

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA**

**GUÍA EDUCATIVA DIRIGIDA A PACIENTES QUE EGRESAN DEL SERVICIO
DE ADULTOS DE LA UNIDAD DE CIRUGÍA CARDIOVASCULAR (UNICAR) A
QUIENES SE LES PRESCRIBEN ESTATINAS**

MAIRA SUCELY IXCOT GONZÁLEZ

QUÍMICA FARMACÉUTICA

GUATEMALA, NOVIEMBRE DE 2009

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA**

**GUÍA EDUCATIVA DIRIGIDA A PACIENTES QUE EGRESAN DEL SERVICIO
DE ADULTOS DE LA UNIDAD DE CIRUGÍA CARDIOVASCULAR (UNICAR) A
QUIENES SE LES PRESCRIBEN ESTATINAS**



GUATEMALA, NOVIEMBRE DE 2009

JUNTA DIRECTIVA

Oscar Cóbar Pinto, Ph.D.	Decano
Lic. Pablo Ernesto Oliva Soto, M.A.	Secretario
Licda. Lillian Raquel Irving Antillón, M.A.	Vocal I
Licda. Lilliana Vides de Urízar	Vocal II
Lic. Luis Antonio Gálvez Sanchinelli	Vocal III
Br. María Estuardo Guerra Valle	Vocal IV
Br. Berta Alejandra Morales Mérida	Vocal V

AGRADECIMIENTOS

- A UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
- A FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS Y FARMACIA
- A MIS ASESORES DR. WALTER MAZARIEGOS
LICDA. GLORIA NAVAS ESCOBEDO
- A SILVIA LOPEZ
GRACIAS POR APOYARME SIEMPRE
- A UNIDAD DE CIRUGÍA CARDIOVASCULAR
'UNICAR'
- A TODAS LAS PERSONAS QUE COLABORARON EN LA
ELABORACION DE ESTA TESIS

DEDICATORIA

A DIOS Y A LA VIRGEN

Por ser mi luz, mi guía y por bendecirme con un logro más.

A MIS PADRES

Justa González de Ixcot y Héctor Ixcot, por Todo el sacrificio, amor y comprensión. Los quiero mucho.

A MIS HERMANOS
Y HERMANAS

Por el apoyo y consejos que me dieron.

A MI ESPOSO

Francisco Octavio Culajay, por cambiarme la vida haciéndome muy feliz y apoyarme en todo momento. Te amo.

A MIS HIJOS

Astrid y Panchito, porque son mi mayor tesoro y el mejor regalo que Dios me ha dado. Los quiero mucho.

A MI SUEGRA

Marta Culajay, por su apoyo, cariño y sus consejos, este logro también es gracias a usted.

A MIS AMIGOS

Loida, Betty, Estuardo, Dennis, Leslie y Elena. Gracias por su amistad.

INDICE

CONTENIDO	-PÁGINAS-
1. Resumen	1
2. Introducción	2
3. Antecedentes	3
4. Justificación	55
5. Objetivos	56
6. Materiales y Métodos	57
7. Resultados	60
8. Discusión de resultados	75
9. Conclusiones	79
10. Recomendaciones	80
11. Referencias	81
12. Anexos	86

1. RESUMEN

El trabajo se realizó con el propósito de crear un instrumento que pueda ser utilizado por los pacientes que padecen de hipercolesterolemia (alteración de los lípidos plasmáticos) y que asisten a la Unidad de Cirugía Cardiovascular de Guatemala "UNICAR", debido a que no existe material educativo dirigido a pacientes acerca de cómo, cuándo y a qué hora tomar los medicamentos que el médico les receta siendo en este caso las Estatinas.

El universo de trabajo estuvo conformado por pacientes con hipercolesterolemia, que asistieron a UNICAR. Se extrajo una muestra de 66 pacientes; tratándose de una muestra por intención debido a la particularidad del estudio. A estos pacientes se les realizó una entrevista semiestructurada de forma personal, los resultados fueron tabulados y analizados, con el fin de establecer los principales aspectos que fueron enfocados en el documento, así como el lenguaje que favorezca la mejor comprensión del mismo.

De acuerdo a la entrevista se pudo establecer que la mayoría de los pacientes poseían un bajo nivel de conocimiento sobre la Hipercolesterolemia, tomando este aspecto de importancia para incluir en la guía, así como si realmente cumplen con los horarios de toma de los mismos y los efectos adversos que puedan causarles, entre otros. En base a las respuestas que los pacientes dieron, se demostró que la guía elaborada es ideal para utilizarla con la mayoría de personas que sufren hipercolesterolemia, ya que cumple con las expectativas de los pacientes para ampliar su conocimiento y la forma correcta de mantener controlado su padecimiento.

2. INTRODUCCIÓN

El servicio de adultos de la Unidad de Cirugía Cardiovascular es una entidad que presta sus servicios a la población que padece de enfermedades cardíacas específicamente, prescribe tratamientos farmacológicos dentro de los cuales se incluyen a las estatinas que son utilizadas para reducir el colesterol, proteger contra cualquier daño que pueda producirse por una enfermedad en la arteria coronaria y prevenir los ataques al corazón (11.3).

En cuanto a proporcionar beneficios a la salud a un amplio segmento de la población, las estatinas podrían ser consideradas como las drogas más importantes surgidas en los últimos tiempos. Prescritas de manera común, las estatinas incluyen atorvastatina, rosuvastatina, pravastatina y simvastatina (11.7).

Normalmente, pueden presentar efectos adversos, tales como toxicidad en el hígado y si un paciente padece enfermedad en el hígado, éste debe ser monitorizado. Otros efectos adversos que podrían aparecer son la diarrea, acidez estomacal o indigestión, náuseas, estreñimiento, dolor o retortijones en el estómago, dolor en los músculos o las articulaciones, cansancio extremo, dolor de cabeza, reacciones cutáneas, visión borrosa y trastornos del sueño (11.15).

Debido a todas estas manifestaciones que podrían presentar dichos medicamentos y a la falta de conocimiento que tienen los pacientes en cuanto a las estatinas, fue necesaria la elaboración de una Guía Educativa que contuviera información sobre el uso adecuado de las estatinas. Se realizó una entrevista semiestructurada de forma personal a 66 pacientes del servicio de adultos de la unidad de cirugía cardiovascular, previos a realizarse una cirugía de Bypass con el fin de establecer los principales aspectos a ser enfocados en la guía así como el lenguaje accesible para favorecer la mejor comprensión del mismo (11.31).

3. ANTECEDENTES

3.1 DISLIPIDEMIA:

Dislipidemia es cualquier alteración de la concentración de los lípidos plasmáticos (colesterol y triglicéridos). Las dislipidemias secundarias (originadas por una enfermedad subyacente) son las mayoritarias, mientras que las dislipidemias primarias representan únicamente un 5% de los casos (11.1).

Para el manejo diagnóstico del paciente dislipémico se deben emplear básicamente tres tipos de parámetros clínicos: la concentración plasmática de colesterol total (CT), la concentración plasmática de colesterol LDL (LDL) y la concentración plasmática de triglicéridos (TG) (11.1).

Los valores de concentración plasmática de colesterol y triglicéridos para los que se considera que el paciente presenta hipercolesterolemia o hipertrigliceridemia dependerán de si el paciente presenta o no antecedentes de eventos cardiovasculares previos, es decir, de si nos encontramos ante una situación de prevención primaria (pacientes que no han sufrido ningún tipo de evento cardiovascular) o de prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular (11.1).

La finalidad última del tratamiento hipolipemiante no es la reducción de los niveles elevados de lípidos, sino la reducción de la mortalidad y morbilidad cardiovascular, por lo que en el plan terapéutico del paciente se debe contemplar también el tratamiento de los otros factores que presente, y que le supongan un mayor riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular (11.1, 11.2).

La decisión de tratar al paciente y el tipo de abordaje terapéutico (con medidas higiénico-dietéticas y/o tratamiento farmacológico) se fundamentará por tanto no sólo en los valores de lípidos plasmáticos que presente el paciente, sino también en el riesgo coronario global del mismo (11.2).

El Panel de Expertos en el Tratamiento de las Dislipidemias del Adulto (Adult Treatment Panel: ATP), del Programa Nacional Americano para Educación sobre el Colesterol (Nacional Cholesterol Education Program: NCEP), desarrolló hasta el momento tres guías, denominadas ATP (Adult Treatment Panel) I, ATP II y ATP III (11.37).

El ATP I (1988) enfatiza el tratamiento exclusivamente en la reducción del LDLc, lo que se logra mediante resinas de intercambio y ácido nicotínico. En ATP II (1993) el riesgo del paciente orienta la terapéutica; el objetivo del LDLc para los paciente coronarios se establece en = 100 mg/dL y se incluye a las "estatinas como drogas mayores". El ATP III (2001) identifica el nivel óptimo de LDLc como < 100 mg/dL; el grupo de pacientes en Alto Riesgo con objetivo de LDLc < 100 mg/dL ahora incluye a los pacientes con equivalentes coronarios, prestándose mayor atención al HDLc. El colesterol No-HDLc se establece como un objetivo secundario de la terapéutica (11.37).

En ATP III (2001) las metas de LDLc a lograr se establecen según el riesgo del paciente:

Categoría de Riesgo (FR):	Meta LDL *:	Fármacos desde:
Coronariopatías o equivalente (Riesgo a 10 años > 20 %)	< 100 mg/dL	= 130 mg/dL
= 2 FR (Riesgo a 10 años = 20 %)	< 130 mg/dL	Riesgo a 10 años 10–20%: = 130 mg/dL Riesgo a 10 años < 10 %: = 160 mg/dL
0 – 1 FR	< 160 mg/dL	= 190 mg/dL
Meta LDL *: si supera, cambio del estilo de vida.		

Fuente: Revista de la Facultad de medicina 2005 Vol. 6 No. 1

En el año 2004 se actualiza la guía ATP III, introduciéndose las siguientes recomendaciones:

- Obtener un lipoproteico en ayunas en todos los adultos de 20 años o mayores (repetir cada 5 años).
- Establecer la presencia de coronariopatía, de equivalentes de riesgo coronario y de factores de riesgo para el desarrollo de coronariopatía.
- A pacientes con riesgo intermedio, estimar el Riesgo Framinham.
- Establecer la presencia del síndrome metabólico.
- Considerar factores de riesgo emergentes, como la Proteína C Reactiva de Alta Sensibilidad (hs CRP) (11.37).

Clasificación del Perfil Lipoproteico:

Colesterol Total	Colesterol LDLc
< 200 Deseable	< 70 Óptimo en pacientes de alto riesgo
< 240 Alto Limítrofe	< 100 Óptimo
240+ Alto	< 130 próximo al Óptimo
Triglicéridos	< 160 Alto límite
< 150 Normal	< Alto
< 200 Alto Limítrofe	190+ Muy Alto
200-499 Alto	Colesterol HDLc
500+ Muy Alto	< 40 Bajo
	60+ Alto

Fuente: Revista de la Facultad de medicina 2005 Vol. 6 No. 1

Indicaciones Terapéuticas Basadas en el LDLc y la Estratificación del Riesgo.

Riesgo:	Objetivo LDL Standard:	Objetivo LDL Opcional:
Muy Alto	< 100. Si =100: Estatina	< 70. Si =70 Estatina opcional
Alto	< 100. Si =100: Estatina > TG/ < HDL: Estatina + (considerar) fibrato ó niacina.	
Moderadamente Alto	< 130. Si =130: Estatina	< 100. Entre 100-130, Estatina opcional.
Intermedio	< 130. Si =130: Estatina opcional	Si = 160, Estatina.
Bajo	< 160. Si =160: Estatina opcional	Si = 190, Estatina.

Fuente: Revista de la Facultad de medicina 2005 Vol. 6 No. 1

3.2 HIPERCOLESTEROLEMIA:

Es uno de los principales factores de riesgo, por lo que su control mediante medidas terapéuticas es importante a fin de reducir el desarrollo de enfermedad cardiovascular, en prevención secundaria, la hipercolesterolemia se debe tratar siempre, ya sea con medidas higiénico-dietéticas o con terapia farmacológica, en función de los valores de LDL que presente el paciente (11.2, 11.3).

3.2.1 Tratamiento no farmacológico: modificación del estilo de vida (MEV)

Se trata de la primera medida terapéutica que se debe instaurar en un paciente con hipercolesterolemia y se debe mantener indefinidamente. Se trata de promover el abandono del tabaco, el ejercicio físico y el consumo de una dieta hipolipemiante, y el control de otras enfermedades asociadas como la HTA, diabetes, etc. (11.2, 11.3).

3.2.2 Tratamiento farmacológico:

Los grupos farmacológicos disponibles para el tratamiento de la hipercolesterolemia son las estatinas, los fibratos, las resinas, ezetimiba, niacina y los ácidos grasos omega 3 (11.2, 11.3).

3.3 ESTATINAS:

Los inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa, o estatinas, se encuentran entre los agentes hipocolesterolémicos más utilizados actualmente, ya que han demostrado su eficacia para reducir el colesterol sérico sin efectos colaterales importantes (11.3).

Desde que en 1994 aparece publicado el estudio 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study Group 1994), que demuestra que un tratamiento hipocolesterolémico prolongado reduce la morbilidad y mortalidad por causa cardiovascular, han aparecido numerosas evidencias de que las estatinas son capaces de intervenir en los fenómenos que acompañan a la aterosclerosis, ayudando a explicar las observaciones clínicas de dicho estudio. Los beneficios del tratamiento con inhibidores de la HMG-CoA reductasa, no podían ser explicados por la regresión de la lesión ateromatosa ni por la simple disminución de los niveles plasmáticos de LDL, ya que cuando se conseguía por otros medios dietéticos o farmacológicos, el aumento de la supervivencia a accidentes cardiovasculares no era significativo. Es más, tras la administración prolongada de estatinas, se comprobó una mejor respuesta coronaria a la acetilcolina, un marcador de la función endotelial habitualmente utilizado que persistió más allá de la disminución de los niveles de LDL, así como una disminución del número de ataques isquémicos. Se ha comprobado un efecto beneficioso de las estatinas de algunos de los procesos implicados en el desarrollo de la aterosclerosis, como la proliferación de las células de la musculatura lisa vascular y la infiltración de macrófagos. Así mismo existen, evidencias de mejoras de la función endotelial tanto patológicas y modelos experimentales aterogénicos como no aterogénicos (11.3).

