



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

**Prevalencia de efectos adversos musculares producidos por
Pravastatina, utilizada como prevención primaria en pacientes con
diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2 de 60 a 75 años de edad, del
Hospital General de Zona No. 27**

TESIS

Que para obtener el título de
Especialista en Geriátrica

P R E S E N T A

Dra. Yisel Meza Oviedo

DIRECTOR DE TESIS:

Dra. María Magdalena Cruz Toscano

Ciudad Universitaria, Cd Mx. 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DRA. FLOR MAGDALENA LOZANO VILLALBA
COORDINADOR CLÍNICO DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD
HOSPITAL GENERAL DE ZONA NO. 27
“ALFREDO BADALLO GARCÍA”

DRA. MARÍA MAGDALENA CRUZ TOSCANO
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE LA ESPECIALIDAD DE GERIATRÍA
HOSPITAL GENERAL DE ZONA NO. 27
“ALFREDO BADALLO GARCÍA”

DRA. VERÓNICA DURÁN GÓMEZ
PROFESOR ADJUNTO DEL CURSO DE LA ESPECIALIDAD DE GERIATRÍA
HOSPITAL GENERAL DE ZONA NO. 27
“ALFREDO BADALLO GARCÍA”

DR. FABIÁN CHAVEZ LÉMUS
PROFESOR ADJUNTO DEL CURSO DE LA ESPECIALIDAD DE GERIATRÍA
HOSPITAL GENERAL DE ZONA NO. 27
“ALFREDO BADALLO GARCÍA”

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA**

CARTA DE SESIÓN DE DERECHOS

En la Ciudad de México, al día 31 de Julio del año 2017, el que suscribe Yisel Meza Oviedo alumna del Programa de Especialidad en Geriátría adscrita a la Facultad de Medicina manifiesta que es autor intelectual del presente trabajo de Tesis con número de registro _____, bajo la dirección de la Dra. Flor Lozano Villalba y la Dra. María Magdalena Cruz Toscano y cede los derechos del trabajo titulado “Prevalencia de efectos adversos musculares producidos por Pravastatina, utilizada como prevención primaria en pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2 de 60 a 75 años de edad, del Hospital General de Zona No. 27”, a la Universidad Nacional Autónoma de México para su difusión, con fines académicos y de investigación.

Los usuarios de la información no deben reproducir el contenido textual, gráficas o datos de trabajo sin el permiso expreso del autor y/o director del trabajo. Esto puede ser obtenido escribiendo a la siguiente dirección yisel_wp@hotmail.com

Si el permiso se otorga, el usuario deberá dar el agradecimiento correspondiente y citar la fuente del mismo.

Yisel Meza Oviedo

ÍNDICE

PÁGINA

1. INDICE.....	4
2. RELACIÓN DE TABLA Y GRÁFICO.....	5
3. RESUMEN.....	6
4. SUMMARY.....	7
5. INTRODUCCIÓN.....	8
6. ANTECEDENTES.....	9
7. JUSTIFICACIÓN.....	16
8. OBJETIVOS.....	17
9. MATERIAL Y MÉTODOS.....	18
10. RESULTADOS.....	21
11. DISCUSIÓN.....	33
12. CONCLUSIONES.....	35
13. GLOSARIO.....	36
14. BIBLIOGRAFÍA.....	39
15. ANEXOS.....	41

RELACIÓN DE TABLAS Y GRÁFICOS

PÁGINA

TABLA 1. Características basales de la población en estudio.....	21
TABLA 2. Frecuencia de presentación de síntomas musculares.....	31
TABLA 3. Análisis descriptivo de la variable independiente y covariables con referencia a la variable dependiente síntomas musculares.....	32
TABLA 4. Análisis descriptivo de las variables cuantitativas asociadas a presentación de síntomas musculares.....	32
GRAFICO 1. Distribución de frecuencia de edad de los pacientes.....	22
GRAFICO 2. Distribución de porcentaje de género de los pacientes.....	22
GRAFICO 3. Distribución de frecuencia de años de formación.....	23
GRAFICO 4. Distribución de porcentaje de tabaquismo.....	23
GRAFICO 5. Distribución de frecuencia de consumo de alcohol en el último año en los pacientes.....	24
GRAFICO 6. Distribución de frecuencia de actividad física realizada.....	24
GRAFICO 7. Distribución de frecuencia para Lawton y Brody (actividades instrumentadas de la vida diaria).....	25
GRAFICO 8. Distribución de porcentaje de Polifarmacia.....	25
GRAFICO 9. Distribución de frecuencia de cLDL basal.....	26
GRAFICO 10. Distribución de frecuencia de AST basal.....	27
GRAFICO 11. Distribución de frecuencia de ALT basal.....	28
GRAFICO 12. Distribución de frecuencia de CPK inicial.....	29
GRAFICO 13. Distribución de frecuencia de CPK control.....	30
GRAFICO 14. Distribución de porcentaje de síntomas musculares.....	31

RESUMEN

Introducción: La prevención primaria para evento cardiovascular, depende dentro de otras medidas el inicio de terapia farmacológica con estatinas.

Sin embargo, en el análisis sobre la seguridad en el grupo de adultos mayores no se encuentra bien documentada por lo que aún hay algunas controversias para su utilización en dicho grupo.

Objetivo: Determinar la prevalencia de efectos adversos musculares producidos por pravastatina, utilizada en pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2 de 60 a 75 años de edad en prevención primaria.

Material y métodos: Se realizó un estudio descriptivo, longitudinal, observacional y prospectivo. Se eligieron pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2 de 60 a 75 años de edad, sin enfermedad cardiovascular clínica, en quienes por determinación de cLDL de 70 a 189 mg/dl se había iniciado tratamiento con pravastatina 40 mg al día como prevención primaria. Se les realizó valoración geriátrica multidimensional y se recabaron parámetros bioquímicos. Se les citó cuatro semanas posterior a inicio de tratamiento, con la finalidad de realizar nueva determinación de CPK y la aplicación de cuestionario para calificar la presencia de "síntomas musculares". Se realizó T de student para evaluar las diferencias entre los valores de CPK antes y después de tratamiento, considerándose como estadísticamente significativo un valor de p menor a 0.05

Resultados: Un total de 22 pacientes fueron incluidos, cuya media de la edad 67.31, con una desviación estándar de ± 5.52 , de los cuáles 8 (36%) presentaron efectos adversos musculares. Dentro de este grupo 6 (75%) fueron mujeres. A todos los pacientes al inicio de tratamiento se les realizó determinación basal de cLDL con media de 99.50 y desviación estándar de ± 28.2 ; AST con media 28.45 y desviación estándar de ± 13.07 ; ALT con media de 22.77 y desviación estándar de ± 6.19 ; CPK con media de 47 y desviación estándar de ± 28.6 . La determinación sérica final de CPK con una media de 70.36 y desviación estándar de ± 66.95 .

Conclusión: De la población de adultos mayores del Hospital General de Zona 27 del IMSS, se encontró una prevalencia del 36% de efectos adversos musculares, posterior al uso de pravastatina 40 mg al día en prevención primaria. Del total del número de pacientes afectados, el 75% de ellos correspondían al género femenino.

SUMMARY

Introduction: The primary prevention for cardiovascular event, depends on other measures the initiation of pharmacological therapy with statins.

However, in the analysis of safety in the group of older adults is not well documented so there are still some controversies for its use in this group.

Objective: To determine the prevalence of muscular adverse effects produced by pravastatin, used in patients with diabetes mellitus type 2 from 60 to 75 years of age in primary prevention.

Material and methods: A descriptive, longitudinal, observational and prospective study was carried out. Patients with a diagnosis of Type 2 Diabetes Mellitus, 60-75 years of age, without clinical cardiovascular disease, were selected for treatment of pravastatin 40 mg per day as primary prevention for LDL-C levels from 70 to 189 mg / dl. Multidimensional geriatric assessment was performed and biochemical parameters were collected. Four weeks after initiation of treatment, they were given a new determination of CPK and the application of a questionnaire to qualify the presence of "muscular symptoms". Student's T was performed to evaluate differences between CPK values before and after treatment, with a p-value less than 0.05 being considered statistically significant.

Results: A total of 22 patients were included, whose mean age was 67.31, with a standard deviation of ± 5.52 , of which 8 (36%) had muscular adverse effects. Within this group 6 (75%) were women. Baseline LDL-C levels with mean of 99.50 and standard deviation of ± 28.2 were made at baseline in all patients at baseline. AST with mean 28.45 and standard deviation of ± 13.07 ; ALT with mean of 22.77 and standard deviation of ± 6.19 ; CPK with mean of 47 and standard deviation of ± 28.6 . The final serum CPK determination with a mean of 70.36 and standard deviation of ± 66.95 .

Conclusion: A prevalence of 36% of muscular adverse effects was observed in the elderly population of the General Hospital of IMSS Zone 27, after the use of pravastatin 40 mg daily in primary prevention. Of the total number of patients affected, 75% of them corresponded to the female gender.

INTRODUCCIÓN

El alto riesgo cardiovascular es responsable de un cuarto de las muertes por enfermedad coronaria, dentro de este grupo de pacientes es importante mencionar que el 75% son mayores de 60 años de edad, comunidad a la que nos enfocaremos en este estudio.

Dentro de los principales factores de riesgo cardiovascular, la Organización Mundial de la Salud estima que la dislipidemia y la Diabetes Mellitus se encuentran asociadas con más de la mitad de los casos de muerte por enfermedad coronaria, representando más de 4 millones de muertes por año. Considerando que se tratan de factores modificables, existe la posibilidad terapéutica con el empleo de estatinas de cambiar el curso de la enfermedad. Incluso existen acuerdos entre asociaciones de índole internacional, con validez en nuestro país en que se recomienda su uso, de manera preferencial con las de moderada intensidad como es la pravastatina para prevención primaria.

No es discutible el potencial beneficio y descenso significativo de la morbimortalidad que trae consigo el uso de estatinas en aquellos pacientes adultos mayores con presencia de riesgo cardiovascular. No es así, cuando se trata de conocer la prevalencia de los efectos adversos musculares, los cuáles son relativamente frecuentes y condicionan una baja tolerancia en este grupo etario, afectando de forma negativa a la adherencia terapéutica. Esto se debe a que la mayoría de los estudios realizados hasta el día de hoy, se han centrado fundamentalmente en la evaluación de su eficacia clínica, incidiendo menos en las variables de seguridad. A esto hay que añadir que la mayoría de ensayos excluyen a los adultos mayores, por considerarse un grupo con diversas comorbilidades, polifarmacia o factores de riesgo que pueden aumentar la frecuencia de efectos adversos. Es entonces que surge la controversia por parte del personal médico en cuanto a la prescripción de éstos fármacos en pacientes de la tercera edad. Se trata de una cuestión compleja que tiende a incrementar los errores de medicación, en ocasiones potencializando los efectos adversos, así como la subutilización o sobreutilización de los mismos.

Debido a que no existe hasta el momento la suficiente información para el grupo etario a tratar es que se juzga de relevancia la obtención de datos referente a ello, con la finalidad de constituir una pauta en la investigación que nos permita establecer consideraciones especiales con relación a la edad de los pacientes.

ANTECEDENTES

Las estatinas constituyen uno de los grupos farmacológicos ampliamente utilizados en el tratamiento de las dislipidemias en la actualidad.

Actúan de forma relativamente precoz en la cadena enzimática de la síntesis de colesterol endógeno mediante una inhibición competitiva de la hidroximetilglutaril-coenzima A reductasa (HGM-CoA), impidiendo la síntesis de mevalonato a partir de acetil coenzima A.¹ Bajo este efecto produciéndose un descenso en todos los metabolitos finales implicados en esta vía como son colesterol, ubiquinona y proteínas isopreniladas (farnesil pirofosfato y geranio pirofosfato).

