientes son su propio control.**

MATERIAL Y METODO

Se estudiaron 38 sujetos con hiperlipidemia tipo IIB. Se les mantuvo dos meses con una dieta de balance normal (carbohidratos 55%, proteínas 15% y grasas 30%), baja en colesterol (30 mg/día), con relación de ácidos grasos poliinsaturados/saturados de 2:1. Al término de este período se hizo determinación de lípidos séricos, después de ayuno de 12 horas. Los pacientes recibieron pravastatina a dosis de 10 mg por día, en una sola toma, a las 21:00 horas. Se analizaron de nuevo los lípidos séricos a los 30 y 60 días. El CT se determinó por el procedimiento de Röschlau, Bernt y Gruber (20), el CLBD mediante el nomograma de Friedewald (21). El CLAD por la técnica de Lopes-Virella, Stone, Ellis y Colwell (22). Los TG se midieron por el método de Eggstein (23) modificado por Wahlenfeld (24), (Anexo 1).

II. CRITERIOS DE INCLUSION**Sujetos de ambos sexos****Entre 20 y 60 años de edad****Con hipelipidemia primaria tipo IIa o IIb**

III. CRITERIOS DE NO INCLUSION

IAM reciente

Mujeres embarazadas o con posibilidad de embarazarse

Hipotiroidismo

Hipertiroidismo

Síndrome Nefrótico

Diabetes Mellitus

Enfermedades del Hígado y Vías biliares

Con neoplasias

Etilismo

Administración de Anticonceptivos

Administración de Esteroides

Administración de Diuréticos

Administración de otras drogas hipolipemiantes

IV. CRITERIOS DE EXCLUSION

No tomar el medicamento en la forma prescrita.

Abandonar el tratamiento.

ANALISIS ESTADISTICO

Prueba de "t" de Student, muestra no pareada.

CONSIDERACIONES ETICAS

Intentar corregir las dislipidemias, a los paciente que lo requieren, con una droga conocida, ampliamente estudiada, incluida en en cuadro básico de medicamentos del Instituto y a dosis mas bajas de las habituales, parece cumplir con todos los lineamientos de la ética medica.

Si, sin embargo, la dosis sugerida esta por debajo de los límites propuestos para el tiempo de hemicresis de la droga, por lo que resulta necesario solicitar la autorización de inclusión al protocolo.

RESULTADOS

El valor promedio de CT antes de la administración de pravastatina fué de 277 mg/dl (7.16 mmol/l) con un error estándar de ± 3 mg/dl (± 0.08 mmol/l), como puede verse en el cuadro I; a los 30 días de tratamiento la cifra fué de 228 ± 9 mg/dl (5.89 ± 0.23 mmol/l) lo que corresponde a un descenso de 18% ($p < 0.05$); a los 60 días el valor promedio fué de 205 ± 8 mg/dl (5.30 ± 0.21 mmol/l), -26% $p < 0.01$. El CLBD tuvo un valor inicial de 205 ± 7 mg/dl (5.30 ± 0.18 mmol/l); a los 30 días fué de 155 ± 8 mg/dl (4.00 ± 0.21 mmol/l), -24% $p < 0.05$ y a los 60 días de 133 ± 7 mg/dl (3.44 ± 0.18 mmol/l), -35% $p < 0.01$. El CLAD inicial fué de 40 ± 4 mg/dl (1.03 ± 0.10 mmol/l); a los 30 días subió a 42 ± 3 mg/dl (1.09 ± 0.08 mmol/l) +5% $p = NS$ y a los 60 días llegó a 44 ± 2 mg/dl (1.14 ± 0.05 mmol/l), +10% $p < 0.05$. Los TG fueron antes del tratamiento de 264 ± 7 mg/dl (2.99 ± 0.08 mmol/l); a los 30 días 220 ± 7 mg/dl (2.49 ± 0.08 mmol/l), -17% $p < 0.05$ y a los 60 días 201 ± 6 mg/dl (2.27 ± 0.07 mmol/l), -24% $p < 0.02$.