3.2.1 Mecanismo de acción:

El hígado es el sitio principal de síntesis de lipoproteínas y del catabolismo de las LDL. Más de las tres cuartas partes del depósito total de colesterol es origen endógeno, y de él, dos tercios se producen en el hígado a partir del mevalonato.

En esta vía metabólica, la reacción determinante está catalizada por la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa. Por analogía estructural con el sustrato de esta reacción, las estatinas, son eficaces inhibidores competitivos y reversibles de dicha enzima. En consecuencia, estos fármacos reducen la biosíntesis intracelular hepática de colesterol y disminuyen su depósito celular (11.4, 11.5)

Puesto que la cantidad intracelular de colesterol guarda una relación inversa con la velocidad de síntesis de receptores celulares para las LDL, cuando se reduce la concentración intracelular de colesterol, provoca la estimulación de la síntesis de receptores de LDL y su expresión en la superficie de los hepatocitos. Estos receptores cumplen la función de captar no solo a las LDL, sino también a sus precursores, VLDL y sus remanentes VLDL cuya hidrólisis producen LDL. Cuanta mas VLDL y remanentes sean captados, menor número de LDL se formará; por tanto, el aumento de receptores LDL inducido por las estatinas, va a conseguir por un mecanismo indirecto, el aumento del catabolismo de las VLDL y sus remanentes, reduciendo el número de moléculas que se convertirán en LDL. Esta acción sobre las VLDL explica porqué las estatinas son capaces de reducir, aunque de una manera mas inconstante y en menor grado, las concentraciones plasmáticas de triglicéridos (11.4, 11.5).

3.3.2 Importancia biológica de la vía del mevalonato:

El hígado es el órgano diana por excelencia de las estatinas, pero la enzima HMG-CoA reductasa, se encuentra también localizada en células extrahepáticas. más, mediante esta vía metabólica, además de colesterol, se sintetiza una serie de compuestos importantes en biología celular. Entre ellos se encuentra el isopentil-pirofosfato, precursor de la isopentiladenina, que interviene en la síntesis de ARN de transferencia. Otro producto de la vía del mevalonato es el farnesilpirofosfato, que da lugar al geranilgeranilpirofosfato, implicado en la síntesis de ubiquinona o coenzima Q 10, antioxidante endógeno que interviene en la cadena de transporte electrónico mitocondrial. El geranilgeranilpirofosfato se

utiliza también en la modificación postrasduccional de proteínas celulares preniladas, como las proteínas G de pequeño peso molecular (proteínas Rho), entre las que se encuentran proteínas necesarias para la transducción de la señal desde múltiples receptores celulares importantes en la fisiología vascular, como los receptores de trombina, endotelina y angiotensina II (11.5, 11.6).

El farnesilpírofosfato es a su vez responsable de la prenilación de las proteínas p21-Ras, cruciales en la señalización celular a partir de los receptores tirosina quinasa de los factores de crecimiento, como es el derivado de plaquetas (PDGF). Por último, el geranilgeranilpírofosfato también es el precursor del dolicol, un isoprenoide de cadena larga utilizado como lanzadera en el proceso de glucosilación de proteínas (11.5, 11.6).

A través del agotamiento de isoprenoides, las estatinas podrían tener, por tanto, una variedad de efectos celulares, que no estarían relacionados con su efecto hipocolesterolémico, ni con el agotamiento de esteroides, ya que el aporte de estos, es necesario para la síntesis de hormonas, vitamina D y ácidos biliares, que se consigue mediante el colesterol ingerido con la dieta (11.6).

3.3.3 Efecto antiaterosclerótico directo de las estatinas:

En la génesis de la lesión aterosclerótica intervienen activamente las células de la musculatura lisa vascular que proliferan para formar la placa de ateroma. También, las células espumosas, provenientes de los macrófagos que migraron a la pared vascular y posteriormente se transformaron por acción de la LDL, así como las relacionadas con los fenómenos trombóticos que acompañan a la aterosclerosis (11.6).

3.3.4 Efecto antiproliferativo sobre las células de musculatura lisa vascular:

La proliferación de las células de la musculatura lisa vascular es uno de los principales procesos implicados en el desarrollo de la aterosclerosis, de manera que todos los factores que afectan a la proliferación, controlan a su vez el desarrollo de la lesión aterosclerótica. En este proceso, se requieren varios productos derivados

de la vía metabólica del mevalonato. Uno de ellos es el mismo colesterol, que proviene tanto de la síntesis endógena, como del aporte exógeno; encontrándose ambas vías activadas en las en las células en crecimiento. Por otro lado los isoprenoides derivados del mevalonato, están implicados en la regulación de la síntesis de ADN, y por tanto en la regulación del crecimiento celular (11.6).

Es lógico pensar en la inhibición de la HMG-CoA reductasa, y por tanto el agotamiento de productos derivados del mevalonato, sea capaz de intervenir en la proliferación celular. El tratamiento con fármacos de este grupo, como la Simvastatina, consiguió inhibir la proliferación de miocitos de aorta. Este efecto es revertido totalmente por la presencia de mevalonato, y parcialmente por geraniol, farnesol y geranilgeraniol, todos ellos metabolitos intermediarios de la síntesis metabiológica del colesterol. Del mismo modo, el tratamiento con estos fármacos logra inhibir la migración, así como la hipertrofia de las células de la musculatura lisa vascular. Estas propiedades de las estatinas son independientes de su capacidad hipolipemiente (11.6).

Parece que los isoprenoides juegan un papel fundamental en los procesos de proliferación o migración de estas células, ya que el aporte de colesterol necesario para la síntesis de las membranas de nuevas células se obtiene por vía exógena. De los diferentes derivados de la vía del mevalonato, podrían estar implicados tanto el dolicol y sus derivados glicosilados como las proteínas preniladas (11.6).

Otro de los mecanismos de señalización celular afectado por la inhibición de la HMG-CoA reductasa, y mas concretamente por Simvastatina, es la concentración de Ca^{2+} intracelular. En este sentido, se ha comprobado que la incubación de células de musculatura lisa vascular con Simvastatina fue capaz de disminuir la liberación de Ca^{2+} en respuesta a vasopresina y angiotensina II, agonistas que provocan la estimulación, tanto de la proliferación, como de la migración de células del músculo liso vascular. Esta señal cálcica está a su vez controlada por proteína

G de bajo peso molecular que sufren el proceso de prenilación para su correcto funcionamiento (11.6, 11.7).

La respuesta mitogénica de la musculatura lisa vascular también está mediada por la proteína Kinasa C. Existen datos que confirman que la inhibición de la HMG-Co A reductasa, es capaz de estimular la actividad proteína kinasa C seguramente por la inhibición de la fosfatasa responsable de su defosforilación. Esto podría ser otro de los mecanismos implicados en la inhibición de la proliferación de células de la musculatura lisa vascular (11.6, 11.7).

En el desarrollo de la lesión ateromatosa, se ha implicado así mismo al proceso de apoptosis o muerte programada de las células, ya que este proceso podría de algún modo ayudar a controlar el número de células de musculatura lisa vascular en esta lesión de carácter proliferativo (11.6, 11.7, 11.8.).

Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, además de afectar a los procesos de migración y proliferación celular, son capaces de inducir la apoptosis de las células del músculo liso de la pared arterial en cultivo, relacionándose este efecto con la prenilación de proteínas Rho. Si las estatinas tuvieran este mismo efecto in vivo, su importancia clínica sería controvertida, ya que, por un lado, el incremento de apoptosis puede contribuir a atenuar el engrosamiento de la íntima en una aterosclerosis temprana. Pero, por otro lado, podría agravar la inestabilidad de la placa de ateroma y favorecer la aparición de accidentes vasculares (11.7, 11.8).

3.3.5 Efectos sobre neutrófilos, monocitos y macrófagos:

Un punto clave en la patogénesis de la aterosclerosis, lo constituye la transformación de los macrófagos en células espumosas. Cuando los monocitos son atraídos al lugar de la lesión endotelial (origen de la posterior lesión ateromatosa), migran a los tejidos y se convierten en macrófagos, que al incorporar gran cantidad de LDLox, se transforman en células espumosas (11.7, 11.8).

Se ha demostrado que la simvastatina, es capaces de inhibir la oxidación de LDL en monocitos, contribuyendo este efecto antioxidante a la disminución de la formación de células espumosas. Esta acción de las estatinas, al igual que otras anteriormente descritas es revertida por una adición suplementaria de mevalonato. El mecanismo por el cual se consigue la inhibición de la oxidación de LDL in vivo, no parece, sin embargo, ser independiente de la capacidad hipolipemiante de las estatinas, ya que al incrementar estos fármacos la síntesis de receptores de LDL, favorece la retirada de estas lipoproteínas del medio y así disminuye su oxidación. Pero este fenómeno también ocurre in vivo; para explicarlo, se ha lanzado la teoría de que las estatinas se unirían a la fracción fosfolipídica de las LDL, protegiendo al core de la lipoproteína de la acción oxidante de radicales libres (11.8).

Por otro lado, los inhibidores de la HMG-Co A, son capaces de inhibir la migración transendotelial de neutrófilos, así como de alterar la capacidad quimiotáctica de los monocitos. Este tipo de respuesta inmunológica se ha visto implicada en patologías isquémicas, como la angina de pecho, que son una de las consecuencias de la aterosclerosis. Esta inhibición en la respuesta inmunitaria, puede contribuir a la disminución de la mortalidad y morbilidad por causa cardiovascular observada en pacientes tratados con simvastatina (11.8).

Así mismo, el tratamiento con atorvastatina, puede reducir la respuesta inflamatoria asociada a la lesión aterosclerótica al disminuir tanto la activación del NF- κ B, como la expresión de la proteína quimiotáctica de monocitos (MCP- 1) en células musculares lisas en cultivo, pudiendo contribuir estos efectos a la estabilización de la placa de ateroma y por tanto a la disminución de manifestaciones isquémicas (11.8).

Otro de los efectos observados tras un tratamiento con estatinas, concretamente simvastatina y atorvastatina, fue una regulación aterógrada o «downregulation» de la NO sintasa inducible. La expresión de esta enzima

inducible ha sido asociada al desarrollo de procesos ateroscleróticos, probablemente provocando un aumento de estrés oxidativo (11.8).

3.3.6 Efectos sobre la agregación plaquetaria y fibrinólisis:

La hipercolesterolemia se asocia normalmente a trastornos que favorecen la coagulación, así como a un aumento de la reactividad de las plaquetas y a un incremento de los niveles de tromboxano B₂. Desde hace tiempo se sabe que en pacientes hipercolesterolémicos tratados con estatinas, estos parámetros se normalizan. Siempre se atribuyó este efecto a cambios en la composición lipídica de la membrana plaquetaria debidos a la disminución de las concentraciones plasmáticas de LDL. La modificación en la composición de la membrana de las plaquetas, podría alterar sus propiedades físico-químicas y hacerlas menos sensibles a los estímulos que desencadenan la coagulación. Sin embargo, otros tratamientos hipolipemiantes, con diferente mecanismo de acción (colestiramina o fibratos), no comparten estas propiedades (11.8, 11.9).

Aunque el mecanismo sigue sin estar completamente claro, hay indicios que nos hacen presumir que los cambios físico-químicos de la membrana citoplasmática, no son la única explicación de esta mejora de la coagulación y que posiblemente, haya otros procesos implicados. Podemos destacar que la inhibición de la HMG-CoA reductasa incrementa la actividad fibrinolítica de las células endoteliales aumentando la actividad del factor activador del plasminógeno tisular. Este efecto parece ser debido a que se impide la modificación por geranilgeranilación de proteínas Rho y como consecuencia, se favorece la rotura de filamentos de actina (11.8, 11.9).

3.3.7 Protección de las estatinas frente a la disfunción endotelial:

Uno de los beneficios que aparece más temprano tras el tratamiento con estatinas, es la mejora de la función endotelial. Aunque en un principio este efecto beneficioso se atribuyera a la disminución de concentraciones plasmáticas de

LDL, pronto se comenzó a estudiar si la inhibición de la HMG-CoA reductasa a nivel endotelial, ejercía efectos adicionales (11.8, 11.9).

De hecho, se sabía que la inhibición de la geranilgeranilación, reacción en la que está directamente implicado uno de los metabolitos intermediarios de la vía de la HMG-CoA reductasa, era capaz de producir la superinducción de la NO sintasa inducible en células de musculatura lisa vascular. Existen evidencias de que también la HMG-CoA reductasa está implicada en la regulación de la expresión y actividad de la NO sintasa endotelial constitutiva, contribuyendo este fenómeno a la restauración de la función endotelial (11.8, 11.9).

Se ha comprobado que la incubación de células endoteliales con estatinas, favorece la expresión de la NO sintasa endotelial constitutiva y previene la desregulación que sobre ella provocan las LDL oxidadas. Este hecho, que es independiente de las concentraciones de colesterol presentes en el medio en el que se encontraban las células, parece estar mediado por un aumento de la estabilidad del ARN mensajero de NO sintasa endotelial. En esta acción de las estatinas, se han implicado a las proteínas Rho, que regulan negativamente la expresión de la NO sintasa endotelial constitutiva. Estas proteínas necesitan ser modificadas por geranilgeranilación, para unirse a la membrana plasmática y realizar su función inhibitoria de la expresión de la NO sintasa endotelial (11.8, 11.9, 11.10).

Una de las consecuencias más interesantes, es que incluso en condiciones en las que no existen altas concentraciones de LDLox, las estatinas son capaces de afectar a la expresión de la NO sintasa, como ocurre en situaciones hipóxicas, protegiendo de este modo la función endotelial en patologías isquémicas. Se ha comprobado que tanto simvastatina como pravastatina son capaces de activar directamente la NO sintasa endotelial y producir NO (11.9, 11.10).

El NO no es el único factor endotelial cuya expresión está regulada por la vía de la HMG-CoA reductasa, también la expresión de la endotelina está mediada por esta vía, de manera que el tratamiento con atorvastatina y simvastatina fue capaz de inhibir la expresión de ARN mensajero de pre-pro-endotelina-1, y por tanto disminuyó la síntesis de endotelina, péptido endotelial con propiedades vasoconstrictoras y proliferativas (11.9, 11.10).

3.3.8 Efectos de las estatinas sobre la presión arterial:

El hecho de que las estatinas afecten a la función endotelial independientemente de su capacidad hipolipemiente, puede tener gran importancia en el control de la presión arterial, ya que en la hipertensión también existe una disfunción endotelial que podría ser corregida por la administración de estatinas. Del mismo modo, ya hay muchos pacientes hipertensos que están sometidos a un tratamiento hipolipemiente «agresivo» con inhibidores de la HMG-CoA reductasa, debido a que la hipercolesterolemia e hipertensión son dos patologías que se asocian con gran frecuencia (11.10, 11.11).