Akira Endo, en compañía de sus colaboradores Masao Kurada y Kasuhiko Tanzawa, en la empresa farmacéutica de Sankyo en Japón, iniciaron en 1971 pruebas con cultivos de hongos en busca de su capacidad de inhibir la síntesis de colesterol a partir de un acetato marcado, tomando en cuenta la hipótesis de que algunos microorganismos producían de manera natural bloqueadores de la HGM-CoA reductasa y de esta manera adquirirían la facilidad para liberarse de otros microorganismos que estuvieran en la vecindad. Después de cultivar cerca de 5, 000 especies diferentes en el transcurso de 2 años, se consiguió obtener y purificar una sustancia producida por el *Penicilium cinitrum* que era capaz de inhibir dicha reductasa y así impedir la formación de mevalonato. A esta sustancia se le denominó compactita o mevastatina y de inmediato se realizaron tanto los estudios experimentales como las pruebas clínicas que confirmaron el efecto reductor de la síntesis de colesterol.²

El Dr. Endo fue invitado por Michael S. Brown y Joseph L. Goldstein a la University of Texas Southwestern Medical School para realizar más estudios y comparar con los resultados de investigaciones realizadas en Estados Unidos. Ellos en 1974 demostraron que los hepatocitos poseen receptores específicos en la membrana celular que capturan las moléculas circulantes de LDL y así almacenan este colesterol esencial para procesos vitales.³ Dicho antecedente sirvió de referencia y se acrecentó con la aparición de las estatinas, ya que demostró entonces que su administración se acompañaba de una mayor producción de receptores LDL y en consecuencia mayor traslado de colesterol al interior del hepatocito para su futura utilización.

Posteriormente, en la Universidad de Washington, el Dr. Alfred W Alberts inició su búsqueda en 1978 en relación a esta nueva sustancia. Descubrió así a la lovastatina, la cual difería de la compactita solo en un grupo metilo pero teniendo propiedades biológicas muy similares. Después en 1979 el Dr. Endo cambió de cultivo de hongos, trabajando ahora con *Monascus rubor*, y la estatina obtenida fue nombrada monacolin K. Ésta tenía propiedades muy similares a la compactita y solo se diferenciaban en la adición de un carbono. De esta manera, lovastatina y mevastatina fueron las primeras estatinas aisladas a finales de los 70.⁴ A pesar de ello no es, hasta el año

2008 que fue concedido el premio Lasker-DeBakey correspondiente a la “Investigación Clínica en Medicina”, al Dr. Akira Endo por el descubrimiento de las estatinas.²

Como bien se menciona con anterioridad la enzima hidroximetilglutaril coenzima A reductasa es encargada de canalizar el paso limitante en la biosíntesis del colesterol; es aquí donde precisamente actúan las estatinas para inhibición de esta enzima. En la actualidad se recomienda la terapéutica con dicho grupo farmacológico a pacientes con alto riesgo cardiovascular, incluyendo a aquellos con niveles lipídicos subóptimos.⁵

El efecto terapéutico de las estatinas no se limita únicamente a la acción sobre la vía en la síntesis de colesterol; se ha logrado demostrar que actúan además sobre diversas células como son los macrófagos, algunos linfocitos, las células espumosas, las plaquetas, así como sobre las células de músculo liso y el mismo tono vascular simultáneamente, evitando inflamación y daño de la pared vascular.

Actualmente existen 6 tipos de estatinas, de ellas la simvastatina, lovastatina y pravastatina se agrupan como derivados fúngicos, mientras que la atorvastatina, fluvastatina, pitavastatina y rosuvastatina son completamente componentes sintéticos. La comparación de los seis complejos de estatinas-enzimas reveló diferencias sutiles en sus modos de unión. Se demostró por ejemplo, un enlace de hidrógeno adicional en los complejos de enzima Atorvastatina y Rosuvastatina junto con una interacción polar única con Rosuvastatina, de tal manera que ésta presenta las interacciones más vinculantes con la HGM-CoA reductasa de todas las estatinas.⁶

Las enfermedades cardiovasculares son la causa más frecuente de muerte y discapacidad tanto en los países desarrollados como en los países en desarrollo. Como se sabe desde décadas remotas, las anomalías lipídicas son los principales factores de riesgo para el desarrollo de estas patologías. Dentro de las enfermedades cardiovasculares, la aterosclerosis en arterias de grande y mediano calibre, así como la dislipidemia se consideran como los factores que contribuyen de manera más significativa. Esto ha llevado a un amplio uso de las estatinas y el uso de regímenes más intensos.⁷ No existe discusión respecto al potencial beneficio en el descenso de morbilidad en pacientes con presencia de riesgo cardiovascular, sin embargo debe tomarse en consideración al indicar su administración que el colesterol es un componente estructural esencial de las células, un precursor de hormonas esteroideas, metabolitos de la vitamina D y ácidos biliares, y un factor importante en la mielinización neural y desarrollo cerebral, entre otros.⁸ Así mismo debe conocerse que la terapia con estatinas no es bien tolerada en todos los casos, ya que los efectos adversos son relativamente comunes y pueden afectar de forma negativa a la adherencia a estos fármacos, especialmente cuando se utilizan en pacientes sin enfermedad cardiovascular establecida (prevención primaria). Estos medicamentos son metabolizados en el hígado, principalmente por el citocromo P450. Por esta razón, las estatinas interactúan con el metabolismo de muchos otros

medicamentos, por lo que se recomienda mayor vigilancia cuando se requiere el consumo de otros medicamentos.⁶

Los efectos adversos bien documentados son la toxicidad muscular y su efecto en enzimas hepáticas. En las últimas décadas, diversos estudios observacionales han atribuido además síntomas gastrointestinales, fatiga, neuropatía periférica, insomnio y alteraciones cognitivas. También en los ensayos clínicos se ha observado un aumento de riesgo de aparición de nuevos casos de diabetes. No obstante, la frecuencia con la que aparecen estos efectos adversos es una cuestión muy debatida. Esto se debe, en primer lugar, a que los ensayos clínicos se han centrado, fundamentalmente, en la evaluación de su eficacia clínica, incidiendo menos en las variables de seguridad. A esto hay que añadir la falta de transparencia en la publicación de los efectos adversos observados en los ensayos clínicos, especialmente en los patrocinados por la industria farmacéutica. Además, algunos ensayos excluyen a pacientes previamente intolerantes a las estatinas, así como a aquellos con diversas comorbilidades o factores de riesgo que pueden aumentar la frecuencia de efectos adversos. Por ello, a menudo los ensayos muestran tasas de efectos adversos similares a las del placebo, mientras que, en los estudios observacionales, se pueden observar abandonos de tratamiento por efectos adversos, principalmente musculares hasta el 11-29% de los pacientes.⁹

Las molestias a nivel muscular son el efecto adverso más frecuente relacionado con las estatinas. Recientemente, la Sociedad Europea de Aterosclerosis ha publicado un documento de consenso sobre el diagnóstico y el manejo de este problema¹⁰ en el que se propone integrar la sintomatología de este tipo asociadas las estatinas dentro del término “síntomas musculares”, con presencia o no de elevación de enzimas musculares. Estos síntomas se presentan de forma simétrica, afectando sobre todo a glúteos, muslos, pantorrillas y espalda. Típicamente aparecen de forma precoz (4-6 semanas de iniciar el tratamiento) pero pueden hacerlo incluso años más tarde. También pueden aparecer al incrementarse la dosis del fármaco, o al introducir otro que condicione interacciones.^{9,10}

En la mayoría de los casos, los síntomas no van acompañados de marcadas elevaciones de la CPK. La elevación de esta enzima por encima de 10 veces el límite superior de la normalidad es lo que se considera como miopatía, su incidencia es, aproximadamente, de 1/1 000 a 1/10 000 pacientes/año con una dosis estándar de estatinas.¹⁰ Por último, la rabdomiolisis es una forma grave de daño muscular, asociada con niveles muy elevados de CPK, mioglobinemia y/o mioglobinuria y riesgo de fallo renal agudo. La incidencia de rabdomiolisis por estatinas es de aproximadamente 1/100 000 pacientes/año.¹⁰

En general, no se recomienda la monitorización de la CPK de forma rutinaria ya que es poco frecuente su elevación durante la terapia con estatinas, y, por otra parte, hay múltiples factores que

la modifican. Algunos expertos proponen que puede ser de utilidad disponer de una cifra basal, antes de iniciar el tratamiento. En los pacientes con CPK > 10 veces el límite superior normal se debe suspender la estatina, debido al riesgo de rhabdomiolisis. Si los niveles de CPK regresan a la normalidad se podría intentar un nuevo tratamiento con dosis bajas de otra estatina, monitorizando los síntomas y la CPK.

El tratamiento con estatinas produce elevaciones persistentes en los niveles séricos de transaminasas hepáticas (alanina aminotransferasa y/o aspartato aminotransferasa), en el 0.5-3% de los pacientes.¹¹ El efecto es dosis dependiente y se produce sobre todo, en los primeros tres meses tras el inicio del tratamiento. Sin embargo, el daño hepático grave es poco frecuente e impredecible y la monitorización periódica de enzimas hepáticas no parece ser eficaz en su detección o prevención. Por ello, ya no se recomienda controlar de forma regular los niveles de transaminasas hepáticas en los pacientes tratados con estatinas. Se recomienda una determinación de la función hepática antes de iniciar el tratamiento y repetirla únicamente si esta clínicamente indicado.¹²

Por otro lado las estatinas se han asociado también con deterioro cognitivo, pérdida de memoria, confusión y olvidos. Estos efectos están recogidos en sus fichas técnicas, y aunque bien son poco frecuentes también se consideran de las principales quejas de los usuarios.

Ensayos clínicos han mostrado alguna evidencia de pequeños decrementos en la función cognitiva medidos en test neurológicos. En un estudio observacional reciente también se han asociado a pérdida de memoria en los 30 días siguientes a la exposición, si bien las evidencias son poco sólidas.¹³ Sin embargo, debido al uso generalizado de las estatinas, la gravedad de la disfunción cognitiva y su alta prevalencia, las comunicaciones de los pacientes sobre un posible deterioro cognitivo, deben de ser tenidas en cuenta y evaluarse de manera apropiada, lo que incluye la realización de test neuropsicológicos adecuados en pacientes cuyos síntomas persisten a pesar de la interrupción de la estatina.

Ahora bien, entre los datos que pueden influir en el incremento de los efectos previamente comentados, se consideran, la etapa de la vida en que se encuentre el paciente, la genética y la farmacocinética de los medicamentos. Con base en el papel que juega primordialmente la edad, el uso de estatinas ha sido cuestionado con frecuencia debido a la posibilidad de potenciar los efectos secundarios indeseables en las personas de la tercera edad.

Con referencia en la Organización Mundial de la Salud (OMS), se denomina en forma indistinta como adulto mayor o persona de la tercera edad a todo individuo mayor de 60 años. En este grupo también se distinguen como de edad avanzada a los que tienen entre 60 y 74 años; de 75 a 90 son viejos o ancianos y a los que sobrepasan los 90 se les denomina grandes longevos.

Dentro de este grupo poblacional destacan las enfermedades isquémicas del corazón como la principal causa de muerte en hombres (15.2%), y la segunda en mujeres (13.9%); para estas últimas, la principal causa de muerte es la diabetes mellitus (18.3%), en tanto que para los hombres resulta ser la segunda causa (14.6%).¹⁴

A nivel mundial, incluido México, se ha observado descenso de la mortalidad, incremento de la esperanza de vida y disminución en la tasa de fecundidad, todo ello ha dado lugar a un envejecimiento poblacional progresivo y evidente. Se estima que en la actualidad habitan el planeta 600 millones de personas mayores de 60 años, se proyecta que en el 2025 se duplicará y en el 2050 estas cifras alcanzarán los 2000 millones de adultos mayores.¹⁵ En nuestro país por su parte, el Consejo Nacional de Población (CONAPO) en 2010 registró 53.2 millones de hombres y 55.2 millones de mujeres, al que corresponden de la totalidad 9.4 millones (8.7%) de adultos mayores.¹⁶

La elevación de los niveles de bienestar registrados permitió una ganancia significativa en la expectativa de vida de la población, que alcanzó 67.7 años para los varones y 73.5 años para las mujeres en 1990. Más tarde entre 1990 y 2010 se ganaron 4.8 años en la esperanza de vida de la población¹⁶. Este incremento en la esperanza de vida, es sin duda un indicador de la mejora del estado de salud en la población joven, sin embargo, también nos habla de tasas elevadas de enfermedades crónico degenerativas que afectan la calidad de vida en la población de edad avanzada.