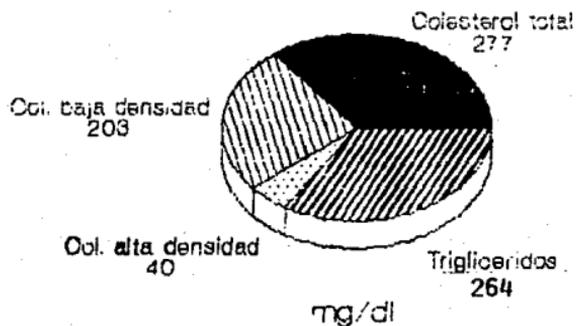
CUADRO I
 EFECTO DE LA ADMINISTRACION-DE PRAVASTATINA (10 mg/día)
 SOBRE LOS LIPIDOS Y LIPOPROTEINAS SERICAS*
 mg/dl
 (mmol/l)

	Promedio ± error estándar		
	INICIAL	30 DIAS	60 DIAS
COLESTEROL TOTAL	277 ± 3 (7.16 ± 0.08)	228 ± 9 (5.89 ± 0.23)	205 ± 8 (5.30 ± 0.21)
		- 18%	- 26%
		p < 0.05	p < 0.01
COLESTEROL DE BAJA DENSIDAD	205 ± 7 (5.30 ± 0.18)	155 ± 8 (4.00 ± 0.21)	133 ± 7 (3.44 ± 0.18)
		- 24%	- 35%
		p < 0.05	p < 0.01
COLESTEROL DE ALTA DENSIDAD	40 ± 4 (1.03 ± 0.10)	42 ± 3 (1.09 ± 0.08)	44 ± 2 (1.14 ± 0.05)
		+ 5%	+ 10%
		p = NS	p < 0.05
TRIGLICERIDOS	264 ± 7 (2.99 ± 0.08)	220 ± 7 (2.49 ± 0.08)	201 ± 6 (2.27 ± 0.07)
		- 17%	- 24%
		p < 0.05	p < 0.02

*n = 38

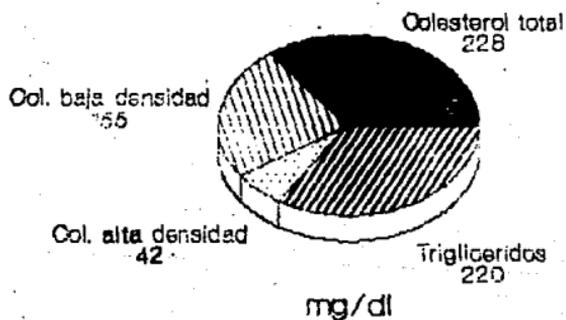
VER GRAFICAS

Efecto de la administración de pravastatina sobre lípidos y lipoproteínas séricas. mg/dl (nmol/l)



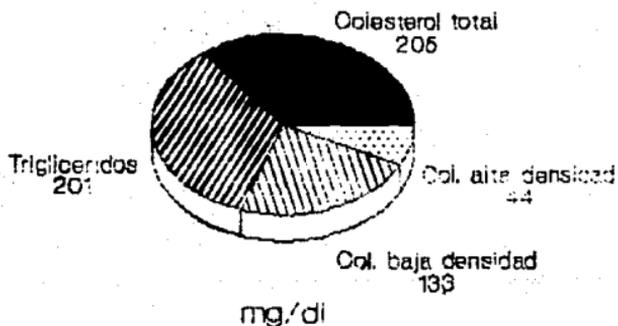
Inicial

Efecto de la administración de pravastatina sobre lípidos y lipoproteínas séricas. mg/dl (nmol/l)



Valores de referencia 10 mg/día
30 días

Efecto de la administracion de pravastatina sobre lipidos y lipoproteinas sericas. mg/dl (nmol/l)



Valores de referencia 10 mg/día
60 DIAS

DISCUSION

La pravastatina es un inhibidor selectivo de la HMG-CoA reduc tasa en el hígado, que es el sitio donde se lleva a cabo la síntesis mas importante de colesterol en humanos (19,25). De los tres inhibidores de esta enzima, que se encuentran disponibles en México, dos son lipofílicos y el otro, la pravastatina, es predominantemente hidrofílico (25).

Este compuesto, por su baja solubilidad en los lípidos de la membrana, atraviesa con dificultad barrera hematoencefálica y la pared celular de otros órganos. Por este motivo presenta menos frecuencia algunos efectos indeseables como son el insomnio y la impotencia sexual del varón (26).

En vista de que un número importante de los pacientes con hiperlipidemia presentan cifras de lípidos que caen dentro del rango observado en el presente estudio y que con la dosis de 10 mg se consiguió hacer descender el promedio de CT, CLBD y TG, hasta llegar a los niveles de normalidad más estrictos, parece conveniente iniciar el tratamiento con esta dosis, 10 mg por día, y emplear dosis más elevadas solamente cuando no se consiga el efecto terapéutico deseado.

CONCLUSIONES

Se demostró que con dosis sensiblemente menores (10 mg/día) se pueden llevar los niveles de lípidos séricos hasta los valores que actualmente se consideran aceptables, en un número importante de pacientes, que en el presente estudio se acercó al 50 por ciento.