En ratas genéticamente hipertensas (SHR) sometidas a tratamiento con simvastatina a dosis análogas a las empleadas para el tratamiento hipocolesterolémico, se observó una clara mejoría de la función endotelial sin que existiera disminución significativa de los valores de presión arterial (11.10, 11.11, 11.12).

Empleando dosis mayores de inhibidores de HMG-CoA, existen datos experimentales en los que estos fármacos afectan a la presión arterial. Se sabe que pravastatina disminuyó los valores de presión arterial en ratas Dahl sensibles a la sal. Este efecto estaba acompañado de una reducción del daño glomerular y de la hipertrofia renal. Es importante destacar que los efectos observados fueron parecidos a pesar de tratarse de dos modelos experimentales distintos de hipertensión arterial (11.10, 11.11, 11.12).

Existe otro mecanismo por el cual las estatinas pudieran ser capaces de afectar a los valores tensionales; éste es la reducción de la actividad de la enzima convertidora de la angiotensina en plasma, probablemente a través de la disminución de la peroxidación lipídica. Hay que destacar también el efecto relajante de simvastatina sobre aorta y arterias mesentéricas aisladas de rata (datos no publicados) y la modulación por parte del endotelio de la acción simvastatina sobre anillos de aorta (11.12).

La simvastatina es capaz de mejorar notablemente la función endotelial en patologías en las que no existía hipercolesterolemia, así como provocaba una relajación dependiente de endotelio en arterias de animales sanos, pudiendo suponer este descubrimiento una nueva aplicación terapéutica de estos fármacos en enfermedades como la hipertensión arterial (11.12).

3.3.9 ATORVASTATINA:

La atorvastatina es un inhibidor selectivo y competitivo de la HMG-CoA reductasa, la enzima limitante responsable de la conversión del 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A a mevalonato, un precursor de los esteroides, incluyendo el colesterol. En el hígado se incorporan los triglicéridos y el colesterol a las VLDL y se liberan al plasma para su distribución en los tejidos periféricos. Las lipoproteínas de baja densidad (LDL) se forman a partir de las VLDL y se catabolizan principalmente mediante la elevada afinidad del receptor para la LDL. La atorvastatina reduce los niveles plasmáticos de colesterol y de las lipoproteínas inhibiendo en el hígado la HMG-CoA reductasa y la síntesis de colesterol y aumentando en la superficie celular el número de receptores hepáticos para la LDL, lo que da lugar a un incremento de la absorción y el catabolismo de las LDL. La atorvastatina reduce la producción de LDL y el número de partículas LDL, y produce un profundo y sostenido aumento en la actividad de los receptores para la LDL, junto con una modificación beneficiosa en la calidad de las LDL circulantes. El fármaco es eficaz en la reducción del colesterol-LDL en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica, una población que no responde

habitualmente a la medicación hipolipemiante. En un estudio de dosis respuesta, la atorvastatina ha demostrado reducir el colesterol total (30-46%), el colesterol-LDL (41-61%), la apoproteína B (34-50%) y los triglicéridos (14-33%) y producir aumentos variables en el HDL-C y la apoproteína A. Estos resultados concuerdan con lo observado en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica, diversas formas de hipercolesterolemia no familiar y en la hiperlipidemia mixta, incluyendo pacientes con diabetes mellitus no insulino dependiente. Las reducciones del colesterol total, colesterol-LDL y apoproteína B han demostrado reducir el riesgo de episodios cardiovasculares y la mortalidad cardiovascular (11.13).

3.3.9.1 Farmacocinética:

- Absorción: La atorvastatina se absorbe rápidamente tras su administración oral; las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan al cabo de 1 a 2 horas. El grado de absorción aumenta en proporción con la dosis de atorvastatina. Los comprimidos de atorvastatina tienen una biodisponibilidad del 95 al 99% comparados con la de las soluciones. La biodisponibilidad absoluta de atorvastatina es de aproximadamente un 12% y la disponibilidad sistémica de la actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa es de aproximadamente un 30%. La baja disponibilidad sistémica se atribuye a un aclaramiento presistémico en la mucosa gastrointestinal y/o a un metabolismo hepático de primer paso.
- Distribución: El volumen medio de distribución de la atorvastatina es de aproximadamente 381 l. La atorvastatina se une a las proteínas plasmáticas en un 98% o más.
- Metabolismo: La atorvastatina es metabolizada por el citocromo P-450 3A4 a sus derivados orto y parahidroxilados y a distintos productos de la betaoxidación. In vitro, la inhibición de la HMG-CoA reductasa por los metabolitos orto y parahidroxilados es equivalente a la de atorvastatina. Aproximadamente el 70% de la actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa circulante se atribuye a los metabolitos activos.

- Excreción: La atorvastatina se elimina principalmente por la bilis tras el metabolismo hepático y/o extrahepático. No obstante, el fármaco no parece sufrir una significativa recirculación enterohepática. La semivida de eliminación plasmática de la atorvastatina en el hombre es de aproximadamente 14 horas. La semivida de la actividad inhibitoria para la HMG-CoA reductasa es de aproximadamente 20 a 30 horas debido al efecto de los metabolitos activos (11.13, 11.14).

3.3.9.2 Poblaciones Especiales:

- Geriátrica: Las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y sus metabolitos activos son mayores en los ancianos sanos que en los adultos jóvenes, mientras que los efectos sobre los lípidos fueron comparables a los observados en poblaciones de pacientes más jóvenes.
- Pediátrica: No se dispone de datos farmacocinéticos en población pediátrica.
- Sexo: Las concentraciones de atorvastatina y sus metabolitos activos en mujeres difieren (aproximadamente la Cmax es un 20% mayor y la AUC un 10% inferior) de las de los hombres. Estas diferencias entre hombres y mujeres no fueron clínicamente significativas, ni produjeron diferencias clínicamente significativas en los efectos sobre los lípidos.
- Insuficiencia Renal: La enfermedad renal no afecta a las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y sus metabolitos activos ni a sus efectos sobre los lípidos.
- Insuficiencia hepática: Las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y sus metabolitos activos aumentan notablemente (aproximadamente 16 veces la Cmax y 11 veces el AUC) en pacientes con enfermedad hepática alcohólica crónica (Childs-Pugh B) (11.11, 11.14, 11.15).

3.3.9.3 Indicaciones:

- Hipercolesterolemia: La atorvastatina está indicada como tratamiento adicional a la dieta en la reducción del colesterol total elevado, el colesterol

LDL, la apoproteína B y los triglicéridos en pacientes con hipercolesterolemia primaria incluyendo la hipercolesterolemia familiar (variante heterocigótica) o hiperlipidemia combinada (mixta) (correspondiente a los tipos IIa y IIb de la clasificación de Frederickson) cuando la respuesta obtenida con la dieta u otras medidas no farmacológicas han sido inadecuadas. La atorvastatina está también indicada, para reducir el colesterol total y colesterol LDL en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica, en terapia combinada con otros tratamientos hipolipemiantes (p. ej., aféresis de las LDL) o si no se dispone de estos tratamientos (11.14, 11.15).

Antes de tomar la atorvastatina, el paciente debe haber llevado a cabo una dieta estándar para reducir los niveles de colesterol y debe continuar con ella durante el tratamiento. La dosis inicial habitual es de 10 mg una vez al día. Las dosis deben individualizarse de acuerdo con los niveles basales del colesterol LDL, el objetivo del tratamiento y la respuesta del paciente. El ajuste de la dosis se debe hacer a intervalos de 4 o más semanas. La dosis máxima es de 80 mg una vez al día. Las dosis se pueden administrar en cualquier momento del día con o sin alimentos (11.14, 11.15).

- Hipercolesterolemia primaria e hiperlipidemia combinada (mixta): La mayoría de los pacientes se controlan con 10 mg de atorvastatina una vez al día. La respuesta terapéutica se observa al cabo de 2 semanas y habitualmente se alcanza la máxima respuesta a las 4 semanas. La respuesta se mantiene durante el tratamiento crónico (11.13, 11.15).
- Hipercolesterolemia familiar heterocigótica: Los pacientes deben iniciar el tratamiento con 10 mg de atorvastatina al día. Las dosis deben individualizarse y ajustarse cada 4 semanas hasta los 40 mg al día. Posteriormente, la dosis puede aumentarse hasta un máximo de 80 mg al

día o se puede combinar 40 mg de atorvastatina con una resina de intercambio iónico (11.13, 11.15).

- Hipercolesterolemia familiar homocigótica: En un estudio de uso compasivo en 64 pacientes, se dispuso de información confirmada sobre el receptor LDL de 46 de ellos. En estos 46 pacientes, el porcentaje medio de reducción del colesterol LDL fue de aproximadamente el 21%. Se administraron dosis de atorvastatina de hasta 80 mg/día. La dosis de atorvastatina en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica es de 10 mg al día. El fármaco debe utilizarse en terapia combinada con otros tratamientos hipolipemiantes (por ejemplo, aféresis de las LDL) en estos pacientes o si no se dispone de estos tratamientos (11.13, 11.15).
- Dosis en pacientes con insuficiencia renal: La enfermedad renal no afecta a las concentraciones plasmáticas de atorvastatina ni a sus efectos sobre los lípidos; por lo tanto, no es necesario un ajuste de la dosis (11.13, 11.15).
- Uso en geriatría: La eficacia y seguridad en pacientes mayores de 70 años, utilizando las dosis recomendadas, es similar a la observada en la población general (11.13, 11.15).
- Uso en pediatría: Sólo debe ser utilizado en pediatría por especialistas. La experiencia en pediatría se reduce a un pequeño número de pacientes (de 4-17 años) con dislipidemias graves, como la hiperlipidemia familiar homocigótica. En esta población, la dosis inicial recomendada es de 10 mg. Según la respuesta y la tolerancia, esta dosis puede aumentarse hasta 80 mg al día. No se han evaluado en esta población datos de seguridad en el desarrollo (11.13, 11.15).

3.3.9.4 Contraindicaciones: La atorvastatina está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de este

medicamento, en pacientes con enfermedad hepática activa o con elevaciones injustificadas y persistentes de las transaminasas séricas que superen el triple del valor máximo de normalidad, miopatía, durante el embarazo, la lactancia y en mujeres en edad fértil que no empleen las adecuadas medidas anticonceptivas (11.16).

- Efectos hepáticos: Se recomienda la realización de pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento y posteriormente de forma periódica. En los pacientes que presenten cualquier signo o síntoma que sugiera lesión hepática deben de realizarse las pruebas de función hepática. Los pacientes que presenten un aumento en los niveles de transaminasas se deben de controlar hasta que esta(s) anomalía(s) quede(n) resuelta(s). En caso de un aumento persistente de las transaminasas 3 veces el valor máximo de normalidad, se recomienda una reducción de la dosis o la retirada de la atorvastatina (11.16).

La atorvastatina debe utilizarse con precaución en pacientes que consuman cantidades importantes de alcohol y/o que posean antecedentes de enfermedad hepática (11.16).

- Efectos en el músculo esquelético: Se han comunicado casos de mialgia en pacientes tratados con atorvastatina, incluyendo calambres musculares, en pacientes tratados con atorvastatina. El tratamiento debe interrumpirse si se observan unos niveles muy elevados de creatinfosfokinasa (CPK) o si se diagnostica o sospecha una miopatía. Deben determinarse los niveles de CPK en aquellos pacientes que desarrollen cualquier signo o síntoma que sugiera una miopatía. Si persiste un aumento significativo de la CPK (valores diez veces superiores al máximo de normalidad), se recomienda la disminución de la dosis o la retirada de la atorvastatina (11.17).

La atorvastatina se clasifica dentro de la categoría X de riesgo en el embarazo y está contraindicada en el embarazo y durante la lactancia. Las mujeres en edad

fértil deben emplear las adecuadas medidas anticonceptivas. No se ha demostrado la seguridad de atorvastatina durante el embarazo y la lactancia. En los estudios en animales se ha evidenciado que los inhibidores de la HMG-CoA reductasa pueden influir en el desarrollo de los embriones o fetos. Durante la exposición de las madres a dosis de atorvastatina superiores a 20 mg/kg/día (exposición clínica sistémica) se retrasó el desarrollo de las camadas y se redujo la supervivencia post-natal en ratas. En ratas, las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y sus metabolitos activos eran similares a las encontradas en la leche. Se desconoce si este fármaco o sus metabolitos se excretan en la leche humana (11.16, 11.17).

3.3.9.5 Interacciones:

Durante el tratamiento con otros fármacos de este grupo terapéutico el riesgo de miopatía aumenta con la administración concomitante de ciclosporina, fibratos, antibióticos macrólidos, antifúngicos azólicos o niacina y, en raras ocasiones, se ha producido rhabdomiólisis con disfunción renal secundaria a mioglobinuria (11.17, 11.18).

La atorvastatina se metaboliza por la vía del citocromo P-450 3A4. En base a la experiencia con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, debe tenerse precaución cuando se administre atorvastatina con inhibidores del citocromo P-450 3A4 (por ejemplo, ciclosporina, antibióticos macrólidos incluyendo eritromicina y antifúngicos azólicos incluyendo el itraconazol). Se desconoce la posible interacción con otros sustratos de esta isoenzima, pero debe considerarse para otros fármacos de estrecho margen terapéutico, como por ejemplo los fármacos antiarrítmicos de clase III incluyendo la amiodarona. En aquellos estudios clínicos en que se administró atorvastatina junto con antihipertensivos o hipoglucemiantes no se observaron interacciones clínicamente significativas (11.17, 11.18).

- Eritromicina: En individuos sanos la coadministración de atorvastatina con eritromicina (500 mg 4 veces al día), un inhibidor conocido del citocromo P-

450 3A4, se asoció con unos niveles plasmáticos de atorvastatina más altos.