Como se ha mencionado, la cardiopatía coronaria es la principal causa de morbilidad y mortalidad en la población de edad avanzada. Aproximadamente el 80% de las muertes causadas por enfermedades del corazón se producen en este grupo de edad. Casi el 25% de hombres y el 42% de las mujeres mayores de 65 años, presentan cifras anormales de colesterol total en suero con nivel superior a 240 mg/dl.¹⁷ Las anomalías en el metabolismo de las lipoproteínas propias de este grupo de edad, son un importante factor predisponente de aterosclerosis, y secundariamente incremento del riesgo de enfermedad cardiovascular.¹⁸

Se considera que el potencial beneficio para el inicio de tratamiento en esta población de adultos mayores es alto. El efecto positivo de las estatinas sobre el accidente cerebrovascular depende principalmente de la reducción del colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) y de sus efectos pleiotrópicos.¹⁹

En el análisis sobre su seguridad en este grupo de personas, los eventos adversos fueron similares a los presentados en personas más jóvenes, por ejemplo: en los reportados con frecuencia, las mialgias se presentaron en menos del 4,4% y el aumento transitorio de la CPK en menos del 1%. Sin embargo, los problemas cognitivos que ocurren durante el tratamiento con estatinas tienen mayor impacto en los ancianos y empeoran las deficiencias que se presentan en esta edad.²⁰

La relación entre el colesterol total, las estatinas y la cognición en las personas mayores, es hoy en día una cuestión de debate. La mayoría de los estudios se han centrado en el riesgo de demencia.

²¹

Otro aspecto que está aún en debate es que en The PROSPER (Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk) se encontró un aumento en el riesgo de presentar cáncer, calculado en un 25%. Este último dato no ha sido corroborado en metanálisis posteriores, por lo que ha quedado la duda.²²

Por su parte en Diciembre de 2013, por encomienda del Instituto Nacional de Corazón, Pulmón y Sangre fueron publicadas las guías para el tratamiento del colesterol sanguíneo y reducción del riesgo cardiovascular en los adultos, en forma conjunta por el Colegio Americano de Cardiología (ACC) y la Asociación Americana del Corazón (AHA). En dicho documento se establecen de forma precisa cuatro grupos de alto riesgo, que se excluyen mutuamente y que en ellos debe iniciarse terapia con estatinas. Las características de dichos grupos en prevención primaria son: pacientes con LDL-col >190 mg/dl para el grupo 2, pacientes diabéticos entre 40 y 75 años con niveles de cLDL de 70 a 189 mg/dl sin enfermedad cardiovascular clínica para el grupo 3 y, pacientes sin diabetes y sin enfermedad cardiovascular clínica, con niveles de LDL-col entre 70-189 mg/dl pero con riesgo estimado a 10 años >7,5%.²³

Actualmente se han llevado a cabo diversos estudios en personas mayores de 65 años que aceptan el uso de estatinas en prevención primaria para evitar eventos cardiovasculares tales como infartos agudos al miocardio, eventos cerebrovasculares y alteraciones vasculares en general, ya que éstos son las primeras causas de muerte.²⁴ Es bien conocida la relación entre el desarrollo de enfermedades cardiovasculares con niveles elevados de las concentraciones del cLDL y de los triglicéridos, así como las concentraciones reducidas del colesterol ligado a las lipoproteínas de alta densidad (cHDL).²⁵ Estos factores de riesgo junto con otros factores de riesgo vascular mayor tales como la hipertensión arterial sistémica, el tabaquismo, la diabetes y otros que pueden ser modificables con una terapia farmacológica hipolipemiente (estatinas) pueden ser por lo tanto el blanco primordial de una terapia preventiva con grandes beneficios clínicos y económicos.²⁶

Dentro de los estudios importantes que tomaron en cuenta la prevención primaria se encuentran el AFCAPS (The Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study), el WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study), el CARDS y el PROSPER (Pravastatin in Elderly Individuals at Risk of Vascular Disease).

El AFCAPS incluyó a 6,605 pacientes, de los cuales 1,416 eran mayores de 65 años. Evaluó el tratamiento con lovastatina (20-40 mg/día) contra placebo y se mostró una reducción del 37% en eventos coronarios mayores, sugiriendo que el tratamiento con estatinas es efectiva en pacientes menores de 75 años sin mostrar grandes efectos adversos.²⁷

El WOSCOPS mostró una disminución del 25% de cLDL en suero, un 29% de reducción en la aparición de eventos cardiovasculares mayores y del 23% en la mortalidad a 5 años después del tratamiento utilizando pravastatina.²⁸

El PROSPER fue el estudio más largo que se ha hecho para la evaluación de las estatinas en la prevención de eventos cardiovasculares, exclusivamente en pacientes mayores. Incluyó a 5,804 pacientes (2,804 hombres y 3,000 mujeres).²⁹ Este estudio evaluó el uso de pravastatina a 40 mg/día contra placebo en prevención primaria en eventos cardiovasculares y cerebrovasculares, así como la prevención secundaria en éstos pacientes que tenían enfermedades vasculares existentes. Se observó una reducción de la mortalidad secundaria a enfermedad coronaria, infarto agudo de miocardio y ECV del 15%

Los ensayos de prevención primaria realizados hasta el día de hoy en el grupo de pacientes de la tercera edad parecen demostrar que una reducción de los niveles de colesterol disminuye la morbilidad y la mortalidad por enfermedad cardiovascular y cerebrovascular. Sin embargo aún hay algunas controversias para su utilización respecto a la prevalencia de efectos adversos presentados.

JUSTIFICACIÓN

La presencia de efectos adversos asociados a la administración de estatinas no contraindica su uso, ello se sustenta debido al marcado beneficio sobre el riesgo demostrado en la actualidad. Sin embargo el grupo de adultos mayores amerita de una intervención y especificaciones especiales, ya que los cambios asociados al envejecimiento aunado a la presencia de enfermedades crónicas en la mayoría de ellos, y por lo tanto la predisposición de recibir medicamentos con un alto potencial de interacciones fármaco-fármaco los convierte en un grupo de mayor vulnerabilidad a su presentación.

En la búsqueda de literatura relacionada, nos encontramos en su mayoría esta en relación con el estudio de adultos jóvenes, por tanto es de vital importancia que el geriatra identifique cual es la prevalencia real de los efectos adversos propios del adulto mayor, así como su gravedad y la resultante necesidad de modificar la administración en su dosis. Es necesaria mayor investigación de la asociación de adulto mayor-estatinas considerando su potencial beneficio

Los retos de la identificación de las estatinas, la intolerancia en pacientes de edad avanzada y la forma de gestionar de forma eficaz la terapéutica son el objetivo del presente estudio.

OBJETIVO GENERAL

Determinar la prevalencia de efectos adversos musculares producidos por el uso de pravastatina, utilizada en pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2 de 60 a 75 años de edad en prevención primaria en el HGZ 27 del IMSS.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño:

El estudio que se realizó es de tipo observacional, prospectivo, longitudinal, y descriptivo.

Por la participación del investigador: observacional.

Por la medición del fenómeno en el tiempo: longitudinal.

Por la captación de la información: prospectivo.

Por la dirección del análisis: descriptivo.

Lugar de Realización.

Hospital General de Zona No 27 "Dr. Alfredo Badallo García" del IMSS , en los servicios de Medicina Interna y Geriátría, a través de la consulta externa y hospitalización de dichas especialidades.

Grupo de estudio.

Pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2 de 60 a 75 años de edad, sin enfermedad cardiovascular clínica, en quienes por determinación de cLDL de 70 a 189 mg/dl se había iniciado tratamiento con pravastatina 40 mg al día como prevención primaria.

Criterios de Selección.

Criterios de Inclusión.

Pacientes de 60 a 75 años de edad con diagnóstico establecido de Diabetes Mellitus tipo 2, sin antecedente o diagnóstico de alguna enfermedad cardiovascular y/o cerebrovascular, a quienes por niveles de cLDL de 70 a 189 mg/dl se había iniciado tratamiento con pravastatina 40 mg.

Criterios de No Inclusión.

Diagnóstico de ingreso a piso de medicina Interna por enfermedad cardiovascular o cerebrovascular.

Antecedente previo de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular.

Encontrarse previo a hospitalización en tratamiento con cualquier tipo de estatina.

Pacientes que cuando acudan a valoración o seguimiento a través de la consulta externa se encuentren ya en tratamiento con cualquier tipo de estatina.

Pacientes que presenten privación sensorial significativa de cualquier tipo que le impida responder adecuadamente a cuestionario.

Pacientes intubados o en situación clínica grave.

Criterios de Exclusión.

Pacientes con dependencia funcional grave valorada por índice de KATZ en ABVD.

Pacientes con deterioro cognitivo establecido, valorado por escala MMSE Folstein.

La presencia de una mala red de apoyo en caso de dependencia funcional parcial que impida el inicio y seguimiento de tratamiento.

Criterios de Eliminación.

Pacientes que se retiren al momento del estudio.

Pacientes que abandonen en el periodo de seguimiento el tratamiento o modifiquen la dosis de administración.

Descripción general del estudio

Se realizó un estudio observacional, prospectivo, longitudinal y descriptivo obteniendo información de pacientes entre 60 y 75 años de edad con antecedente de Diabetes Mellitus tipo 2, sin el diagnóstico establecido de enfermedad cardiovascular y/o cerebrovascular a través de consulta

externa y hospitalización en área de Medicina Interna y Geriátrica.

Se realizaron las gestiones pertinentes en el HGZ 27 del Instituto Mexicano del Seguro Social, por parte de la Dra. Yisel Meza Oviedo, residente de cuarto año de Geriátrica, con asesoría de la Dra. Flor Lozano Villalba Coordinador Clínico de Educación e Investigación en salud de dicha unidad hospitalaria para poder captar a pacientes entre 60 y 75 años de edad derechohabientes al IMSS y con antecedente de Diabetes Mellitus tipo 2, que se encontraban hospitalizados o que acudieron a consulta en los servicios de Medicina Interna y Geriátrica, sin diagnóstico establecido de enfermedad cardiovascular pero con factores de riesgo para desarrollo de la misma, como es la determinación sérica de colesterol-LDL entre 70 y 189 mg/dL.

A los pacientes que cumplieron con los criterios especificados y les había sido iniciado tratamiento con pravastatina 40 mg al día, se les realizó valoración geriátrica. De dicho instrumento se colectaron datos demográficos, situación basal de antecedentes médicos y, se logró determinar funcionalidad e integridad de esfera cognitiva para ser incluidos. Les fue otorgado un consentimiento informado (ANEXO 1), el cual fue firmado por los pacientes que aceptaron ser incluidos en el estudio. Una vez corroborada su participación en el estudio y con previa firma del consentimiento informado, se procedió a recabar del expediente clínico electrónico la determinación de CPK, AST y ALT basal previamente solicitados por médico tratante, como parte del protocolo para inicio de dicha terapéutica.

Se citó a cada paciente 4 semanas posterior a la fecha de inicio de tratamiento correspondiente, se corroboró el apego a tratamiento con la dosis establecida, en quienes lo habían cumplido se procedió a la determinación sérica de CPK, así mismo se aplicó un cuestionario adaptado para calificar la presencia de "síntomas musculares" no asociados a elevación de CPK (ANEXO 1).

Una vez obtenidas las determinaciones séricas y aplicadas las encuestas por los pacientes seleccionados, se procedió a contestar la interrogante planteada en esta investigación.

RESULTADOS

Previa recolección de los datos y construcción de una base con los mismos, se utilizó el software Stata /IC 12.0 para Windows de StataCorp LP para el análisis estadístico.