BIBLIOGRAFIA

1. Kannel WB, Gordon T. The optimum serum cholesterol. *Lancet* 1982; 1: 374-375.
2. Kannel WB, Doyle JT, Ostfeld AM, Jenkins CD, Kuller L, Podell RN, Stamler J. Optimal resources for primary prevention of atherosclerotic diseases. *Circulation* 1984; 70: 157A-205A.
3. Grundy SM. Cholesterol and coronary heart disease. A new era. *JAMA* 1986; 256: 2849-2858.
4. Simmons LA. Interrelations of lipids and lipoproteins with coronary disease mortality in 19 countries. *Am J Cardiol* 1986; 57: 5G-10G.
5. Pocock SJ, Shaper AG, Phillips AN. Concentrations of high density lipoprotein cholesterol, triglycerides and total cholesterol in ischaemic heart disease. *Br Med J* 1989; 289: 998-1002.
6. Brensike JF, Levy RI, Kelsey SF, Passamani ER, Richardson JM, Loh IK, Stone NJ, Aldrich RF, Battaglini IW, Moriarty DJ, Fischer Mr, Friedman L, Friedewald W, Detre KM, Epstein SE. Effects of therapy with cholestyramine in progression of coronary atherosclerosis: results of the NHLBI type II coronary intervention study. *Circulation* 1984; 69: 313-324.
7. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Mortality rates after 10.5 years for participants in the multiple risk factor intervention trial. *JAMA* 1990; 263: 1795-1801.

8. Consensus Conference. Lowering blood cholesterol to prevent heart disease. JAMA 1985; 253: 2080-2086.
9. Thom TJ, Kannel WB, Downward trend in cardiovascular mortality. Ann Rev Med 1981; 32: 427-434.
10. Miller GJ, Miller NE. Plasma high density lipoprotein concentration and development of ischaemic heart disease. Lancet 1975; I: 9-16.
11. Gordon DJ, Jeffrey L, Garrison RJ, Neaton JD, Castelli WP, Knkke JD, Jacobs DR, Bandiwala S, Tyroler A. High density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Circulation 1989; 79: 8-15.
12. Kannel WB, Castelli WP, Gordon T. Cholesterol in the prediction of atherosclerotic disease: New perspectives based on the framinghan study. Ann Inter Med 1979; 90: 85-91.
13. Hulley SB, Rosenman RH, Bawol RD, Brand RJ. Epidemiology as a guide to clinical decisions. The association bet ween triglyceride and coronary heart disease. N Engl J Med 1980; 302: 1383-1389.
14. Bilheimer DW, Einsenberg S, Levy RI. The metabolism of very low density lipoproteins. I. Preliminary in vitro and in vivo observations. Biochim Biophys Acta 1972; 260: 212-221.

15. Berman M, Hall MI, Levy RI, Eisenberg S, Bilheimer DW. Metabolism in apo B and apo C lipoproteins in man: Kinetic studies in normal and hyperlipoproteinemic subjects. *J Lipid Res* 1978; 19: 38-56.
16. Study Group. European Atherosclerosis Society. Strategies for the prevention of coronary heart disease; a policy statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 1987; 8: 77-88.
17. The Expert Panel. Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. *Arch Intern Med* 1988; 148: 36-69.
18. 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.
19. Pan HY, Willard DA, Funke PT. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a new HMG-CoA reductase inhibitor (SQ 31000) in healthy subjects.
20. Röschlau P, Bernt E, Gruber W. Enzymatic determination of total cholesterol in serum, using peroxidase as indicating enzyme. *Clin Chem* 1975; 21: 941.
21. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18: 499-502.

22. Lopes-Virella MF, Stonr P, Ellis S, Colwell JA. Cholesterol determination in high density lipoproteins separated by three different methodes. Clin Chem 1977; 23: 882-884.
23. Eggstein M. Eine neue Bestimmung der Neutralfette im Blutserum und Gewebe. II. Mitteilung Zuverlässigkeit der Methode, andere Neutralfettbestimmungen. Normalwerte für Triglyceride und Glycerin im menschlichen Blut. Klin Wschr 1966; 44: 267-279.
24. Wahlenfeld AW. Neutralfette Analyse. Im: Bergmeyer H. (ed) Methoden der enzymatischen Analyse. 3a. ed. vol 2, Weinheim: Verlag Chemie 1974, 1878-1882.
25. Scott WA, Mahoney EM, Mosley ST. Mechanisms of action and differential pharmacology of pravastatin, a hydrophilic and selective HMG-CoA reductase inhibitor. In: La Rosa JC (ed). New advances in the control of lipid metabolism; Focus on pravastatin. London Royal Society of Medicine Services 1989; 1-8.
26. Hoeg J, Brewer HB. 3-hydroxy-3 methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors in the treatment of hypercholesterolemia. JAMA 1987; 258: 3532-3536.