- Digoxina: La administración conjunta de dosis múltiples de atorvastatina y digoxina, aumenta aproximadamente un 20% la concentración plasmática de digoxina en el estado de equilibrio. Debe controlarse adecuadamente a los pacientes que tomen digoxina.
- Anticonceptivos orales: La administración conjunta de atorvastatina con anticonceptivos orales produjo un aumento de las concentraciones de noretindrona y etinil estradiol. Al seleccionar la dosis de un anticonceptivo oral, debe considerarse este aumento de las concentraciones.
- Colestipol: Las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y sus metabolitos activos fueron inferiores (aproximadamente un 25%) cuando colestipol se administró conjuntamente. No obstante, los efectos sobre los lípidos fueron mayores cuando se administraron conjuntamente atorvastatina y colestipol que cuando los fármacos se administraron por separado.
- Antiácidos: La coadministración de atorvastatina con una suspensión oral antiácida que contenía hidróxidos de magnesio y de aluminio, redujo en aproximadamente un 35% las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y sus metabolitos activos; sin embargo, no se alteró la reducción del colesterol-LDL.
- Warfarina: La coadministración de atorvastatina y warfarina produjo una pequeña reducción del tiempo de protrombina durante los primeros días de tratamiento, que volvió a la normalidad a los 15 días. No obstante, los pacientes que reciban warfarina deben ser estrechamente controlados cuando se añada la atorvastatina a su tratamiento.
- Fenazona: La coadministración de dosis múltiples de atorvastatina y fenazona evidenció poco o ningún efecto apreciable en el aclaramiento de fenazona.
- verapamil y el diltiazem: pueden aumentar las concentraciones séricas de simvastatina, atorvastatina, y cerivastatina, que son sustratos de la

CYP3A4. Esta interacción se debe presumiblemente a un aumento de la biodisponibilidad de la estatina por inhibición del metabolismo vía CYP3A4 y reducción del metabolismo de primer paso. En un informe el diltiazem ocasionó un aumento de las concentraciones séricas de lovastatina, pero no las de la pravastatina. El diltiazem aumentó significativamente la AUC oral y las Cmax de la lovastatina sin afectar la semi-vida de eliminación, En otro estudio de interacción el verapamil aumentó igualmente las concentraciones plasmáticas y las AUC de la simvastatina

- Nefazodona: Puede reducir el metabolismo de las estatinas mediante la inhibición de la isoenzima CYP3A4. Se ha comunicado casos de rabdomiólisis y miositis en pacientes tratados con nefazodona y simvastatina. Dado que todas las estatinas son sustratos para esta isoenzima, la nefazodona deberá ser evitada en la medida de lo posible. La pravastatina es menos dependientes de la isoenzima CYP3A4 para su metabolismo se ha postulado que pueda mostrar una menor interacción con la nefazodona (11.17, 11.18).

La administración concomitante de los inhibidores la proteasa anti-retrovírica con las estatinas se debe llevar a cabo con precaución. Los antiretrovirales pueden bloquear el metabolismo de algunos inhibidores de la HMG-CoA reductasa incluyendo la atorvastatina. La coadministración de estos antivíricos con atorvastatina puede aumentar el riesgo de miopatía y rabdomiólisis (11.18, 11.19).

La mifepristona (RU-486) inhibe in vitro la CYP3A4 por lo que puede haber un riesgo de un aumento de los niveles plasmáticos de las estatinas. Además, dado que la mifepristona se elimina muy lentamente, esta interacción puede ser observada mucho después de la administración del fármaco (8.18, 8.19).

La fenitoína, un inductor de la CYP3A4 puede reducir la eficacia de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa que son sustratos de la isoenzima (atorvastatina, cerivastatina, simvastatina). En un estudio se observó una

reducción de los niveles de colesterol y de la gamma-glutamyl transpeptidasa (que retornaron a la normalidad) cuando se discontinuó un tratamiento con fenitoína en pacientes que estaban tratados al mismo tiempo con atorvastatina. En un estudio, la troglitazona (un inductor de la CYP3A4) redujo la AUC de la atorvastatina en un 33%; sin embargo, los cambios en los niveles de triglicéridos, LDLs, HDLs y colesterol total fueron similares con y sin la administración simultánea de troglitazona (11.18, 11.19).

2.3.9.6 Reacciones adversas:

La atorvastatina es en general bien tolerada. Las reacciones adversas han sido habitualmente leves y transitorias. Menos del 2% de los pacientes, abandonaron los ensayos clínicos a causa de los efectos secundarios atribuidos al fármaco (11.18, 11.19).

Las reacciones adversas más frecuentes (1% o más) asociadas con el tratamiento con atorvastatina, en los pacientes que participaron en los ensayos clínicos controlados, fueron: estreñimiento, flatulencia, dispepsia, dolor abdominal, dolor de cabeza, náuseas, mialgia, astenia, diarrea e insomnio. Como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, se han comunicado elevaciones en los niveles de las transaminasas séricas en los pacientes tratados con atorvastatina. Estos cambios fueron normalmente leves, transitorios y no requirieron interrupción del tratamiento (11.10, 11.18, 11.19).

En un 0,8% de los pacientes tratados con atorvastatina se produjeron elevaciones clínicamente importantes (>3 veces por encima del valor máximo de normalidad) de las transaminasas séricas. Estas elevaciones estuvieron relacionadas con la dosis y fueron reversibles en todos los pacientes. Al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa en los ensayos clínicos se presentaron, en un 2,5% de los pacientes tratados con atorvastatina, niveles elevados de creatinofosfokinasa (CPK) tres veces superiores al máximo de normalidad (11.19).

En un 0,4% de los pacientes tratados con atorvastatina se observaron elevaciones de la CPK en valores 10 veces superiores al máximo de normalidad. Un 0,1% de estos pacientes experimentaron adicionalmente dolor muscular, flacidez o debilidad. Se han comunicado las siguientes reacciones adversas poco frecuentes (no todas las reacciones adversas citadas a continuación han sido asociadas necesariamente al tratamiento con atorvastatina) : miositis, miopatía, rabdomiólisis, parestesia, neuropatía periférica, pancreatitis, hepatitis, ictericia colestática, anorexia, vómitos, alopecia, prurito, erupción, impotencia, hiperglucemia e hipoglucemia, dolor torácico, vértigos, trombocitopenia y reacciones alérgicas, incluyendo edema angioneurótico (11.19).

No existe un tratamiento específico para la sobredosis de atorvastatina. Si se produce una sobredosis, debe tratarse al paciente sintomáticamente e instituir medidas de soporte, según sea necesario. Deben realizarse pruebas de función hepática y los niveles séricos de CPK. Debido a la elevada unión a proteínas plasmáticas no se espera que la hemodiálisis aumente de forma significativa el aclaramiento de atorvastatina (11.19).

3.3.10 ROSUVASTATINA:

Es un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, que se utiliza como hipolipemiente efectivo para el tratamiento de las dislipidemias. Como otros inhibidores, la rosuvastatina inhibe la formación de colesterol endógeno con la consiguiente reducción de los depósitos intracelulares hepáticos de colesterol (11.20).

3.3.10.1 Farmacocinética:

Después de su administración oral tanto las concentraciones plasmáticas máximas (C_{máx}) de la rosuvastatina como los valores de la curva de concentración en plasma en función del tiempo (AUC) de cero a 24 horas aumentaron en forma lineal con las dosis (20-80 mg): después de dosis repetidas se observó acumulación escasa o nula. La biodisponibilidad absoluta de la rosuvastatina es un 20%, pero el grado de absorción permanece invariable.

Cuando se alcanza el estado de equilibrio (steady state) el volumen de distribución medio de la rosuvastatina es de 134 L. la rosuvastatina se une de manera reversible a las proteínas plasmáticas (88%), siendo esta unión independiente de las concentraciones plasmáticas hepáticas (11.20, 11.21).

La rosuvastatina es metabolizada solo en un 10%. Los estudios in Vitro en hepatocitos y microsomas humanos muestran un metabolismo lento y limitado (5-50 % durante 3 días), que tiene lugar principalmente a través de la isoenzima CYP 2C9 del citocromo P450. El N-desmetil-rosuvastatina, el metabolito principal de la rosuvastatina, tiene aproximadamente de un sexto a un medio de la actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa del fármaco nativo (11.20, 11.21).

La rosuvastatina se excreta principalmente por vía biliar y se recupera en heces el 90% de una sola dosis oral de rosuvastatina radioactiva (el 92% como fármaco nativo y el 8% como metabolitos) y el 10% en orina. En voluntarios sanos, la vida media de eliminación Terminal ($t_{1/2 \beta}$) de una sola dosis oral de rosuvastatina 40 mg es de alrededor de 10-24 horas (11.20, 11.21).

La velocidad y el grado de absorción de la rosuvastatina son ligeramente mayores en voluntarios jóvenes que en ancianos y ligeramente más bajas en voluntarios masculinos que en femeninos, si bien estas diferencias no se consideran clínicamente significativas.

En los enfermos con insuficiencia hepática leve (Chile-Pugh Clase A) la concentración en plasma de la rosuvastatina oscila entre 5% y un 54% en relación con los valores observados en pacientes con función hepática normal. En la insuficiencia hepática moderada (Chile-Pugh Clase B) la concentración plasmática es entre 21% y un 113% la de los pacientes normales, lo que puede obligar a una reducción de la dosis (11.21,11.22).

La insuficiencia renal leve a moderada (aclaramiento de creatinina [CLCR] ≥ 30 ml/min/1,73 m²) no afecta las concentraciones plasmáticas de la rosuvastatina

después de la administración de una sola dosis diaria de 20 mg de rosuvastatina durante 14 días. Sin embargo, las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina aumentan aproximadamente el triple en paciente con insuficiencia renal severa (CLCR <30 ml/min/1.73 m²) en comparación con las concentraciones observadas en pacientes con función normal, siendo recomendable una modificación de la dosis (11.21, 11.22).

3.3.10.2 Toxicidad:

En los estudios de fertilidad en ratas con dosis de 5, 15 y 50 mg/kg/día la rosuvastatina no mostró ningún efecto adverso sobre la fertilidad de las ratas machos o hembras. En algunos perro tratados con 30 mg/kg/día y en los monos tratados con 30mg/kg/día (20 y 10 veces las dosis terapéuticas en el hombre, respectivamente) se observaron células espermatídicas gigantes y una vacuolización en el epitelio de los túbulos seminíferos. Estas anomalías suelen producirse con grandes dosis de otras estatinas (11.22).

3.3.10.3 Indicaciones:

- Hipercolesterolemia familiar primaria: Adultos, la dosis recomendada es de 5-40 mg oral una vez al día. La dosis de rosuvastatina debe ser personalizada en función de la respuesta y de los niveles deseados de LDLs. Habitualmente, la dosis inicial recomendada es de 10 mg una vez al día, sitien se puede considerar la administración de 5 mg una vez al día en pacientes que requieren una reducción menos agresiva de los niveles de LDLs y en aquellos con riesgo de desarrollar miopía. En los pacientes con niveles de LDLs >90 mg/dl y con objetivos lipídicos agresivos, la dosis inicial de rosuvastatina puede ser de 20 mg una vez al día. La dosis diaria de 40 mg de rosuvastatina sólo deberá ser administrada a pacientes que no pueden alcanzar los objetivos de LDLs con 20 mg una vez al día (11.22).
- Dislipidemia mixta (tipo IIa y IIb de Fredrickson): Adultos, la dosis recomendada es de 5-40 mg oral una vez al día. La dosis de rosuvastatina

debe ser personalizada en función de la respuesta y de los niveles deseados de LDLs (11.22).

- Tratamiento adyuvante de la dieta para reducir los niveles de colesterol total, LDLs, Apo B y triglicéridos: Adultos, la dosis recomendada es de 5-40 mg oral una vez al día. La dosis de rosuvastatina debe ser personalizada en función de la respuesta y de los niveles deseados de LDLs (11.22).
- Tratamiento de la insuficiencia renal progresiva: Adultos, las dosis utilizadas han sido de 5-40 mg oral una vez al día. Aunque los datos existentes son limitados, se ha comprobado que la administración prolongada de rosuvastatina reduce los niveles de creatinina sérica en comparación con el placebo aumentando la filtración glomerular. Algunos autores sugieren que la rosuvastatina puede "parar" la progresión de la enfermedad renal (11.22).

En pacientes con insuficiencia renal severa ($CLCR < 30 \text{ ml/min / } 1.73 \text{ m}^2$) la administración de rosuvastatina deberá comenzar con una dosis de 5 mg una vez al día y no deberá exceder lo 10 mg una vez al día (11.21, 11.22).

La rosuvastatina esta contraindicada en pacientes con enfermedad hepática activa o aumentos persistentes inexplicables de las transaminasas séricas y durante el embarazo y la lactancia (11.22).

2.3.10.4 Contraindicaciones:

Pacientes con hipersensibilidad conocida al fármaco y en pacientes con enfermedad hepática activa. Todos los inhibidores de HMG-CoA reductasa han estado asociados a anormalidades bioquímicas de la función hepática. Se ha encontrado un aumento persistente de las transaminasas (3 veces por encima del valor normal en el 01. al 0.4% de los pacientes tratados con rosuvastatina, sin que exista una correlación entre la dosis del fármaco y la elevación de las enzimas hepáticas. En la mayor parte de los casos, estas elevaciones de las transaminasas son transitorias y se resuelven sin tener que discontinuar la medicación o después de una breve interrupción de la misma. En muy raras ocasiones se ha descrito

ictericia atribuible a la rosuvastatina y no se ha observado en ningún caso insuficiencia hepática o enfermedad hepática irreversible (11.20, 11.22).

Se recomienda llevar a cabo una determinación de la función hepática antes y a las 12 semanas de iniciar un tratamiento con rosuvastatina, repitiendo estos análisis cada 6 meses. En general, cuando se producen las elevaciones de las transaminasas que tienen lugar en los 3 primeros meses, y en este caso los pacientes deben ser vigilados hasta que cese esta anomalía, reduciendo la dosis o discontinuando el tratamiento (11.20, 11.22).

La rosuvastatina, al igual que otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa han ocasionado en algunas ocasiones no muy frecuentes rabdomiolisis e insuficiencia renal secundaria a una mioglobinuria. Se han comunicado casos de mialgia en pacientes tratados con rosuvastatina y elevaciones de la creatina kinasa (> 10 veces el valor normal en el 0.4% de los pacientes tratados con 40 mg/día de rosuvastatina. Los efectos sobre el músculo esquelético son dosis-dependientes, siendo mayores con las dosis de 40 mg/kg. Algunos factores que pueden predisponer a la aparición de mialgia, miopatía y rabdomiólisis son la edad avanzada, el hipotiroidismo la insuficiencia renal. Además, el riesgo de miopatías aumenta cuando la rosuvastatina se administra concomitantemente con otros fármacos hipolipemiantes, en particular los fibratos y la niacina. En particular se debe evitar la administración concomitante de gemfibrozil y rosuvastatina (11.21, 11.22).