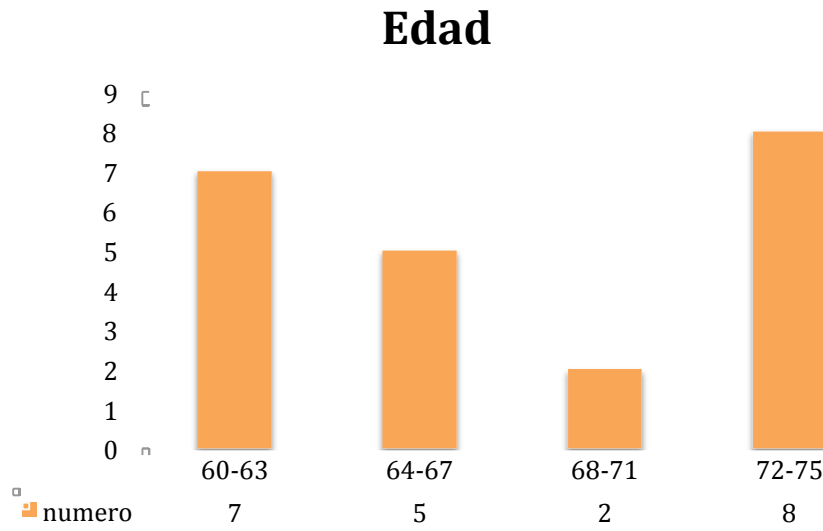
Todas las pruebas estadísticas se realizaron contemplando un alfa de 0.05%, y un nivel de confianza de 95%.

Tabla 1. Características basales de la población en estudio.

Edad m ± DE	67.31 ± 5.52
Sexo n(%)	
• Masculino	11 (50)
• Femenino	11 (50)
Años de formación académica	
• De 1 a 4 años	6 (27.3)
• De 5 a 8 años	9 (40.9)
• De 9 a 12 años	6 (27.3)
• Más de 12 años	1 (4.5)
Tabaquismo	
• Activo	4 (18.2)
• Inactivo	9 (40.9)
• Nunca	9 (40.9)
Consumo de alcohol en el último año	
• < 1 copa al día	8 (36.4)
• De 1-2 copas al día	4 (18.2)
• No	10 (45.5)
Actividad física	
• Moderada	6 (27.3)
• Sedentario	16 (72.7)
Índice de Katz	
• A	12 (54.5)
• B	8 (36.4)
• C	2 (9.1)
Lawton y Brody	5.5 (2-7)
MMSE de Folstein	27 (24-30)
Número de fármacos empleados	4.77 ± 1.64
cLDL mg/dL	99.50 ± 28.2
AST U/L	28.45 ± 13.07
ALT U/L	22.77 ± 6.19
CPK basal U/L	47 ± 28.6

Los datos son expresados como números y porcentajes, medias ± Desviación Estándar y medianas e intervalo intercuartil.

Gráfico 1 Distribución de frecuencia de edad.



El 50% de los participantes (n=11) fueron individuos del sexo masculino, mientras que el resto 50% (n=11) correspondieron al sexo femenino (Gráfico 2).

Gráfico 2 Distribución de porcentaje de género del paciente.

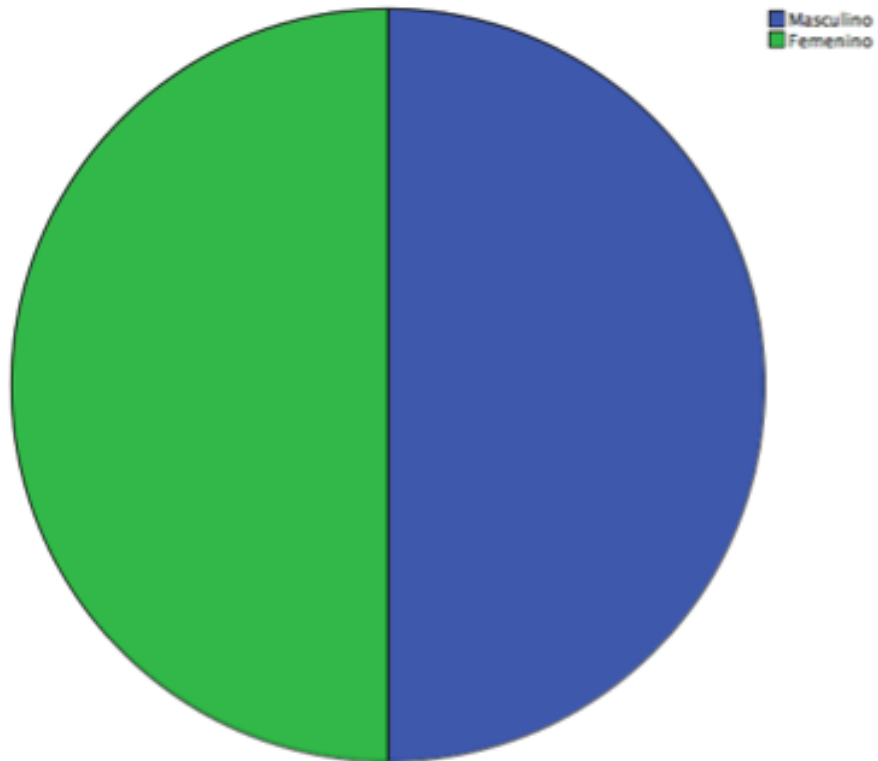
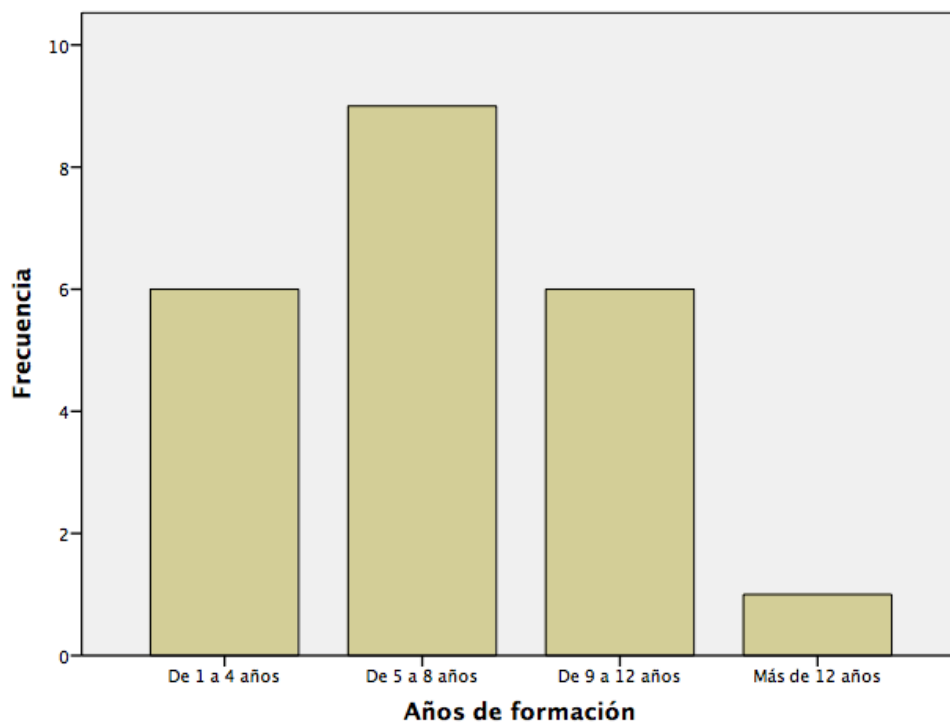
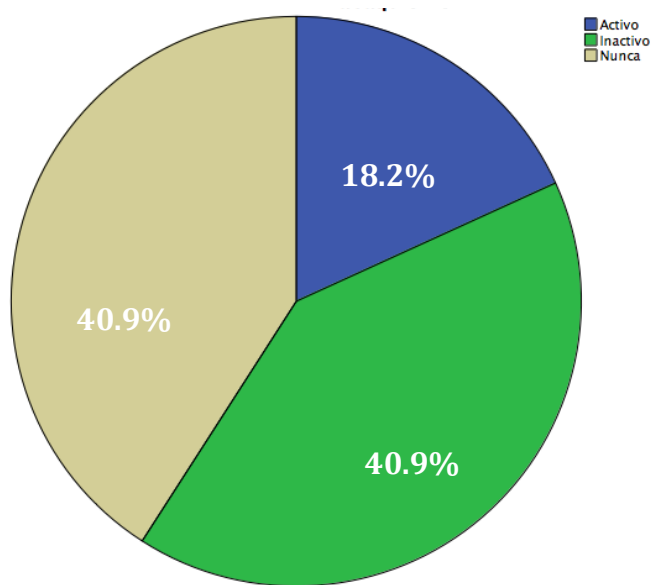


Gráfico 3 Distribución de frecuencia de años de formación académica.



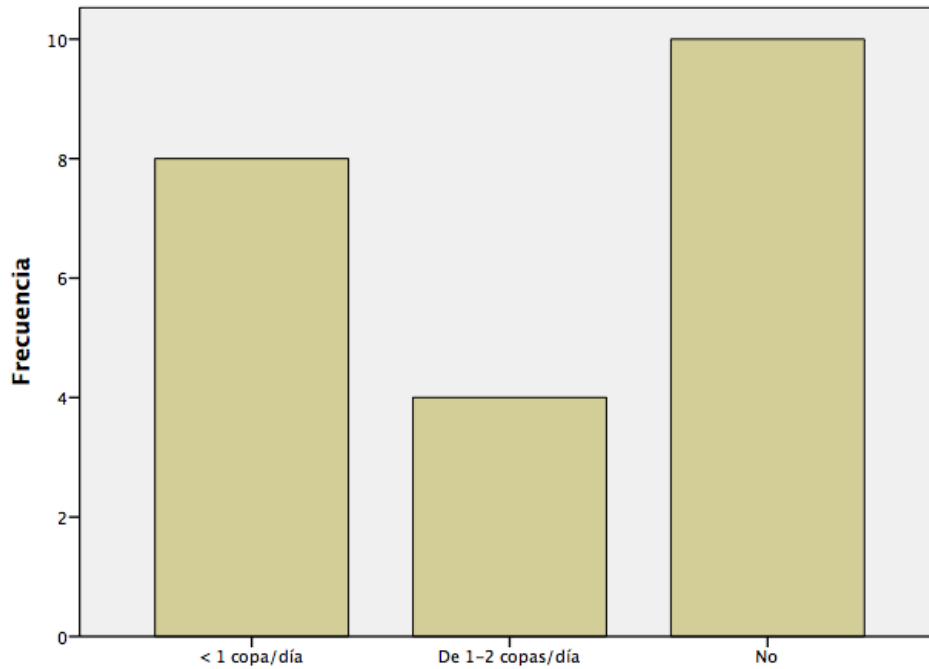
El 40.9% de los individuos (n=9) mantenían como inactivo el tabaquismo, el otro 40.9% (n=9) lo refirieron como negado, solo el 18.2% (n=4) se encontraban activos. (Gráfico 4).

Gráfico 4 Porcentaje de tabaquismo.



El 45.5% de los individuos (n=10) negaron el consumo de alcohol en el último año, el 36.4% (n=8) refirieron consumo menor de una copa al día, solo el 18.2% (n=4) con un consumo más frecuente. (Gráfico 5).

Gráfico 5 Distribución de frecuencia de consumo de alcohol en el último año.



El 72.2% de los participantes (n=16) eran sedentarios, el 27.3% (n=6) realizaban actividad física moderada. Gráfico 6.