En cualquier paciente en el que se manifiesten síntomas sugerentes de una miopatía, o en el que se presenten condiciones favorables para que se produzca una rabdomiólisis (p.ej. sepsis, hipotensión, deshidratación, trauma, cirugía mayor, etc.) se recomienda la suspensión temporal del tratamiento con rosuvastatina (11.20, 11.21, 11.22).

Se clasifica dentro de la categoría X de riesgo en el embarazo. La rosuvastatina atraviesa la placenta y se ha encontrado en el líquido amniótico y en los tejidos fetales en concentraciones del 20 y 3%, respectivamente, con respecto a las concentraciones plasmáticas de la madre después de una dosis oral de 25 mg/kg en las ratas preñadas, y en concentraciones todavía más altas en las conejas. Es por tanto muy posible que en el feto humano se obtengan concentraciones elevadas de rosuvastatina si se administra este fármaco durante la gestación (11.21, 11.22).

El colesterol y otros productos intermedios son importantes para el desarrollo fetal, por lo que las mujeres embarazadas deberán evitar su utilización. En las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas, se deberá tomar las medidas anticonceptivas apropiadas informando a la mujer del riesgo que supone la rosuvastatina para el feto. En el caso de quedar embarazadas, se deberá discontinuar inmediatamente la administración de este fármaco (11.22).

Se desconoce si la rosuvastatina se excreta en la leche humana, pero se sabe que en las ratas, se encuentran en la leche concentraciones de rosuvastatina 3 veces más elevadas que las concentraciones correspondientes en sangre. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche materna humana y que la inhibición de la síntesis del colesterol puede ocasionar efectos adversos en el lactante, se debe discontinuar el tratamiento con rosuvastatina durante la lactancia, o recurrir a la lactancia artificial (11.21, 11.22).

2.3.10.5 Interacciones:

La rosuvastatina no es metabolizada a través de la isoenzima CYP3A4, por lo que parece poco probable la aparición de una interacción clínicamente importante entre rosuvastatina y los fármacos que se metabolizan por esta o son inhibidores de la misma (por ej. Inhibidores de la de la CYP3A4 como ketoconazol, eritromicina, itraconazol). La administración de ketoconazol (200 mg dos veces al día durante 7 días), eritromicina (500 mg 4 veces al día durante 7 días), o

itraconazol (200 mg una vez al día durante 5 días) no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de la rosuvastatina después de la administración de una sola dosis oral de 80 mg. La administración concomitante de rosuvastatina (10 mg una vez al día) y fenofibrato (67 mg tres veces al día) durante 7 días tampoco mostró un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de la rosuvastatina o del fenofibrato. El fluconazol tampoco ha mostrado un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de la rosuvastatina (11.22, 11.23).

La administración concomitante de rosuvastatina 80 mg mas gemfibrozil (600 mg dos veces al día durante 7 días) dio como resultado aumentos clínicamente importantes en la C_{max} (aumento del 120%) y del ABC (90%) de la rosuvastatina. Esta interacción se atribuye a una inhibición de la glucoronidación del gemfibrozil. Se recomienda tomar precauciones si se administra rosuvastatina y gemfibrozil. La coadministración de un antiácido y rosuvastatina (40 mg) disminuye la concentración plasmática de la rosuvastatina en un 54%. Sin embargo, si el antiácido se administra 2 horas después de la rosuvastatina, no se observa ninguna alteración en la concentración plasmática de la rosuvastatina (11.22, 11.23).

La administración de anticonceptivos orales (etinilestradiol y norgestrel) y rosuvastatina aumentan las concentraciones plasmáticas de etinilestradiol y norgestrel en un 26% y un 34%, respectivamente (11.23).

2.3.10.6 Reacciones Adversas:

En general la rosuvastatina es bien tolerada. Las reacciones adversas probablemente relacionadas con la rosuvastatina mas comúnmente reportadas en los estudios clínicos fueron mialgia, constipación, astenia, dolor abdominal y náuseas. Estos efectos adversos fueron, en general, leves y transitorios. Además, no se observaron diferencias en los porcentajes de pacientes tratados con rosuvastatina (10-40 mg/día) y los pacientes tratados con placebo (55% frente a

57%, respectivamente), siendo igualmente similares la naturaleza e incidencia de dichos efectos adversos (11.23).

La edad no afecta a la incidencia de reacciones adversas siendo similares las observadas en pacientes de 65 años de edad y en paciente más jóvenes. De los 10.275 participantes en los estudios clínicos previos a la comercialización de la rosuvastatina, el 3,7% abandonó el tratamiento. En los estudios clínicos no se produjeron muertes atribuidas al tratamiento con rosuvastatina (11.20, 11.23).

Una pequeña cantidad de pacientes tratados con rosuvastatina en estudio clínicos desarrolló proteinuria y hematuria microscópica. En general, en su mayoría transitorios, de origen posiblemente tubular, fueron leves y no estuvieron asociados con deterioro agudo o progresivo de la función renal. Menos del 1% de los pacientes tratados con rosuvastatina 10 o 20 mg/día tuvo un aumento de por lo menos 2 respecto del valor basal de la proteinuria en la visita final (11.20, 11.22, 11.23).

La administración de rosuvastatina 10-40 mg/día durante 96 semanas como máximo, no suele producir cambios o una disminución en los niveles séricos medios de la creatinina respecto del valor basal. Como es el caso de otras estatinas, con la administración de rosuvastatina 5-40 mg/día, el 0.2 – 0.4% de los pacientes mostró un aumento de los niveles séricos de la creatinfosfoquinasa (CPK) de hasta 10 veces el límite superior normal. Sin embargo, tan solo el $\leq 0.1\%$ de los pacientes miopatía relacionada con el tratamiento (es decir dolor o debilidad muscular) (11.21, 11.23).

3.3.11 PRAVASTATINA:

La pravastatina produce un efecto hipolipemiante por dos vías. Primero ejerce reducciones en los depósitos intracelulares de colesterol, como consecuencia de su inhibición reversible de la actividad de la enzima HMG-CoA reductasa; esto

ocasiona un incremento del número de receptores –LDL en la superficie celular y un aumento del catabolismo mediado por receptores y aclaramiento del colesterol –LDL circulante. Segundo, la pravastatina inhibe la producción de LDL mediante inhibición de la síntesis hepática de VLDL, precursora del LDL (11.24).

En pacientes con hipercolesterolemia y sin evidencia clínica de cardiopatía coronaria, la monoterapia con pravastatina ha demostrado ha reducido el riesgo de infarto de miocardio; disminuir la necesidad de someterse a procedimientos de revascularización del miocardio y disminuir la mortalidad total, reduciendo el riesgo de mortalidad cardiovascular sin incrementar la mortalidad de origen no cardiovascular (11.24).

3.3.11.1 Ensayos clínicos:

En estudio multicéntricos, doble ciego, placebo-controlados, realizados en paciente con hipercolesterolemia primaria tratados con pravastatina con un rango de dosis diarias de 10-40 mg, disminuyeron significativamente el colesterol-total, el colesterol –LDL y las relaciones entre colesterol-total/colesterol-HDL y colesterol-LDL/colesterol-HDL, los niveles de colesterol-VLDL y triglicéridos en plasma y aumentó el colesterol-HDL. Cuando se administró pravastatina una o dos veces al día durante un periodo de una a dos semanas tras el inicio del tratamiento, se observó una clara relación dosis-respuesta hipolipemiente (11.24).

En ensayos clínicos controlados la monoterapia con pravastatina ha demostrado retardar la progresión de la enfermedad arteriosclerótica y eventos cardiovasculares (por ejemplo, infarto de miocardio fatal y no fatal) o muerte, en pacientes con hipercolesterolemia moderada con o sin enfermedad cardiovascular arteriosclerótica. El estudio de pravastatina sobre la limitación de la arteriosclerosis en las arterias coronarias (PLAC I) de tres años de duración, randomizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico, se realizó en 408 pacientes con hipercolesterolemia moderada (niveles basales de C-LDL=163 mg/dl, C-Total=231 mg/dl) y enfermedad coronaria. La administración de

pravastatina en monoterapia redujo significativamente los cambios producidos sobre la estenosis del lumen de las arterias coronarias, determinados mediante angiografía coronaria cuantitativa (11.24, 11.25).

El estudio de pravastatina sobre la limitación de la arteriosclerosis en las arteria carótidas (PLAC II) de tres años de duración, randomizado, doble ciego, controlado con placebo, en 151 pacientes con hipercolesterolemia moderada (niveles basales de C-LDL=164 mg/dl, C total=234 mg/dl) y arterosclerosis en la arteria carótida y coronaria y demostró que la administración de pravastatina retarda significativamente la progresión de la arteriosclerosis en la arteria carótica común medida por ultrasonografía bidimensional con Doppler (11.24, 11.25).

3.3.11.2 Farmacocinética:

La pravastatina se administra por vía oral en su forma activa. Se absorbe rápidamente, con niveles plasmáticos máximos alcanzados tras 1 a 1,5 horas después de su administración. Aunque la presencia de alimentos en el tracto gastrointestinal reduce la biodisponibilidad, el efecto hipolipemiante del fármaco es similar tanto si se administra con la ingesta o sin ella (11.25).

La pravastatina experimenta un importante efecto de primer paso hepático, que es su principal lugar de acción y órgano fundamental en la biosíntesis del colesterol y aclaramiento de colesterol-LDL. Los estudios in Vitro han demostrado que pravastatina es transportada al interior de los hepatocitos, con una captación por otras células sustancialmente inferior (11.25).

Las concentraciones plasmáticas de pravastatina son directamente proporcionales a la dosis administrada, no habiéndose demostrado acumulación del fármaco. Aproximadamente el 50% del fármaco circulante, está unido a proteínas plasmáticas. La vida media de eliminación plasmática (oral), es de 1,5 a 2 horas. Aproximadamente el 20% de la dosis oral radiomarcada se excreta en orina y el 70% en heces. En pacientes con insuficiencia renal o hepática puede

producirse acumulación de fármaco y/o metabolitos, aunque debido a la doble vía de eliminación existe la posibilidad de una excreción compensatoria por vía alternativa. El principal producto de degradación de pravastatina es el metabolito 3- α -hidroxi isómero. Este metabolito tiene de 1/10 a 1/40 de la actividad inhibitoria de HMG-CoA reductasa del fármaco precursor (11.24, 11.25).

3.3.11.3 Toxicidad:

La pravastatina no ha demostrado potencial carcinogénico en el ratón. Sin embargo, en un estudio, de dos años de duración, en ratas macho tratadas con una dosis oral de 100 mg/kg/día de pravastatina (125 veces la dosis máxima en humanos), se observaron incrementos significativos en la incidencia de carcinoma hepatocelular. Esta alteración no se observó en ratas macho a las que se administró una dosis de 40 mg/kg/día inferior (50 veces la dosis recomendada en humanos), en ratas hembra a cualquier nivel de dosis. En estudios toxicológicos realizados in Vitro, no mutaciones a nivel cromosómico o genético. No se han observado efectos teratogénicos en estudios realizados en animales (11.24, 11.25).

3.3.11.4 Indicaciones:

- Hipercolesterolemia: Reducción de los niveles elevados de colesterol total y de colesterol-LDL en pacientes con hipercolesterolemia primaria, cuando la respuesta obtenida con la dieta y otras medidas no farmacológicas es inadecuada. Adultos: el rango de dosis recomendado es de 10 mg a 40 mg una vez al día, tomada al acostarse. En los pacientes con hipercolesterolemia leve a moderada, la dosis de 10 mg suele ser suficiente para reducir los niveles de C-total y LDL-colesterol. Si fuera necesario ajustar la posología, debe realizarse a intervalos superiores a cuatro semanas, hasta alcanzar una dosis máxima de 40 mg administrados una vez al día al acostarse (11.25, 11.26).

- Cardiopatía coronaria: En pacientes con enfermedad coronaria documentada e hipercolesterolemia grave o moderada, la pravastatina está indicada junto con la dieta para retardar la progresión de la enfermedad arteriosclerótica y para la prevención del infarto de miocardio. En pacientes con infarto de miocardio previo y niveles promedio (normales⁹ de colesterol, la pravastatina está indicada para reducir el riesgo de miocardio recurrente, disminuir la necesidad de someterse a procedimientos de revascularización del miocardio y reducir el riesgo de accidente cerebrovascular y de accidente isquémico transitorio. Adultos: Los pacientes con cardiopatía coronaria pueden tratarse con una dosis inicial de 20 mg una vez al día tomada al acostarse. En caso necesario, deberá ajustarse la dosis tal como se especificó anteriormente. Si el colesterol sérico es marcadamente elevado y/o existen factores de riesgo asociados, el tratamiento puede iniciarse con una dosis de 40 mg al día (11.25, 11.26).
- Prevención de cardiopatía coronaria: la pravastatina está indicada, junto con la dieta, en la prevención del infarto agudo de miocardio en pacientes varones, con hipercolesterolemia grave o moderada, sin evidencia clínica de cardiopatía coronaria, mayores de 45 años y con al menos otro factor de riesgo cardiovascular asociado (tabaquismo, diabetes mellitas, historia familiar de enfermedad coronaria prematura, mínimas alteraciones electrocardiográficas, hipertensión o niveles bajos de colesterol-HDL) (11.26).

Antes de iniciar el tratamiento con la pravastatina el paciente debe someterse a una dieta estándar reductora del colesterol, que deberá mantenerse durante el tratamiento. La respuesta terapéutica se evidencia en una semana y la respuesta máxima se alcanza habitualmente transcurridas cuatro semanas. Esta respuesta se mantuvo durante amplios períodos de tratamiento (11.26).

- Uso en ancianos y en pacientes con insuficiencia hepática o renal: En pacientes con hipercolesterolemia primaria y alteración significativa de la función renal o hepática, así como en ancianos, se recomienda administrar una dosis inicial de 10 mg al día tomada al acostarse (11.26).
- Tratamiento concomitante: El efecto hipolipemiente de la pravastatina sobre el colesterol total y el colesterol-LDL, aumenta cuando se asocia con una resina secuestradora de ácidos biliares (por ejemplo, colestiramina). En este caso, la pravastatina debe administrarse una hora antes o cuatro horas después de la resina. La biodisponibilidad de pravastatina no se ve alterada por la administración concomitante de ácidos nicotínico, probucol y gemfibrozilo. Los pacientes en tratamiento con medicamentos inmunosupresores como ciclosporina, que reciben concomitantemente pravastatina una vez al día al acostarse y la titulación, a dosis más elevadas, debe hacerse con precaución. La mayoría de los pacientes tratados con esta combinación recibieron una dosis máxima de 20 mg/día de pravastatina. La pravastatina puede tomarse sin tener en cuenta la ingesta de alimentos. También puede potarse por fraccionar la dosis diaria en más de una toma (11.26).

3.3.11.5 Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a cualquier componente del medicamento. Enfermedad hepática activa o elevaciones persistentes e inexplicables séricas. Embarazo y lactancia.

Antes de iniciar el tratamiento con pravastatina deben excluirse las causas secundarias de hipercolesterolemia (obesidad, diabetes mellitas no controlada, hipotiroidismo, síndrome nefrótico, disproteinemias, enfermedad hepática obstructiva, otros tratamientos, alcoholismo) y realizar un perfil lipídico para medir el colesterol total y triglicéridos (>500 mg/dl), ni en pacientes con lipoproteínas de densidad intermedia (IDL) elevadas como anomalía lipídica primaria (11.26).

- Función hepática: Al igual que sucede con otros agentes hipolipemiantes, durante el tratamiento con pravastatina se han observado incrementos de los enzimas hepáticos de hasta tres veces el límite superior de la normalidad. En la mayoría de los pacientes tratados en ensayos clínicos con pravastatina, estos valores elevados descendieron a niveles pretratamiento a pesa de continuar la terapia con la misma dosis. Tal y como sucede con otros agentes hipolipemiantes, deben realizarse controles periódicos de la función hepática. Merecen especial atención los pacientes que presentan un incremento de los niveles de transaminasas. Si se presentan elevaciones de alaninaminotransferasa (ALT) y de aspartatoaminotransferasa (AST), que excede tres veces el límite superior de la normalidad y éstos se mantienen, deberá suspenderse el tratamiento. La pravastatina debe administrarse con precaución a pacientes con antecedentes de enfermedad hepática o con gran ingesta de alcohol (11.25, 11.26).
- Efectos musculoesqueléticos: Al igual que sucede con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa se han observado elevaciones esporádicas de los niveles de creatinina fosfocinasa (CPK, fracción MM). Si se presentan niveles séricos de CPK marcadamente elevados (10 veces por encima del límite superior de la normalidad), o si se sospecha la presencia de miopatía, se recomienda suspender la terapia con pravastatina. En raras ocasiones se ha notificado casos de rabdomiólisis con fallo renal agudo secundario a mioglobinuria. En pacientes tratados con inhibidores de la HMG-COA reductasa se ha observado un incremento de la incidencia de miositis y miopatía, especialmente en aquellos pacientes tratados concomitantemente con eritromicina, ciclosporina, derivados del ácido fíbrico y ácido nicotínico. No se ha observado miopatía en estudios realizados en un total de 100 pacientes postrasplantados (24 renales y 76 cardiacos) tratados durante más de dos años con pravastatina 10-40 mg y ciclosporina, algunos de los

cuales también recibieron otros tratamientos inmunosupresores (11.24, 11.26).

En ensayos clínicos realizados en un pequeño número de pacientes tratados concomitantemente con pravastatina y ácido nicotínico, no se observaron casos de miopatía. Sin embargo, esta terapia combinada debe administrarse con precaución. La terapia combinada de pravastatina con derivados del ácido fíbrico puede ser útil en determinados pacientes que precisen reducciones importantes de los niveles de lípidos. Sin embargo, debe evitarse, en general, la administración combinada de pravastatina y fibratos, ya que no puede excluirse la aparición de miopatía (11.24, 11.26).

- Hipercolesterolemia familiar homocigótica: La pravastatina no ha sido evaluada en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica (11.26).

La pravastatina se clasifica dentro de la categoría C de riesgo en el embarazo. No se ha establecido la seguridad de la pravastatina en mujeres embarazadas, y por tanto el fármaco sólo debe administrarse a mujeres en edad fértil cuando sea muy poco probable que puedan quedar embarazadas y hayan sido informadas de los posibles riesgos. Si la paciente queda embarazada, debe interrumpirse el tratamiento con pravastatina y de nuevo se le advertirá sobre el posible riesgo para el feto (11.25, 11.27).

La arteriosclerosis es un proceso crónico y la interrupción del tratamiento con medicamentos hipolipemiantes durante el embarazo no tendrá prácticamente consecuencias sobre la terapia a largo plazo de la hipercolesterolemia primaria. El colesterol y otros productos de la biosíntesis del colesterol son componentes esenciales para el desarrollo fetal cuando se administran a mujeres embarazadas, ya que disminuyen la síntesis del

colesterol y posiblemente también la síntesis de otras sustancias biológicamente activas derivadas del colesterol. Por consiguiente, medicamentos inhibidores de la HMG-CoA reductasa están contraindicadas durante el embarazo (11.26, 11.27, 11.28).

- Lactancia: En la leche materna se excreta una cantidad insignificante de pravastatina. Si la madre está en tratamiento con pravastatina deberá interrumpir la lactancia, debido a las posibles reacciones adversas que pudieran aparecer en los niños lactantes (11.27, 11.28).

3.3.11.6 Interacciones:

- Colestiramina y colestipol: Cuando la pravastatina se administró una hora antes o cuatro horas después de colestiramina, o una hora antes que colestipol y una comida estándar, no se observó una disminución clínicamente significativa en la biodisponibilidad o en el efecto terapéutico. La administración concomitante originó un descenso de aproximadamente el 40% a 50% de la biodisponibilidad de pravastatina (11.27, 11.28).
- Ciclosporina: ciertos investigadores han medido los niveles plasmáticos de ciclosporina en pacientes en tratamiento con pravastatina y hasta la fecha estos resultados no se traducen en elevaciones de los niveles de ciclosporina con relevancia clínica. En un estudio de dosis única, se detectaron niveles plasmáticos elevados de pravastatina en pacientes trasplantados de corazón en tratamiento con ciclosporina.
- Warfarina: La administración concomitante de pravastatina y warfarina no modificó los parámetros de biodisponibilidad en estado de equilibrio de pravastatina. La administración de dosis repetidas de los dos medicamentos no originó cambios sobre la acción anticoagulante de warfarina (por ejemplo, no se observó incremento del tiempo medio de protrombina tras 6 días de terapia concomitante). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la biodisponibilidad cuando se

administró pravastatina en estudios de interacción de pravastatina con aspirina, antiácidos (una hora antes de pravastatina), cimetidina, gemfibrozilo, ácido nicotínico o probucol (11.28).

La pravastatina ha sido administrada concomitantemente con el ácido nicotínico, el gemfibrozil, y el probucol. En particular, la pravastatina y el gemfibrozil fueron administrados concomitantemente en 290 pacientes sin observarse miopatías, si bien no se llevaron a cabo biopsias de los músculos. No se observó miopatía cuando se administró pravastatina con niacina o ciclosporina, los pacientes que reciban esta combinación deberán ser vigilados por si se desarrolla una toxicidad muscular. En unos estudios en los que se administraron ciclosporina y 10 mg/día de pravastatina, no se observó ninguna variación de la creatina fosfokinasa. Sin embargo, esta aumentó en un 74% cuando se incrementaron las dosis de pravastatina a 20 mg/día (11.28).

Los inhibidores de las proteasas retrovíricas pueden inhibir el metabolismo de algunos inhibidores de HMG-CoA reductasa incluyendo la pravastatina a través de las isoenzimas CYP3A4. La coadministración de estos fármacos con la pravastatina puede aumentar el riesgo de miopatía y rhabdomiólisis. Sin embargo, en el caso de la pravastatina este riesgo es menor que con otros fármacos dado que la pravastatina se metaboliza también por otras vías independientes de las CYP3A4 (11.28).

3.3.11.7 Reacciones adversas:

Generalmente la pravastatina es bien tolerada. Los efectos indeseables, tanto clínicos como de laboratorio, son habitualmente leves y transitorios. La pravastatina no se relacionó con la formación de cataratas, ni en pacientes tratados durante un año o más en ensayos clínicos ni en estudios a largo plazo realizados en animales (11.28).

En un estudio controlado junto con placebo se observaron los resultados:

- Los que se presentaron con una frecuencia >1% fueron: rash, mialgia, cefalea, dolor torácico no cardíaco;
- Los que se presentaron con una frecuencia >0.1% fueron: náuseas/vómitos, diarrea y fatiga.

En dos amplios estudios controlados frente a placebo WOS (West of Scotland) y CARE (Cholesterol and Recurrent Events Study), que incluyeron un total de 10.754 pacientes tratados con pravastatina (N=5.371), el perfil de tolerabilidad y seguridad en el grupo pravastatina fue comparable al del grupo placebo durante una media de 4,8-4,9 años de seguimiento. La pravastatina se ha administrado concomitantemente con colestiramina, colestipol, ácido nicotínico y probucol. No se han descrito reacciones adversas debidas a la terapia conjunta, o adicionales a las descritas para cada fármaco por separado (11.28).

3.3.11.8 Sobredosis:

Existe experiencia limitada con la sobredosificación por pravastatina. Hasta la fecha se han descrito dos casos; ambos fueron asintomáticos y no asociados con valores anormales en las pruebas de laboratorio. En el caso de sobredosificación accidental deben ser tratados sintomáticamente (11.28).

3.3.12 **SIMVASTATINA:**

La simvastatina es utilizada para la hipercolesterolemia primaria, reduciendo los niveles de las LDLs, los triglicéridos y de la apolipoproteína B. después de la atorvastatina, la simvastatina es el más potente de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa (11.29).

3.3.12.1 Farmacocinética:

Para ejercer sus efectos hipocolesterolemiantes, la simvastatina debe ser activa en el hígado, por este motivo aunque su absorción digestiva es muy buena (85%), su biodisponibilidad es tan solo del 5%. La absorción digestiva no es modificada significativamente si el fármaco se administra después de una comida baja en grasas, si bien se recomienda su ingestión a la hora de acostarse con

objeto de optimizar sus efectos. Las máximas concentraciones en sangre se obtienen a las 1.5-2.4 horas. Tanto la simvastatina como su metabolito activo se unen extensamente a las proteínas del plasma. La semi-vida de eliminación es de 1.9 horas. Al ser un fármaco lipófilo, la simvastatina penetra en el sistema nervioso central. Aproximadamente el 60% de una dosis oral es eliminada en las heces. Los pacientes mayores eliminan más lentamente este fármaco, siendo sus niveles plasmáticos unos 45% mayores que los observados en pacientes más jóvenes (11.29).

3.3.12.2 Toxicidad:

En los estudios de toxicidad crónica de 2 años de duración las ratas hembra tratadas con dosis de 50 y 100 mg/kg/día desarrollaron cataratas. Esta reacción adversa fue observada igualmente en los perros a los 3 meses de tratamiento con 90 mg/kg/día (19 veces la dosis humana) y a los 2 años con dosis de 50 mg/kg/día (5 veces la dosis humana) (11.29).

En los estudios de carcinogenesis de 72 semanas en el ratón, se administraron dosis de simvastatina de 25, 100 y 400 mg/kg. Se observó un aumento significativo de los carcinomas hepáticos en los animales tratados con las dosis más altas. En las ratas hembra tratadas con las dosis media y alta se observó un aumento de la incidencia de adenomas hepáticos y pulmonares. Con las dosis de 25 mg/kg/día no hubo ninguna evidencia de efectos tumorigénicos (11.29).

En los estudios de carcinogenesis en rata durante 2 años, se observó un aumento de adenomas foliculares del tiroides en las hembras expuestas a dosis de 25 mg/kg/día 11 veces mayores que las humanas. En un segundo estudio, las dosis de 50 y 100 mg/kg/día de simvastatina ocasionaron adenomas y carcinomas hepáticos aumentando también la incidencia de adenomas del tiroides. Todos estos efectos han sido previamente observados con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa cuando se administran en dosis elevadas a los animales de laboratorio (11.29).

Se observó una disminución de la fertilidad en las ratas macho tratadas con 25 mg/kg/día (4 veces la dosis humana máxima) durante 34 semanas. Sin embargo, cuando la simvastatina se administró en dosis equivalentes a las humanas durante el ciclo completo de espermatogénesis (11 semanas) no se observó ningún efecto. Con las dosis de 180 mg/kg/día las ratas presentan una degeneración de los túbulos seminíferos con necrosis y pérdida del epitelio espermatogénico. En los perros, se observó una atrofia testicular dosis-dependiente con disminución de la espermatogénesis y degeneración de los espermatozoides con las dosis de 10 mg/kg/día (2 veces la dosis humana máxima) (11.29).

3.3.12.3 Indicaciones:

- Tratamiento de la hipercolesterolemia, hiperlipoproteinemia y/o hipertrigliceridemia concomitante a una dieta controlada: (pacientes con hipercolesterolemia primaria, dislipidemia mixta -tipo Fredrickson IIa y IIb-, hipertrigliceridemia con VLDL aumentadas - tipo Fredrickson IV - o beta-dislipoproteinemia primaria - tipo Fredrickson III):

Adultos: las dosis iniciales recomendadas son entre 5 y 40 mg/día, oral en una sola dosis a la hora de acostarse. Las dosis deben ser ajustadas hasta conseguir los niveles de colesterol asociados a las LDLs recomendados. Los pacientes en los que es necesaria una reducción del colesterol total mayor del 45% pueden comenzar con una dosis inicial de 40 mg una vez al día. Los pacientes mayores y los que necesiten una menor reducción del colesterol pueden iniciar el tratamiento con 5 mg al día. Las dosis usuales oscilan entre 5 y 80 mg/día. Los pacientes tratados con fibratos, niacina o fármacos inmunosupresores deberán iniciar el tratamiento con 5 mg/día sin sobrepasar los 10 mg/día. Los ancianos suelen ser más sensibles a los efectos farmacológicos de la simvastatina, de manera que las dosis deberán ser individualizadas hasta conseguir los niveles de colesterol deseados (11.29).

Niños y adolescentes: No se ha establecido la seguridad y eficacia. En un estudio en 16 niños de < 17 años se administraron dosis media oral de simvastatina de 16 mg/día durante 2 años. Se observaron reducciones del 37% en las LDLs, mientras que las HDLs aumentaron en un 22%. No se observaron efectos secundarios ni alteraciones del crecimiento (11.29).