Gráfico 6. Distribución de frecuencia de Actividad física

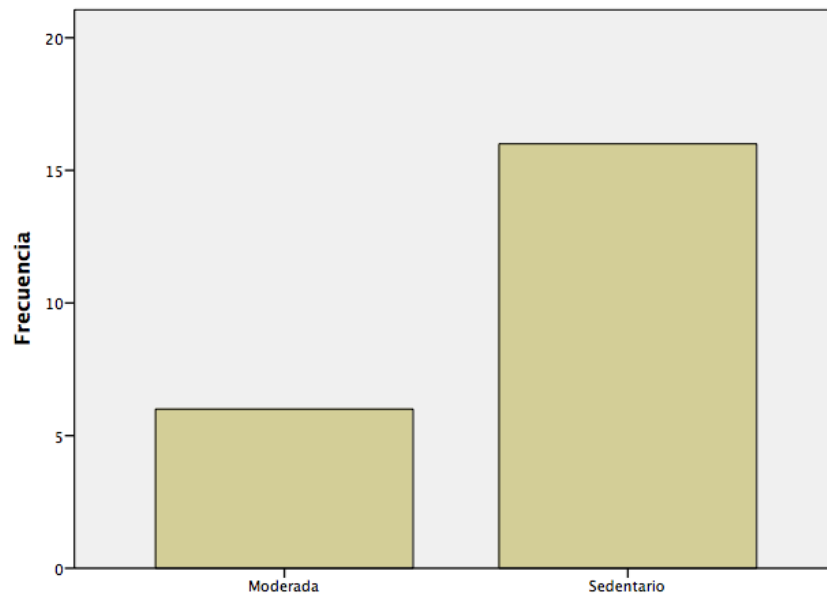
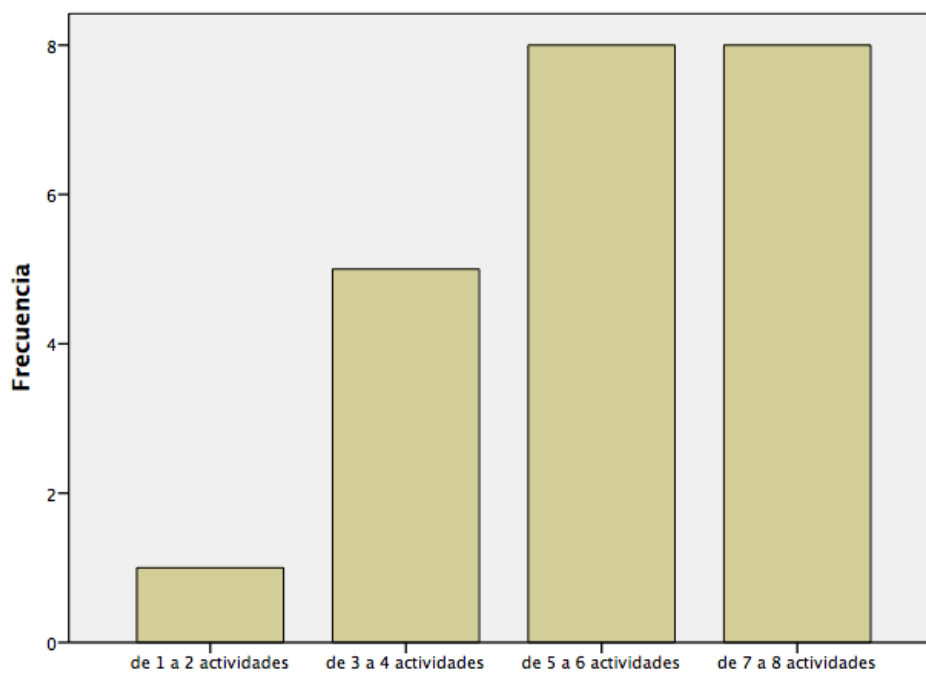
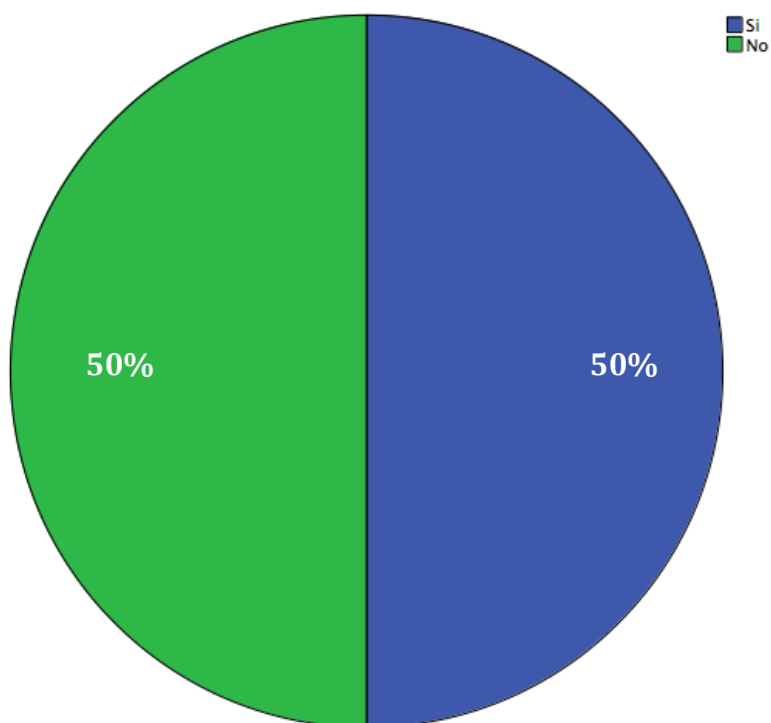


Gráfico 7. Distribución de frecuencia para Lawton y Brody (actividades instrumentadas de la vida)



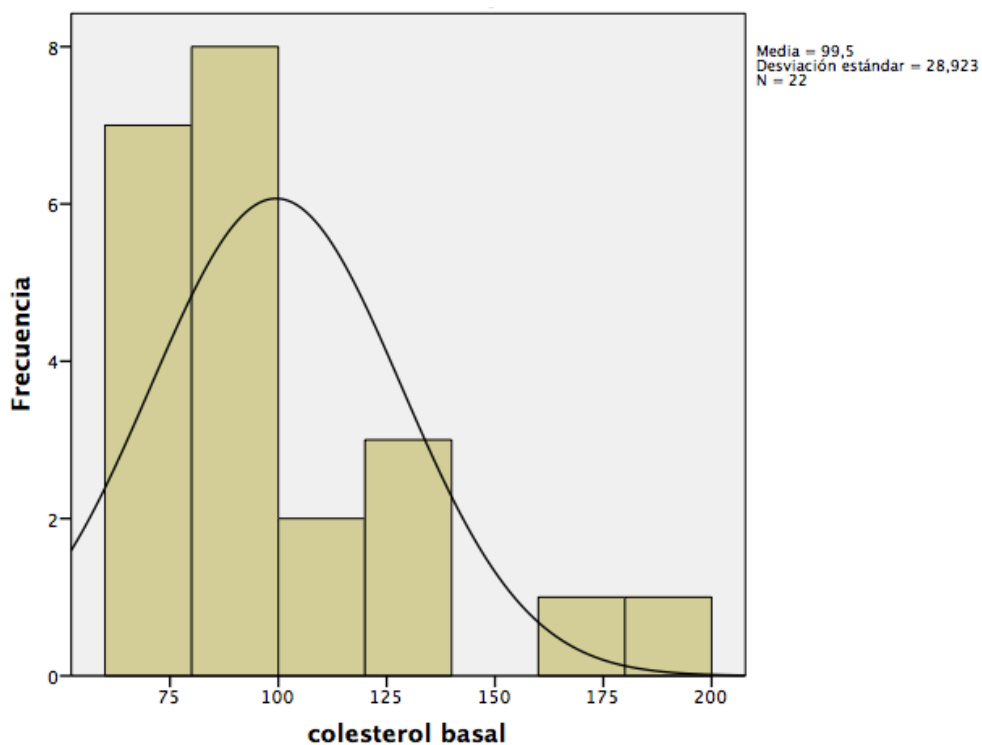
El 50% de los participantes (n=11) contaban con diagnóstico de polifarmacia, mientras que el otro 50% (n=11) no lo tenían. Gráfico 8.

Gráfico 8. Distribución de Porcentaje de Polifarmacia



El promedio del colesterol al inicio del tratamiento de los individuos participantes de este estudio, fue de 99.5 mg/dL $n=22$, $DE \pm 28.92$. El sesgo de la distribución de la variable colesterol basal es 1.56, tiene una curtosis de 1.92. Gráfico 9.

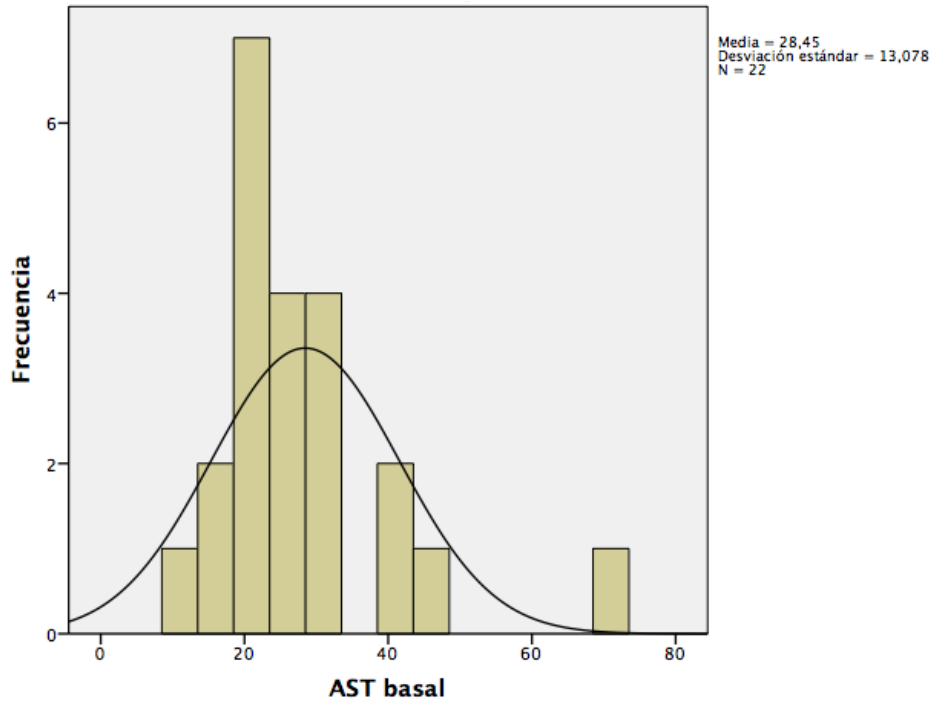
Gráfico 9. Distribución de frecuencia de cLDL basal



En el gráfico 9 podemos observar la distribución de cLDL basal que se aleja de la normal, teniendo valores desde 74 hasta 180 mg/dL.

El promedio del AST al inicio del tratamiento de los individuos participantes de este estudio, fue de 28.45 mg/dL n=22, DE \pm 13.07. El sesgo de la distribución de la variable AST basal es 1.82, tiene una curtosis de 4.43. Gráfico 10.

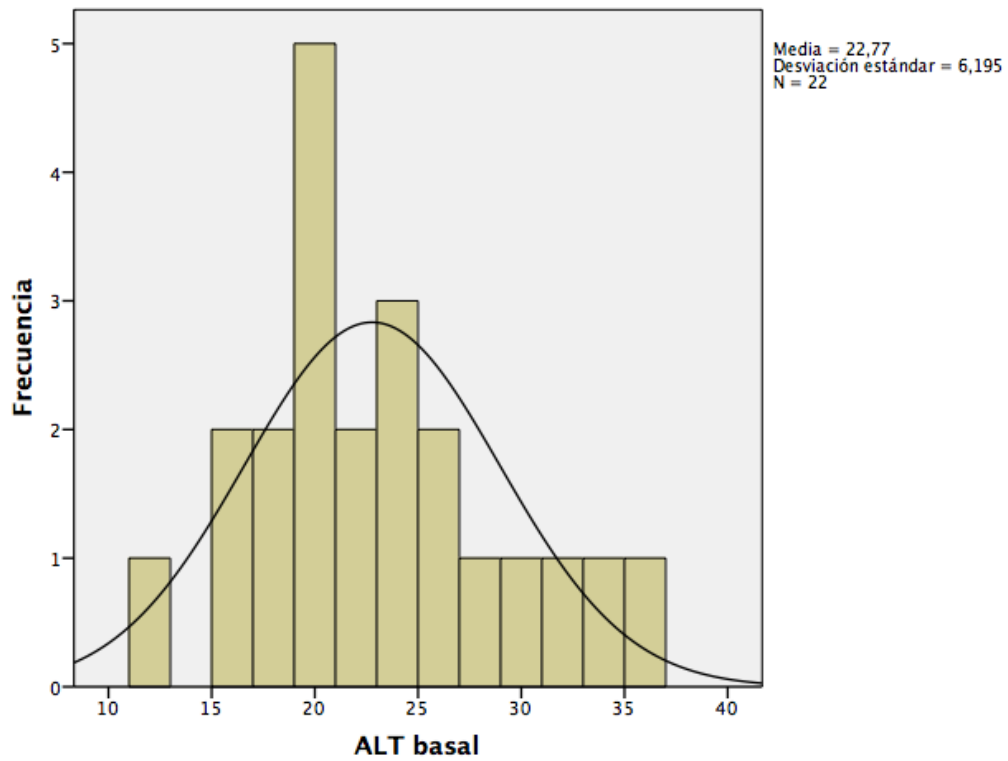
Gráfico 10. Distribución de frecuencia AST basal



En el gráfico 10 podemos observar la distribución de AST basal que se aproxima a la normal, teniendo valores desde 11 a 71 U/L.