- Tratamiento de pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica:
Adultos: Se recomiendan unas dosis de 40 mg una vez al día u 80 mg/día orales divididos en tres dosis, 2 de 20 por la mañana y al mediodía y una de 40 mg por la noche. Los pacientes tratados con fibratos, niacina o ciclosporina deberán iniciar el tratamiento con 5 mg y no deberán exceder los 10 mg/día. Los ancianos son más susceptibles a los efectos de la simvastatina, debiéndose individualizar las dosis (11.29).

Niños y adolescentes: No se ha establecido la seguridad y eficacia de la simvastatina en esta indicación (11.29).

- Para retardar la progresión de la arteriosclerosis coronaria: Adultos: inicialmente 20 mg orales una vez al día por la noche. Las dosis se deben individualizar hasta conseguir que las LDLs \leq 100 mg/dL. Si se requieren reajustes de las dosis estos se llevarán a cabo a intervalos de 4 semanas. Los pacientes tratados con fibratos, niacina o ciclosporina deberán iniciar el tratamiento con 5 mg y no deberán exceder los 10 mg/día. Los ancianos son más susceptibles a los efectos de la simvastatina, debiéndose individualizar las dosis. Se ha administrado dosis de 40 mg/día durante años siendo la medicación bien tolerada (11.29)
- Prevención del infarto y del ictus:
Adultos: La dosis inicial recomendada es de 20 mg oral una vez al día por la noche. Las dosis deben ser ajustadas hasta conseguir reducir las LDLs <

100 mg/dL. Las dosis usuales oscilan entre 5 y 40 mg/día. En los pacientes en los que sea necesaria una reducción de las LDLs de un 45% o más, el tratamiento se debe iniciar con 40 mg/día. Los reajustes de las dosis se deben hacer a intervalos de 4 semanas. Los pacientes tratados con fibratos, niacina o ciclosporina deberán iniciar el tratamiento con 5 mg y no deberán exceder los 10 mg/día (11.29).

Los ancianos son más susceptibles a los efectos de la simvastatina, debiéndose individualizar las dosis. La simvastatina ha demostrado ser eficaz en la prevención del infarto coronario reduciendo la mortalidad por causas coronarias y reducir el riesgo de los procedimientos de revascularización en pacientes con hipercolesterolemia y enfermedad coronaria. También reduce el riesgo de ictus y de accidentes vasculares cerebrales en los pacientes con hipercolesterolemia (11.29).

- Tratamiento de la esclerosis múltiple:

Adultos: la administración de 80 mg/día orales durante 6 meses de simvastatina reduce de forma significativa los componentes inflamatorios que conducen a las lesiones neurológicas discapacitantes. Los pacientes muestran en las RMN un número menor de lesiones (11.30).

Dosis máximas recomendadas:

- Adultos: 80 mg/día, Ancianos: 80 mg/día PO.
- Adolescentes: No se han establecido la seguridad y eficacia de la simvastatina esta población.
- Pacientes con insuficiencia hepática: no se recomienda la administración de simvastatina a estos pacientes.
- Pacientes con insuficiencia renal: CrCl > 20 ml/min: no se requieren reajustes de las dosis; CrCl < 20 mL/min: iniciar el tratamiento con 5 mg una vez al día

- Diálisis intermitente: se desconoce si la simvastatina o sus metabolitos son eliminados por diálisis (11.30).

3.3.12.4 Contraindicaciones:

La simvastatina está contraindicada en los pacientes en enfermedades hepáticas o con elevaciones persistentes de las transaminasas. Tampoco se debe utilizar en los pacientes con alcoholismo crónico (11.30).

Algunos fármacos que reducen el metabolismo de la simvastatina y que pueden producir miopatías y rabdomiólisis no se deben administrar con la simvastatina, a menos que sea imprescindible. La ingesta de alcohol se debe minimizar durante el tratamiento con simvastatina (11.30).

La simvastatina se clasifica dentro de la categoría X de riesgo en el embarazo. Se han comunicado algunos casos de malformaciones congénitas después de la administración de inhibidores de HMG-CoA reductasa. En un estudio prospectivo en 100 embarazos de mujeres expuestas a la simvastatina u otras estatinas, la incidencia de malformaciones congénitas, abortos espontáneos o muertes fetales fue similar al de la población en general. Sin embargo no se han realizado estudios sobre la seguridad de la simvastatina en el embarazo y, por otra parte este fármaco no parece reportar ningún beneficio durante este período. Por lo tanto se aconseja discontinuar el fármaco tan pronto como sea reconocido el embarazo (11.30).

La simvastatina puede estar contraindicada en algunas condiciones en las que la perfusión renal está disminuida debido a que la insuficiencia renal incrementa el riesgo de rabdomiólisis. Algunas de las condiciones que predisponen a esta reacción adversa con la hipotensión, las infecciones agudas, las enfermedades endocrinas, las alteraciones del equilibrio electrolítico, la epilepsia no controlada, la cirugía mayor y los traumas (11.30).

3.3.12.5 Interacciones:

La simvastatina es un sustrato para el sistema enzimático CYP 3A4 del citocromo P450 y, por lo tanto experimenta interacciones con todos los fármacos o sustancias que son inhibidores de esta enzima (en cuyo caso su metabolismo es reducido y aumentan sus niveles plasmáticos con el riesgo correspondiente de efectos tóxicos, en particular rabdomiólisis o miopatías) y con los que son inductores de dicha enzima (en cuyo caso se reduce su eficacia hipocolesterolemizante) (11.30).

Algunos inhibidores del metabolismo de la simvastatina incluyen los antifúngicos imidazólicos sistémicos (fluconazol, itraconazol, ketoconazol, miconazol), la ciclosporina, la eritromicina, la telitromicina y la claritromicina. El fabricante recomienda discontinuar el tratamiento con la estatina si la duración del tratamiento con estos antifúngicos o antibióticos es de corta duración. La retirada temporal de la simvastatina no tiene efectos secundarios. La dalfopristina/quinupristina inhibe el metabolismo de la simvastatina (11.30).

El verapamil, el diltiazem y la amiodarona pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de la simvastatina y atorvastatina que son todas ellas sustratos para la isoenzima (11.30).

La ciclosporina, los fibratos, la niacina y otros fármacos que producen rabdomiólisis pueden incrementar el riesgo de este desorden así como miopatías, e insuficiencia renal cuando se administran con simvastatina. Sin embargo, ocasionalmente se han administrado estos fármacos conjuntamente sin que aparecieran estas reacciones adversas. En el caso de que un paciente se encuentre bajo tratamiento con fibratos, niacina o ciclosporina, las dosis de simvastatina no debe superar los 10 mg/día debiendo ser rigurosamente vigilado por si aparecieran miopatía o rabdomiólisis (11.29, 11.30).

La simvastatina produce una ligera elevación de los niveles séricos de digoxina: se recomienda precaución si se administra a pacientes tratados con digitálicos (11.29, 11.30).

Aunque no se han observado efectos de la simvastatina sobre la warfarina, se ha publicado un caso de potenciación del efecto anticoagulante del acenocumarol. Se recomienda precaución si se administra simvastatina a pacientes anticoagulados (11.30).

La pioglitazona induce la isoenzima CYP3A4 y puede reducir la biodisponibilidad de la simvastatina. Sin embargo esta interacción no ha sido estudiada. No se recomienda la administración de nefazodona durante el tratamiento con simvastatina debido a que aumenta el riesgo de miopatías. La nefazodona reduce el metabolismo de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa al inhibir la CYP 2A4, habiéndose comunicado casos de rabiomólisis y miositis después de la administración de nefazodona con simvastatina (11.29, 11.30).

No se recomienda la administración de la simvastatina con los antivíricos inhibidores de la proteasa ya que estos fármacos inhiben el metabolismo de la simvastatina con aumento del riesgo de experimentar miopatías (11.29, 11.30).

Se han descrito solo dos casos de interacciones entre la simvastatina y la L-tiroxina sin embargo, dado que ambas medicaciones se prescriben con gran frecuencia esta interacción no parece tener una gran importancia clínica (11.30).

Entre las interacciones de la simvastatina con los alimentos destaca su interacción en zumo de pomelo. Esta fruta contiene la 6,7-dihidroxi bergamotina, una furanocumarina que inhibe la CYP 3A4 de los enterocitos. La coadministración de simvastatina con cantidades no muy grandes de zumo de pomelo (< 250 ml/día) aumenta las concentraciones plasmáticas de la simvastatina y atorvastatina, siendo ellas sustratos de la CYP3A. Debe evitarse el consumo del

pomelo durante el tratamiento con las estatinas, incluyendo la simvastatina, con objeto de evitar rabdomiólisis o miopatías (11.29, 11.30).

3.3.12.6 Reacciones adversas:

La simvastatina se tolera muy bien y sólo el 1.4% de los pacientes tienen que discontinuar el tratamiento debido a las reacciones adversas que, por otra parte, suelen ser pasajeras y moderadas. Las reacciones adversas con una incidencia superior al placebo en los estudios clínicos de evaluación del fármaco fueron constipación (2.8%), dispepsia (1.1%) y flatulencia (1,9%). Otras reacciones adversas que se presentan en más del 1% de los pacientes (pero con una incidencia similar al placebo) son dolor abdominal, astenia, diarrea, náuseas y vómitos y cefaleas. Muy raras veces se han comunicado con la simvastatina miopatía y rabdomiólisis y obstrucción de los túbulos renales, si bien el riesgo aumenta cuando la simvastatina se asocia a otros fármacos que inhiben las isoenzimas CYP 3A4 o que tienen un riesgo de miopatía (p.ej, los fibratos). La simvastatina debe ser discontinuada de inmediato si se observan síntomas de miopatía (mialgia, letargia o miastenia o elevaciones de la CPK (Creatina fosfokinasa). Se ha comunicado elevaciones de la CPK hasta > 200.000 durante el tratamiento. Todos estos síntomas desaparecen cuando la simvastatina es discontinuada (11.30).

El tratamiento con simvastatina puede ocasionar un aumento de las enzimas hepáticas. Se han comunicado elevaciones persistentes de las transaminasas en el 1% de los pacientes durante los estudios clínicos, elevaciones que desaparecen poco después de discontinuar el tratamiento con el fármaco. Estas elevaciones no están asociadas a ictericia ni a ningún otro signo de hepatotoxicidad (11.30).

Se conocen otras reacciones adversas que son comunes cuando se administran otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa como ginecomastia, disminución de la libido e impotencia. En el caso de la simvastatina, estas reacciones parecen no producirse ya que en ningún caso se han podido

establecer relaciones de causalidad. Tampoco parecen ser probables reacciones dermatológicas como alopecia, prurito, eritema multiforme y necrólisis epidérmica tóxica (11.29, 11.30).

Se han comunicado cataratas y oftalmoplegía durante el tratamiento con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, así como tremor, vértigo, pérdida de memoria, parestesias y neuropatía periférica (11.30).

3.4 ESTUDIOS RELACIONADOS CON GUÍAS FÁRMACO TERAPÉUTICAS:

Una Guía educativa es una herramienta de suma utilidad en el ámbito de la salud permitiendo mantener informado al paciente sobre sus diversos padecimientos, la forma de cómo manejar su enfermedad y la utilización racional de los medicamentos, con el objeto de no poner en riesgo su vida debido a la automedicación. Constituye una herramienta imprescindible para mejorar la calidad de la farmacoterapia y controlar el coste de la misma (11.31).

No se tiene conocimiento de la elaboración de Guías educativas dirigidas específicamente a pacientes con hipercolesterolemia, sin embargo han sido realizadas otras tesis y publicaciones en revistas científicas relacionadas con Guías educativas enfocadas a la educación continúa de los pacientes (11.31).

Una guía para pacientes con diabetes y disfunción eréctil en la cual se enfocan los aspectos primordiales de la enfermedad así como el tratamiento y los cuidados que deben mantener los pacientes con respecto a estas enfermedades, la guía fue elaborada luego de que un grupo de enfermeras observaron la necesidad de que el paciente se encontrará informado por si no todo el tiempo tenía el acceso a la clínica para su chequeo periódico contara con un elemento que le permitiese tener control de su padecimiento (11.32).

Una guía para investigadores en farmacoterapia esto con el fin primordial que los investigadores en el campo de la farmacología tengan un documento que les

permita realizar ensayos clínicos en los cuales los pacientes estén plenamente informados y no se sometan a terapias que puedan dañar su integridad física y llegar hasta el punto de la muerte (11.33).

Guía farmacológica sobre agentes hipertensivos en esta guía se enfocan aspectos relacionados con la enfermedad y con los medicamentos que son utilizados para el tratamiento de hipertensión arterial, en este documento se presentan temas como la farmacología de los agentes antihipertensivos, el uso terapéutico, la fisiopatología de la enfermedad y como funcionan en el organismo está clase de agentes terapéuticos (11.34).

Se elaboro una Guía informativa sobre el conocimiento del cáncer y de los medicamentos oncológicos dirigida a los padres de los pacientes de la unidad nacional de oncología pediátrica la cual pretendía crear un instrumento de apoyo para los padres de los niños que sufrían este padecimiento (11.34).

Existe una Guía dirigida a personal médico, enfermeras y auxiliares de enfermería del Hospital Nacional de Salamá Baja Verapaz el presente estudio tenia como finalidad contribuir a la utilización racional de los medicamentos en dicha institución, y brindar información científica, confiable y actualizada de los medicamentos que conforman la lista básica (11.35).

Se ha elaborado una guía informativa sobre el uso de medicamentos para los pacientes geriátricos, en el cual se demuestra la importancia y utilidad de estas guías para este tipo de pacientes y de la misma forma contribuir a que los mismos tuviesen un mejor nivel de vida (11.35).

Se presentó un estudio en el cual se elaboró una guía para pacientes ambulatorios con crisis epiléptica en la cual se logra demostrar lo difícil que resulta para estos pacientes enfrentarse a los daños de esta enfermedad por lo que una guía que los enfrente con su enfermedad y el manejo de la misma es de suma utilidad (11.36).

Guía farmacológica dirigida a auxiliares de enfermería de los servicios clínicos del departamento de pediatría del Hospital Roosevelt elaborado en el año 1999, con el fin de instruir a este personal que forma parte del equipo de salud y cuyo objetivo primordial consiste en mejorar la calidad de vida de los pacientes (11.36).

4. JUSTIFICACIÓN

La importancia del presente estudio radica en la necesidad de contar con una herramienta que sea de utilidad para el paciente, en el seguimiento y adherencia al perfil del tratamiento farmacológico de las estatinas indicadas para el control de la hipercolesterolemia.