El promedio del ALT al inicio del tratamiento de los individuos participantes de este estudio, fue de 22.77 U/L n=22, DE \pm 6.19. El sesgo de la distribución de la variable ALT basal es 0.51, tiene una curtosis de -0.1. Gráfico 11.

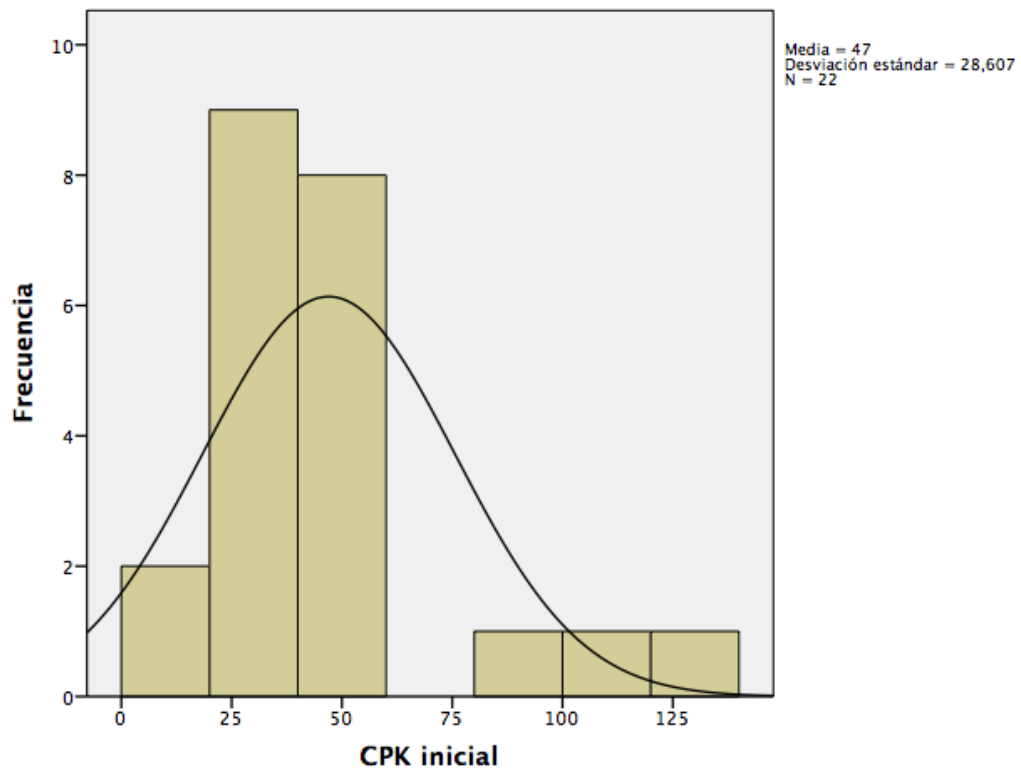
Gráfico 11. Distribución de frecuencia de ALT basal



En el gráfico 11 podemos observar la distribución de ALT basal que se aproxima a la normal, teniendo valores desde 12 a 34 U/L.

El promedio del CPK al inicio del tratamiento de los individuos participantes de este estudio, fue de 47U/L n=22, DE \pm 28.6. El sesgo de la distribución de la variable CPK inicial es 1.83, tiene una curtosis de 2.9 Gráfico 12.

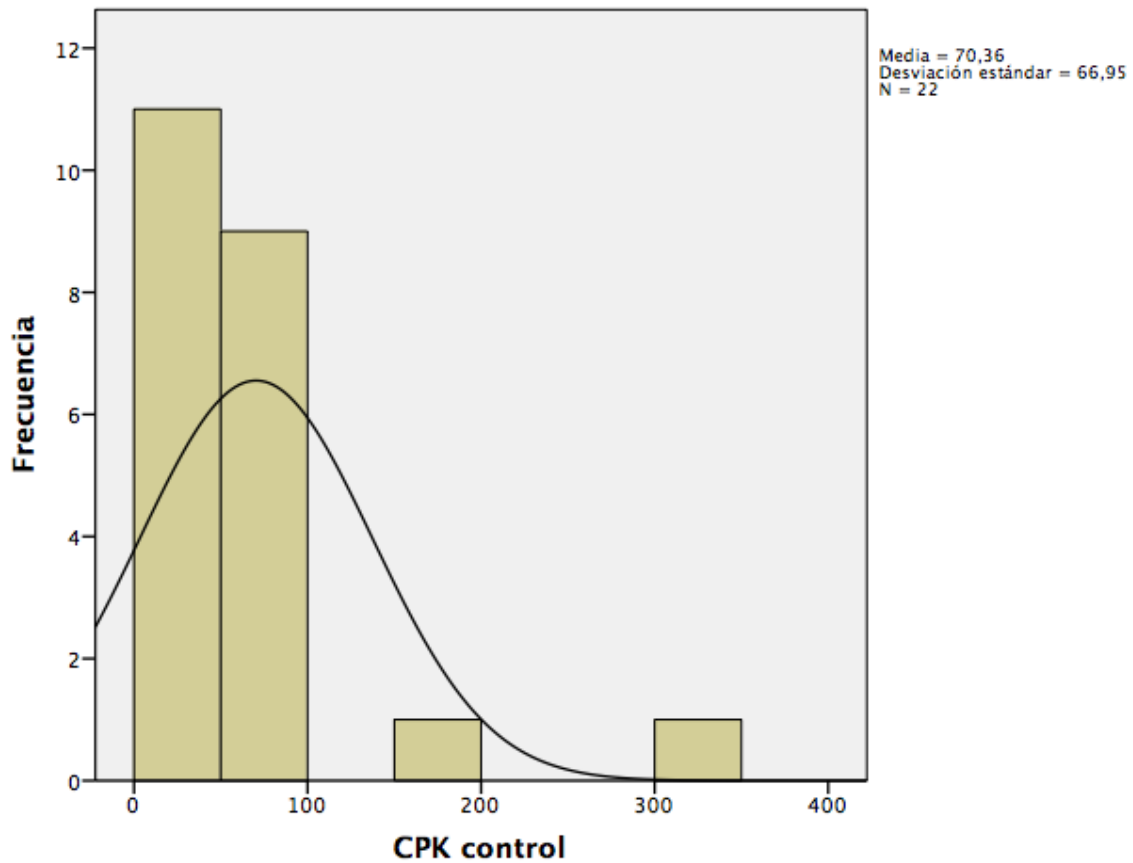
Gráfico 12. Distribución de frecuencia de CPK inicial



En el gráfico 12 podemos observar la distribución de CPK inicial que se aleja de lo normal, teniendo valores desde 16 a 127 U/L.

El promedio del CPK a las cuatro semanas de inicio de tratamiento en los individuos participantes de este estudio, fue de 70.36 U/L n=22, DE \pm 66.95. El sesgo de la distribución de la variable CPK control es 3.41, tiene una curtosis de 12.72. Gráfico 13.

Gráfico 13. Distribución de frecuencia de CPK control



En el gráfico 13 podemos observar la distribución de CPK control que se aleja de lo normal, teniendo valores desde 31 a 336 U/L.

La variable dependiente se construyó en base a la aplicación de un cuestionario referente a la presentación de síntomas musculares (dolor y/o debilidad) de instauración dentro de las cuatro semanas posterior a inicio de tratamiento con pravastatina, resultando en una variable dicotómica. El 36.4% de los individuos participantes en este estudio (n=8) presentaron dicha sintomatología, y el 63.6% (n=14) respondieron negativamente (Tabla 2) (Gráfico 14).

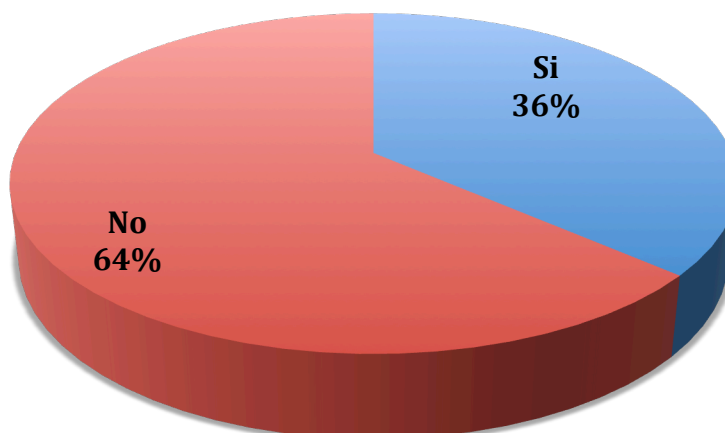
Tabla 2 Frecuencia de presentación de síntomas musculares.

	Síntomas Musculares	
	Sí	No
Frecuencia absoluta	8	14
Frecuencia Relativa	36.4%	63.6%

Gráfico 14 Frecuencia relativa de presentación de síntomas musculares.

□

Síntomas musculares



ANÁLISIS BIVARIADO.

Con referencia a la variable dependiente “síntomas musculares”, representativa del uso de pravastatina 40 mg al día, se analizaron las covariables. El resumen del análisis descriptivo se muestra en la Tabla 3.

Tabla 3 Análisis descriptivo de la variable independiente y covariables con referencia a la variable dependiente presentación de síntomas musculares.

	Síntomas Musculares		Valor de p según la prueba estadística
	Sí n=8	No n=14	
Variables cuantitativas con distribución normal Media (desviación estándar)			
Edad	69.12 (5.34)	66.28 (5.36)	0.73
CPK inicial	50.88 (35.89)	44.79 (24.77)	0.12*
CPK control	105.13 (104.35)	50.50 (14.42)	0.37*
Variables categóricas Frecuencia (Porcentaje)			
Sexo			0.217*
<i>Masculino</i>	2 (25%)	9 (64.28%)	
<i>Femenino</i>	6 (75%)	5 (35.71%)	
Consumo alcohol			0.213
<i>No</i>	5 (62.5%)	5 (35.7%)	
<i>< 1 copa/día</i>	1 (12.5%)	7 (50%)	
<i>1-2 copas/día</i>	2 (25%)	2 (14.3%)	
Actividad Física			0.431
<i>Moderada</i>	5 (20.1%)	8 (33.3%)	
<i>Sedentario</i>	6 (25%)	5 (20.1%)	
Polifarmacia			0.076
<i>Sí</i>	6 (75%)	5 (35.7%)	
<i>No</i>	2 (25%)	9 (64.3%)	

Tabla 4 Análisis descriptivo de las variables cuantitativas asociadas a presentación de síntomas musculares.

Relación	Media	Desviación Estándar	Valor de p según la prueba estadística.
CPK inicial / CPK control.	23.36	49.69	0.039

DISCUSIÓN

La prevalencia de síntomas musculares asociado al uso de pravastatina se determinó utilizando la aplicación de cuestionario subjetivo de percepción de los mismos, encontrando que de 22 pacientes 8 (36.4%) cumplieron criterios; lo cual no coincide con lo publicado por la mayoría de los reportes más recientes incluyendo uno a cargo de Pasternak et al¹⁰, el cual reporta una prevalencia de 5% en el estudio realizado en un ensayo clínico.

La edad promedio de los individuos participantes fue de 67.31 sin diferencia estadísticamente significativa entre los grupos con la presentación de síntomas musculares y los que no los presentaron; uno de los factores de riesgo para el consumo de estatinas es administrarla en personas que hayan superado los 70 años. Esta situación se debería a diferentes motivos: en primer lugar los procesos de absorción, distribución y eliminación de fármacos se encuentran disminuidos respecto a un paciente más joven y la acumulación del fármaco podría potenciar los efectos tóxicos; en segundo término, las estatinas presentan interacciones medicamentosas con fármacos metabolizados por la misma vía del citocromo P450, ampliamente consumidos en pacientes añosos como ser: aspirina, antiácidos, anti-histamínicos, antibióticos como la eritromicina, etc. Las estatinas son muy selectivas en cuanto a su acción de inhibir la HMG -CoA reductasa y usualmente no muestran ninguna afinidad hacia otras enzimas o receptores. Con excepción de la pravastatina, que es transformada enzimáticamente en el citosol hepático, las demás son metabolizadas por el sistema del citocromo P450.

Muchos pacientes cursan con aumentos de CK en forma asintomática, lo cual es importante conocer, ya que la ausencia de dolor no implica la inexistencia de daño a nivel de tejido muscular. Este último ha sido demostrado a través de un trabajo realizado por Mohaupt et al en 2009 con 83 muestras de biopsia muscular: 44 pacientes presentaban diagnóstico clínico de miopatía asociada a estatinas; 29 estaban tomando un tipo de estatina; 15 habían interrumpido el tratamiento 3 semanas antes de la toma de muestra; 19 pacientes que tomaban estatinas no padecían miopatía, y 20 nunca habrían tomado ningún tipo de estatina y no padecían miopatía.¹⁴ Lo cuál corresponde con el estudio realizado, en que no se

obtiene una relación estadísticamente significativa ($p=0.039$) entre la presentación de síntomas musculares y determinación de CPK final. Sin embargo, ya la correlación entre la determinación inicial de CPK inicial y la CPK control posterior a inicio de tratamiento resulta significativamente significativa. Considerando que dicha modificación no se encuentra exclusivamente asociada a la presentación de sintomatología.

Con respecto al estudio sobre el tipo y grado de toxicidad según la pravastatina, en este trabajo se determinó que la toxicidad muscular fue diferente en varones en comparación con las mujeres, por ello se analizaron discriminadamente los promedios de CPK.

Entre los varones, los promedios de CK y ALT fueron similares entre las distintas opciones terapéuticas de estatinas indicadas ($F=1,03$; $p=0,391$); mientras que en el caso de las mujeres, los promedios hallados de CPK, fueron estadísticamente significativos ($F=2,85$; $p=0,025$).

El 75% de los pacientes pertenecen al sexo femenino, encontrando mayor incidencia de toxicidad muscular en este grupo de pacientes; un factor independiente ya también considerado dentro de los predictores de toxicidad asociada a estatinas en la literatura actual.

El 50% de los pacientes tienen Polifarmacia como síndrome geriátrico; el hallazgo más relevante de la investigación es la interdependencia encontrada en la población con polifarmacia que presentó toxicidad muscular (75%), lo cual establece una relación estadísticamente significativa, los estudios disponibles actualmente no están hechos en pacientes mexicanos y en contexto demográfico de una población con alta prevalencia de diabetes y dislipidemia resulta pertinente acotar que los pacientes con Polifarmacia son especialmente susceptibles para presentar efectos adversos musculares.

La toxicidad muscular es teóricamente reversible y la CPK control realizada a las 4 semanas del inicio de tratamiento concuerda con esta afirmación teniendo un valor promedio máximo de 105.13 U/L dentro del grupo de presentación de síntomas musculares, con la cual se estableció la severidad; ningún paciente presentó complicaciones graves como rabdomiólisis.

CONCLUSIONES

Las cifras obtenidas difieren porcentualmente de las de trabajos anteriores; sin embargo, cabe destacar que se observa, a medida que se estudian los efectos adversos, un aumento en el porcentaje de los mismos, desde un 5% hace unos años a un 36.4% en el presente trabajo.

Detectar tempranamente la toxicidad podría evitar un cuadro mucho más peligroso como la rabdomiolisis, que lleve a la internación del paciente con fallo renal concomitante por la hipoxia del túbulo renal debida a la mioglobinuria. Debido al alto porcentaje de pacientes con efectos adversos se hace imprescindible el monitoreo de los niveles de CPK y ALT tanto al inicio como durante el tratamiento. Así se podría conocer el estado inicial del metabolismo muscular y hepático del paciente y podría detectarse precozmente un posible cuadro de toxicidad tomando, en dicho caso, las medidas correspondientes, ya sea reduciendo la dosis o cambiando la droga, para evitar así posibles efectos severos y el consecuente abandono de la terapia altamente beneficiosa, para la reducción del riesgo cardiovascular que ha llevado a la enfermedad coronaria a ser la primera causa de muerte a nivel mundial.

El manejo médico de la miotoxicidad parece ser fundamental para el buen cumplimiento, por parte de los pacientes, del tratamiento con las estatinas. El uso apropiado y racional de las drogas reduciría sustancialmente la probabilidad de desarrollar una miopatía clínicamente importante.

GLOSARIO

Adulto mayor: De acuerdo con la definición de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en países desarrollados se define como aquella persona de más de 65 años de edad, mientras que en países en vías de desarrollo, se considera a aquel mayor de 60 años.

Ateroesclerosis: Es una enfermedad vascular de evolución crónica, dinámica y evolutiva que aparece por el concurso de tres factores principales: disfunción endotelial, inflamación y trombosis. Se caracteriza por la oclusión progresiva de las arterias por placas de ateroma que pueden llegar a producir insuficiencia arterial crónica (angina de pecho, isquemia cerebral transitoria o angina mesentérica) o bien déficit agudo de la circulación por trombosis oclusiva (infarto del miocardio, cerebral o mesentérica).

Comorbilidad: Enfermedades coexistentes en un paciente que por su grado de cronicidad y severidad modifican el riesgo de morir, sumándose al de la enfermedad primaria.

Dependencia funcional: Limitación o incapacidad del individuo para valerse por sí mismo y que implica auto cuidado.

Deterioro cognitivo: Alteración en diversos grados de las capacidades intelectuales de un individuo y que en grado extremo al afectarlas actividades de la vida diaria progresaría a un síndrome demencial.

Dislipidemias: Son una serie de diversas condiciones patológicas cuyo único elemento común es una alteración del metabolismo de los lípidos, con su consecuente alteración de las concentraciones de lípidos y lipoproteínas en la sangre.

Efectos adversos: Son efectos no deseados ni intencionados de un medicamento, incluidos los efectos idiosincrásicos, que se producen durante su uso adecuado.

Efectos pleiotrópicos: En el caso de las estatinas se incluyen mejoría de la disfunción endotelial, incremento en la biodisponibilidad del óxido nítrico, efectos antioxidantes, propiedades anti-inflamatorias y estabilización de las placas ateroscleróticas entre otros adicionales de interés, que incluyen la capacidad de reclutar células progenitoras endoteliales, una actividad inmunosupresora putativa y una inhibición de la hipertrofia ventricular.

Envejecimiento: Interacción de los procesos biológicos, psicológicos y sociales que comienzan con el nacimiento y terminan con la muerte. El término se utiliza ampliamente para referirse a los cambios biopsicosociales en las fases posteriores del ciclo de vida.

Esperanza de vida: Años que un recién nacido puede esperar vivir si los patrones de mortalidad por edades imperantes en el momento de su nacimiento siguieran siendo los mismos a lo largo de toda su vida.

Farmacocinética: La farmacocinética es el estudio de las acciones de una sustancia activa contenida en un medicamento sobre el organismo una vez se ha ingerido o administrado. La farmacocinética se puede designar también con el signo ADME: absorción, distribución, metabolismo y excreción.

Funcionalidad: Capacidad del individuo para valerse por sí mismo para desenvolverse en su vida diaria para consigo mismo y su entorno.

Índice de KATZ: Instrumento para evaluar las actividades de la vida diaria básicas, el cuál otorga categorías de independencia o grados de dependencia funcional.

Índice de Lawton y Brody: Instrumento publicado en 1969 y construido para población anciana, recoge información sobre ocho ítems, usar el teléfono, ir de compras, preparar la comida, realizar tareas del hogar, lavar la ropa, utilizar transporte público, controlar medicamentos y manejar dinero.

MMSE de Folstein (Mini Mental State Examination): Instrumento para el escrutinio de deterioro cognitivo, consta de una serie de preguntas agrupadas en diferentes categorías que representan aspectos relevantes de la función intelectual: Orientación emporo-espacial, memoria reciente y de fijación, atención cálculo, capacidad de abstracción, lenguaje y praxis.

Polifarmacia: Se describe numéricamente como cinco o más medicamentos recetados en determinado momento, incluyendo los medicamentos sin formula médica o los suplementos herbales.

Prevención primaria: son medidas orientadas a evitar la aparición de una enfermedad o problema de salud mediante el control de los factores causales y los factores predisponentes o condicionantes.

Rabdomiolisis: es una enfermedad caracterizada por daño celular del músculo esquelético, donde se libera material tóxico intracelular hacia la circulación sistémica. Entre las causas están las traumáticas, isquémicas, farmacológicas, tóxicas, metabólicas o infecciosas. Éstas provocan daño a las células del músculo esquelético e influyen en la integridad de la membrana plasmática, sarcolema y conducen a la liberación de material tóxico.

Riesgo cardiovascular: Es la probabilidad que tiene un individuo de sufrir un infarto de miocardio o accidente cerebrovascular dentro de un determinado plazo de tiempo, y esto va a depender fundamentalmente del número de factores de riesgo que estén presentes en un individuo. Dentro de los que se asocian a una mayor probabilidad de sufrir una enfermedad cardiovascular se encuentran: colesterol, diabetes, hipertensión, tabaquismo, herencia genética, estrés, obesidad y la frecuencia cardíaca.

BIBLIOGRAFÍA

1. L.Turpin-Fenoll, J.Millán-Pascual. Estatinas y patología neuromuscular. REV NEUROL 2008; 47 (1):46-51
2. A. Zárate, L. Basurto. Endo recibió premio Lasker por descubrir las estatinas como tratamiento para la enfermedad cardiovascular. ACTA MEDICA GRUPO ÁNGELES. Volumen 7, No. 3, julio-septiembre 2009
3. Goldstein JL, Brown MS. The low-density lipoprotein pathway and its relation to atherosclerosis. *Ann Rev Biochem* 1977; 46: 897-930
4. Steinberg D. The discovery of the statins and the end of the controversy. *J Lipid Res* 2006; 47: 1339-1351.
5. L.Turpin-Fenoll, J.Millán-Pascual. Estatinas y patología neuromuscular. REV NEUROL 2008; 47 (1):46-51
6. Istvan ES, Deisenhofer J. Structural mechanism for statin inhibition of HMG-CoA reductase. *Science* 2001; 292:1160-1164
7. Armitage J. The safety of statins in clinical practice. *Lancet* 2007; 370: 1781
8. Srinivasa RK. An Overview of statins as Hypolipidemic Drugs. *IJPSDR* 2011; Vol 3: 178-183
9. NLA Task Force on Statin Safety-2014 update. *J Clin Lipidol.* 2014;8(3 Suppl): S1-81
10. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutiu GD, Raal FJ, Ray KK et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, A etiology and Management. *Eur Heart J.* 2015;36:1012-1022
11. Rosenson RS. Statins: Actions, side effects and administration. Uptodate
12. FDA Drug Safety Communication: Important safety label changes to cholesterol-lowering statin drugs.
13. Strom B L, Shinnar R, Karlawisk J, Bilker WB. Statin therapy and risk of acute memory impairment, *JAMA Intern Med,* 2015;8(103-107)
14. Gómez Dantés O, Sesma S, Becerril V, Knaul F, Arreola H, Frenk J. Sistema de salud de México. *Salud Pública de México.* 2011;53 supl 2:S220-S232.
15. Partida Bush V. La transición demográfica y el proceso de envejecimiento en México. *La Situación demográfica de México 2004.* CONAPO. 2004:23-29.
16. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. *Mujeres y hombres en México 2010,* 14 edición. INEGI.

17. Lasses y Ojeda LA, Torres Gutiérrez JL, Salazar E. Dislipidemia en el anciano. *Archivos de Cardiología en México*. 2004; 74(4):315-26.
18. Castilla Guerra L, Fernández Moreno MC, López Chozas JM, Jiménez Hernández MD. Statins on stroke prevention: What an internist should know. *European Journal of Internal Medicine*. 2008;19:8-14.
19. Cibickova L. Statins and their influence on brain cholesterol. *Journal of Clinical Lipidology*. 2011;Vol 5, Issue 5:373-9.
20. Fruchart JC, Sacks F, Hermans MP, et al. e Residual Risk Reduction Initiative: A Call to Action to Reduce Residual Vascular Risk in Dyslipidemic Patients. e *American Journal of Cardiology*. 2008;102 Supl 10)
21. Lardizabal J, Deedwania P. Lipid-Lowering therapy with statins for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cardiol Clin*. 2011;29:87-103.
22. Macfarlane PW, Murray H, Sattar N, et al. e incidence and risk factors for new onset atrial fibrillation in the PROSPER study. *Europace*. 2011;13(5):634-63.
23. Meaney E, Vela A, Ramos A, Alemao E, Yin D. Cumplimiento de las metas con reductores del colesterol en pacientes mexicanos. El estudio COMETA México. *Gac Méd Mex*. 2004;140(5):493-501. ****
24. Nair AP, Darrow B. Lipid Management in the Geriatric Patient. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2009;38:185-206.
25. Horwich T, MacLellan R, Fonarow G. Statin therapy is associated with improved survival in ischemic and non- ischemic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43: 642-8.
26. Illnait-Ferrer J. Estatinas, uso racional en el tratamiento de la dislipoproteinemia. *Revista Cubana de Medicina General Integral*. 2009;25(2):17-25.
27. Down JR, Clear eld M, Tyroler HA, et al. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/ TexCAPS): Additional Perspectives on Tolerability of Long- Term Treatment With Lovastatin. *American Jour- nal Cardiology*. 2001;87:1074-9.
28. Sales FM. e Role of High-Density Lipoprotein (HDL) Cholesterol in the Prevention and Treatment of Coro- nary Heart Disease: Expert Group Recommendations. e *American Journal of Cardiology*. 2001;90:134-45.
29. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. e Design of a Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER). *Am J Cardiol*. 1999;84:1192-7.

Anexo 1.
HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Nombre: _____
NSS: _____

Edad: _____ Género 1.- femenino () 2.- masculino ()
Años de Escolaridad: _____
Tabaquismo 1.- activo () 2.- inactivo () 3.- Nunca ()
Consumo de alcohol: 1.- < 1 copa/día () 2.- de 1-2 copas/día () 3.- Más de 2 copas/día ()
Actividad física: 1.- Vigorosa () 2.- Moderada () 3.- Sedentario ()

Funcionalidad basal:
Katz _____ entra y sale de la cama solo: 1.- Si () 2.- No () utiliza solo el retrete: 1.- Si () 2.- No ()
Lawton y Brody _____ utiliza el transporte público: 1.- Si () 2.- No () va de compras de forma independiente: 1.- Si () 2.- No () es responsable respecto a la administración de sus medicamentos: 1.- Si () 2.- No ()

MMSE Folstein: _____
Polifarmacia: 1.- Si () 2.- No () No. De fármacos _____

cLDL basal: _____ AST basal: _____ ALT basal: _____
CPK basal: _____ CPK control: _____

Instrucciones:

A continuación, le serán mencionados a paciente síntomas musculares asociados al uso de estatinas. Deberá explicarse a paciente la asociación de dicha sintomatología posterior a inicio de tratamiento (en las últimas cuatro semanas), con especificación en los correspondientes rubros de intensidad y localización.

1. ¿Ha presentado dolor muscular en alguna parte del cuerpo?
a) SI (pase a pregunta 2) b) NO (pase directamente a pregunta 4)
2. Si ha respondido que sí a la pregunta anterior, especifique si la presencia de dolor se ha manifestado de forma simétrica.
a) SI b) NO
3. De las siguientes opciones, elija la localización de dicha sintomatología.
a) Cuello y/o parte superior del cuello b) Extremidades superiores (hombro, brazo, mano)
c) Espalda baja d) Extremidades inferiores (glúteos, piernas o pies)
4. ¿Ha presentado debilidad muscular en alguna parte del cuerpo?
a) SI (pase a pregunta 5) b) NO (pase directamente a pregunta 7)
5. Si ha respondido que sí a la pregunta anterior, especifique si la presencia de debilidad se ha manifestado de forma simétrica.
a) SI b) NO
6. De las siguientes opciones, elija la localización de dicha sintomatología.
7. a) Cuello y/o parte superior del cuello b) Extremidades superiores (hombro, brazo, mano)
c) Espalda baja d) Extremidades inferiores (glúteos, piernas o pies)
8. ¿Cualquiera de los síntomas previamente descritos le ha ocasionado incapacidad para la realización de sus actividades de la vida diaria?
a) SI (especifique) _____ b) NO

Anexo 2.
ESCALA DE LAWTON Y BRODY

ACTIVIDADES INSTRUMENTALES DE LA VIDA DIARIA	
Paciente.....Edad..... Sexo.....	
Anotar con la ayuda del cuidador principal, cual es la situación concreta personal del paciente, respecto a estos 8 ítems de actividad instrumental de la vida diaria	
ESCALA DE ACTIVIDAD INSTRUMENTAL DE LA VIDA DIARIA	Puntos
A. CAPACIDAD PARA USAR EL TELÉFONO	
1. Utiliza el teléfono a iniciativa propia, busca y marca los números, etc.	1
2. Marca unos cuantos números bien conocidos	1
3. Contesta el teléfono pero no marca	0
4. No usa el teléfono	0
B. IR DE COMPRAS	
1. Realiza todas las compras necesarias con independencia	1
2. Compra con independencia pequeñas cosas	0
3. Necesita compañía para realizar cualquier compra	0
4. Completamente incapaz de ir de compras	0
C. Preparación de la comida	
1. Planea, prepara y sirve las comidas adecuadas con independencia	1
2. Prepara las comidas si se le dan los ingredientes	0
3. Caliente y sirve las comidas pero no mantiene una dieta adecuada	0
4. Necesita que se le prepare y sirva la comida	0
D. CUIDAR LA CASA	
1. Cuida la casa sólo o con ayuda ocasional (para trabajos pesados)	1
2. Realiza tareas domésticas ligeras como fregar los platos o hacer camas	1
3. Realiza tareas domésticas ligeras pero no puede mantener un nivel de limpieza aceptable	1
4. Necesita ayuda en todas las tareas de la casa	1
5. No participa en ninguna tarea doméstica	0
E. LAVADO DE ROPA	
1. Realiza completamente el lavado de ropa personal	1
2. Lava ropa pequeña	1
3. Necesita que otro se ocupe del lavado	0
F. MEDIO DE TRANSPORTE	
1. Viaja con independencia en transportes públicos o conduce su propio coche	1
2. Capaz de organizar su propio transporte usando taxi, pero no usa transportes públicos	1
3. Viaja en transportes públicos si le acompaña otra persona	1
4. Sólo viaja en taxi o automóvil con ayuda de otros	0
5. No viaja	0
G. RESPONSABILIDAD SOBRE LA MEDICACIÓN	
1. Es responsable en el uso de la medicación, dosis y horas correctas	1
2. Toma responsablemente la medicación si se le prepara con anticipación en dosis separadas	0
3. No es capaz de responsabilizarse de su propia medicación	0
H. CAPACIDAD DE UTILIZAR EL DINERO	
1. Maneja los asuntos financieros con independencia, recoge y conoce sus ingresos	1
2. Maneja los gastos cotidianos pero necesita ayuda para ir al banco, grandes gastos, etc...	1
3. Incapaz de manejar dinero	0
Máxima dependencia 0 puntos	Independencia total 8 puntos

Anexo 3.

ÍNDICE DE KATZ (ACTIVIDADES BÁSICAS DE LA VIDA DIARIA)

LAVADO

- | | | |
|--|---|---|
| <input type="checkbox"/> No recibe ayuda (entrada y salida de la bañera por sí mismo, si esta es de forma habitual al bañarse) | <input type="checkbox"/> Recibe ayuda en la limpieza de sólo una parte de su cuerpo (por ejemplo espalda o piernas) | <input checked="" type="checkbox"/> Recibe ayuda en el aseo de más de una parte de su cuerpo o ayuda al entrar y salir de la bañera |
|--|---|---|

VESTIDO

- | | | |
|--|---|---|
| <input type="checkbox"/> Toma la ropa y se viste completamente sin ayuda | <input type="checkbox"/> Sin ayuda, excepto para atarse los zapatos | <input checked="" type="checkbox"/> Recibe ayuda para coger la ropa o ponérsela, o permanece parcialmente vestido |
|--|---|---|

USO DE RETRETE

- | | | |
|--|---|--|
| <input type="checkbox"/> Va al retrete, se limpia y se ajusta la ropa sin ayuda (puede usar bastón, andador o silla de ruedas) | <input checked="" type="checkbox"/> Recibe ayuda para ir al retrete, limpiarse, ajustarse la ropa o en el uso nocturno del orinal | <input checked="" type="checkbox"/> No va al retrete |
|--|---|--|

MOVILIZACION

- | | | |
|--|---|--|
| <input type="checkbox"/> Entra y sale de la cama. Se sienta y se levanta sin ayuda (puede usar bastón o andador) | <input checked="" type="checkbox"/> Entra y sale de la cama, se sienta y se levanta de la silla con ayuda | <input checked="" type="checkbox"/> No se levanta de la cama |
|--|---|--|

CONTINENCIA

- | | | |
|--|---|---|
| <input type="checkbox"/> Controla completamente ambos esfínteres | <input checked="" type="checkbox"/> Incontinencia ocasional | <input checked="" type="checkbox"/> Necesita supervisión. Usa sonda vesical o es incontinente |
|--|---|---|

ALIMENTACION

- | | | |
|------------------------------------|---|--|
| <input type="checkbox"/> Sin ayuda | <input type="checkbox"/> Ayuda sólo para cortar la carne o untar el pan | <input checked="" type="checkbox"/> Recibe ayuda para comer o es alimentado parcial o completamente usando sondas o fluidos intravenosos |
|------------------------------------|---|--|

Independiente


Dependiente

VALORACION

- Independiente en todas las funciones
- Independiente en todas, salvo en una de ellas
- Independiente en todas, salvo lavado y otras mas.
- Independiente en todas, salvo lavado, vestido y otras mas.
- Independiente en todas, salvo lavado, vestido, uso del inodoro, movilización y otras mas.
- Dependencia en las seis funciones.

Otras dependencias al menos en dos funciones, pero no clasificable como C, D, E o F.

Anexo 4.
ÍMINI MENTAL STATE EXAMINATION (FOLSTEIN)

ORIENTACIÓN	PUNTOS
¿Qué año-estación-fecha-día-mes es?	(5)
¿Dónde estamos? (estado-país-ciudad-hospital-piso)	(5)
MEMORIA INMEDIATA	
Repetir 3 nombres ("mesa", "llave", "libro"). Repetirlos de nuevo hasta que aprenda los tres nombres y anotar el número de ensayos.	(3)
ATENCIÓN Y CÁLCULO	
Restar 7 a partir de 100, 5 veces consecutivas. Como alternativa, deletrear "mundo" al revés	(5)
RECUERDO DIFERIDO	
Repetir los 3 nombres aprendidos antes	(3)
LENGUAJE Y CONSTRUCCIÓN	
Nombrar un lápiz y un reloj mostrados	(2)
Repetir la frase "Ni si es, ni no es, ni peros"	(1)
Realizar correctamente las tres órdenes siguientes: "Tome este papel con la mano derecha, dóblelo por la mitad y póngalo en el suelo"	(3)
Leer y ejecutar la frase "Cierre los ojos"	(1)
Escribir una frase con sujeto y predicado	(1)
Copiar este dibujo: 	(1)
Puntuación total	