La Guía Educativa permitirá al paciente tener mayor información sobre su enfermedad y el uso adecuado de los medicamentos (estatinas) para el tratamiento de la hipercolesterolemia ya que en la actualidad no se cuenta con una guía en el servicio de adultos de la Unidad de Cirugía Cardiovascular que indique la forma correcta de tomar dichos medicamentos, cómo cumplir los horarios, y si existe algún problema, qué medidas se deben de tomar. Así también el médico contará con un modelo que le permita brindarle información al paciente en forma clara y sencilla acerca de las dudas que tenga mientras se encuentra en su casa.

5. OBJETIVOS

5.1 GENERALES:

5.1.1 Elaborar una guía educativa dirigida a pacientes que egresan del servicio de Adultos de la Unidad de Cirugía Cardiovascular a quienes se les prescriben estatinas.

5.2 ESPECÍFICOS:

5.2.1 Identificar las dudas que tienen los pacientes con respecto a los efectos adversos que se presentan al administrarse las estatinas.

5.2.2 Evaluar el grado de conocimiento que presentan los pacientes acerca del uso adecuado de las estatinas.

5.2.3 Establecer los factores de interés para el médico y el paciente, que deben ser incluidos en la guía.

5.2.4 Elaborar la guía para poder brindar la educación necesaria a los pacientes que egresan del servicio de Adultos de la Unidad de Cirugía Cardiovascular.

6. MATERIALES Y MÉTODOS

6.1 UNIVERSO DEL TRABAJO:

Pacientes concurrentes del Servicio de Adultos de la Unidad de Cirugía Cardiovascular.

6.2 MUESTRA:

Pacientes que egresan del Servicio de Adultos de la Unidad de Cirugía Cardiovascular a quienes se les prescriben estatinas para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares durante tres meses.

6.3 MEDIOS

6.3.1 RECURSOS HUMANOS:

6.3.1.1 Autora: Maira Sucely Ixcot González

6.3.1.2 Asesores: Dr. Walter Mazariegos
Licda. Gloria Navas Escobedo

6.3.1.3 Revisora: Licda. Irma Lucía Arriaga Tórtola

6.3.2 RECURSOS INSTITUCIONALES:

5.3.2.1 Hospital Nacional de la Ciudad Capital

5.3.2.2 Centro de Información de Medicamentos CEGIMED

5.3.2.3 Universidad de San Carlos de Guatemala

5.3.2.4 Biblioteca de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia

5.3.2.5 Biblioteca Central, Universidad de San Carlos de Guatemala

6.3.3 RECURSOS MATERIALES:

5.3.3.1 Útiles de escritorio

5.3.3.2 Equipo de Computación

5.2.3.3 Bibliografía consultada

5.3.3.4 Papelería

5.3.3.5 Fotocopias

5.3.3.6 Encuestas realizadas a los pacientes que se les practicó la cirugía de Bypass de la Unidad de Cirugía Cardiovascular UNICAR.

6.4 METODOLOGÍA:

6.4.1 PROCEDIMIENTO:

6.4.1.1 Plan General:

Se determinó cuántos fueron los pacientes que egresaron y que tienen prescripción de Estatinas, del Servicio de Adultos de la Unidad de Cirugía Cardiovascular (UNICAR).

6.4.1.2 Revisión Bibliográfica:

Se realizó una revisión bibliográfica relacionada con el tema de investigación previo al trabajo de investigación.

6.4.1.3 Diseño de encuestas:

- Se entrevistó a los pacientes para poder concretar las dudas.
- Se elaboró la Guía Educativa Dirigida a los pacientes en base a las encuestas.
- Proporcionar material educativo a los pacientes del Servicio de Adultos de la Unidad de Cirugía Cardiovascular (UNICAR).

6.4.1.4 Selección del tiempo del muestreo:

Tiempo indefinido, la encuesta se realizó una sola vez.

6.4.1.5 Diseño de la investigación:

Este es un estudio descriptivo, prospectivo y observacional.

6.4.1.6 Diseño estadístico:

Descripción de datos para organización, resumen y análisis.

6.4.1.7 Diseño de muestreo:

- El muestreo se realizó encuestando a 66 pacientes por conveniencia del servicio de adultos de la unidad de cirugía cardiovascular a quienes se les prescriben estatinas.

6.4.1.8 Análisis e interpretación de resultados:

- Se tabularon y graficaron los resultados en los que se presentaron las frecuencias y el porcentaje de conocimiento que tienen los pacientes y las dudas que pudieron tener sobre los medicamentos prescritos.
- Se determinaron los puntos en los cuales se enfocó con mayor énfasis la guía y se elaboró con lenguaje comprensible para el paciente.

7. RESULTADOS

7.1 Tabla No. 1:

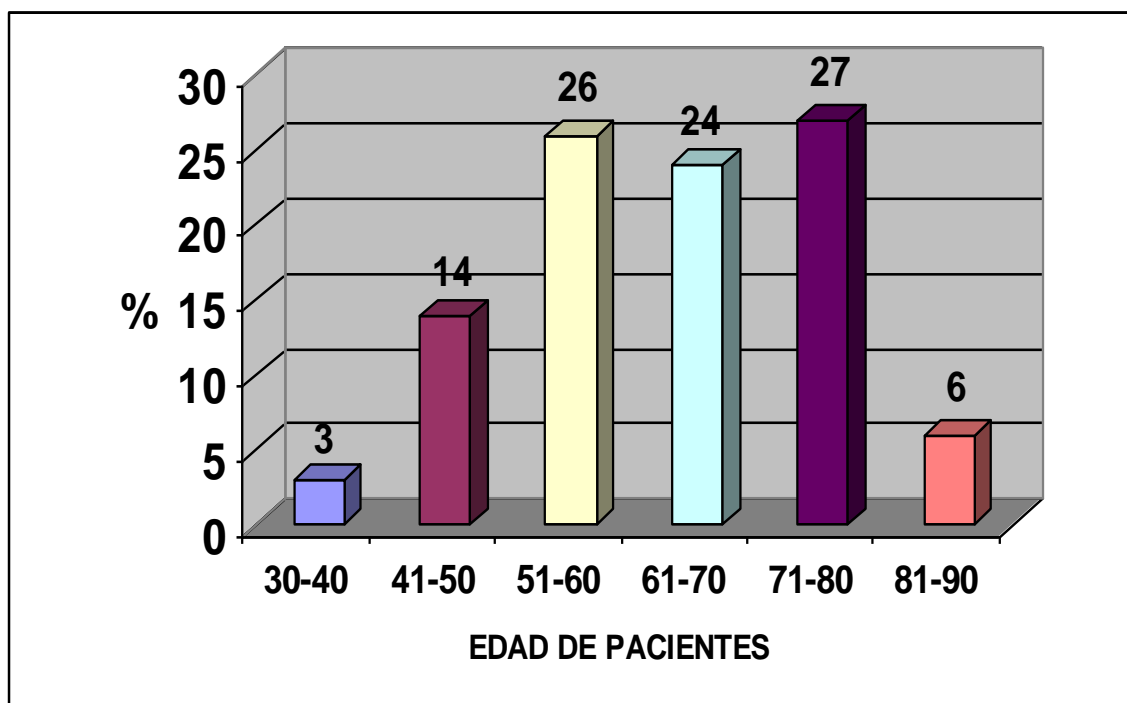
Edad de pacientes: Se pudo establecer que el mayor porcentaje de pacientes se encontraba en las edades comprendidas entre los 51 a 80 años de edad tal y como se describe en la bibliografía consultada.

OPCIONES	No. DE PACIENTES	PORCENTAJE
30-40	2	3
41-50	9	14
51-60	17	26
61-70	16	24
71-80	18	27
81-90	4	6
Total	66	100

Fuente: datos obtenidos de la entrevista realizada a los pacientes del servicio de Adultos de la Unidad de Cirugía Cardiovascular UNICAR.

Grafica No. 1

% Pacientes encuestados Vrs Rango de edades



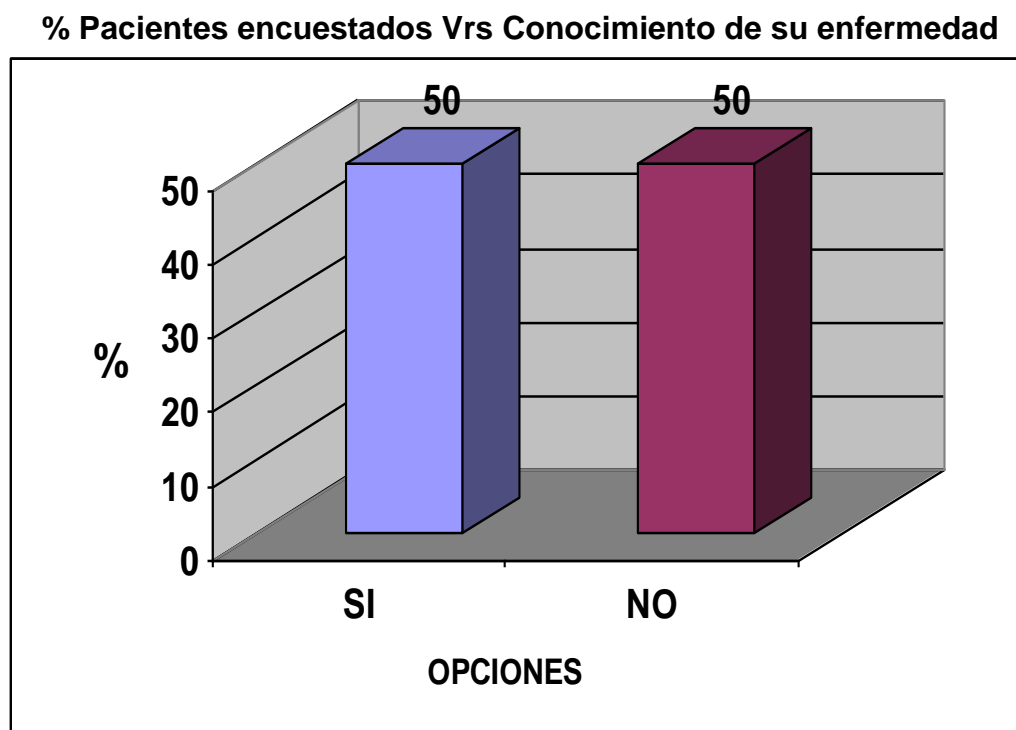
7.2 Tabla No. 2:

Respuestas de pregunta No. 2, Conocen de su enfermedad: Con la encuesta se evidencia que exactamente la mitad de la población desconoce lo que es la hipercolesterolemia y que llegaron al hospital por problemas cardiacos.

OPCIONES	No. DE PACIENTES	PORCENTAJE
SI	33	50
NO	33	50
Total	66	100

Fuente: datos obtenidos de la entrevista realizada a los pacientes del servicio de Adultos de la Unidad de Cirugía Cardiovascular UNICAR.

Grafica No. 2



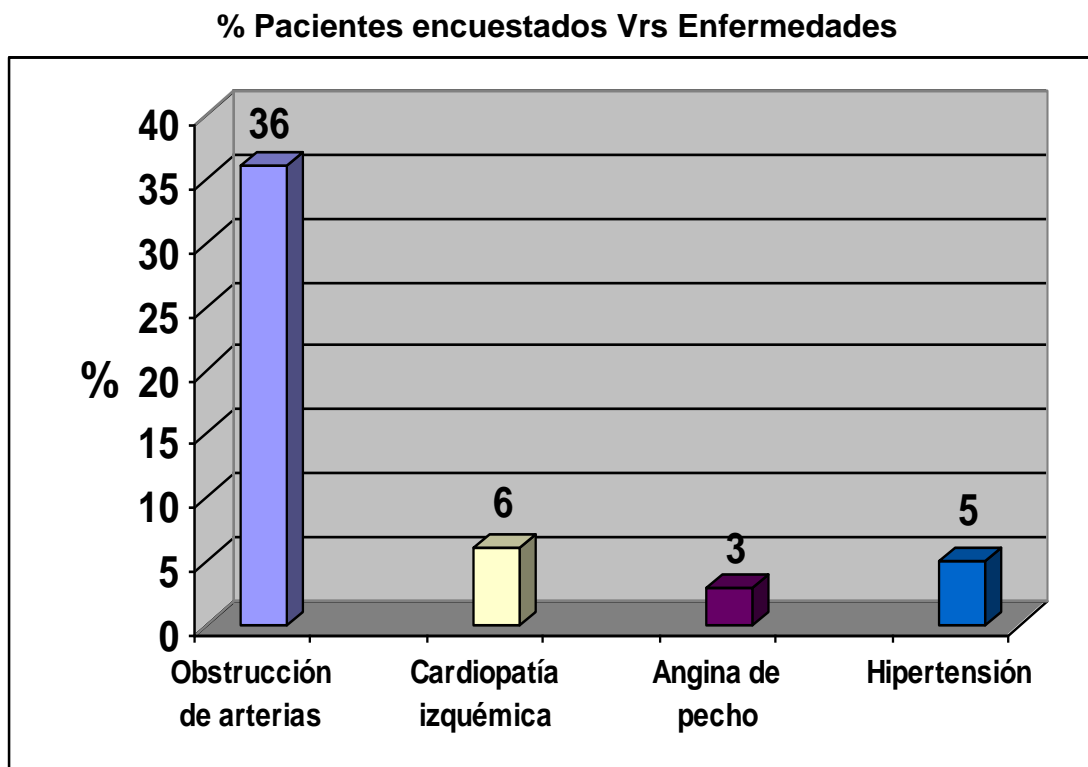
7.3 Tabla No. 3:

Respuestas de la pregunta No. 3, Nombre de su enfermedad: De la pregunta No.2 el 50% de los pacientes contestaron que sabían que enfermedad tenían, de los cuales un 36% respondieron que padecían de obstrucción de las arterias que es la causa principal de la Hipercolesterolemia.

ENFERMEDAD	No. DE PACIENTES	PORCENTAJE
Obstrucción de arterias	24	36
Cardiopatía isquémica	4	6
Angina de pecho	2	3
Hipertensión	3	5
Total	33	50

Fuente: datos obtenidos de la entrevista realizada a los pacientes del servicio de Adultos de la Unidad de Cirugía Cardiovascular UNICAR.

Grafica No. 3



7.4 Tabla No. 4:

Respuestas a pregunta No. 4, Estatinas:

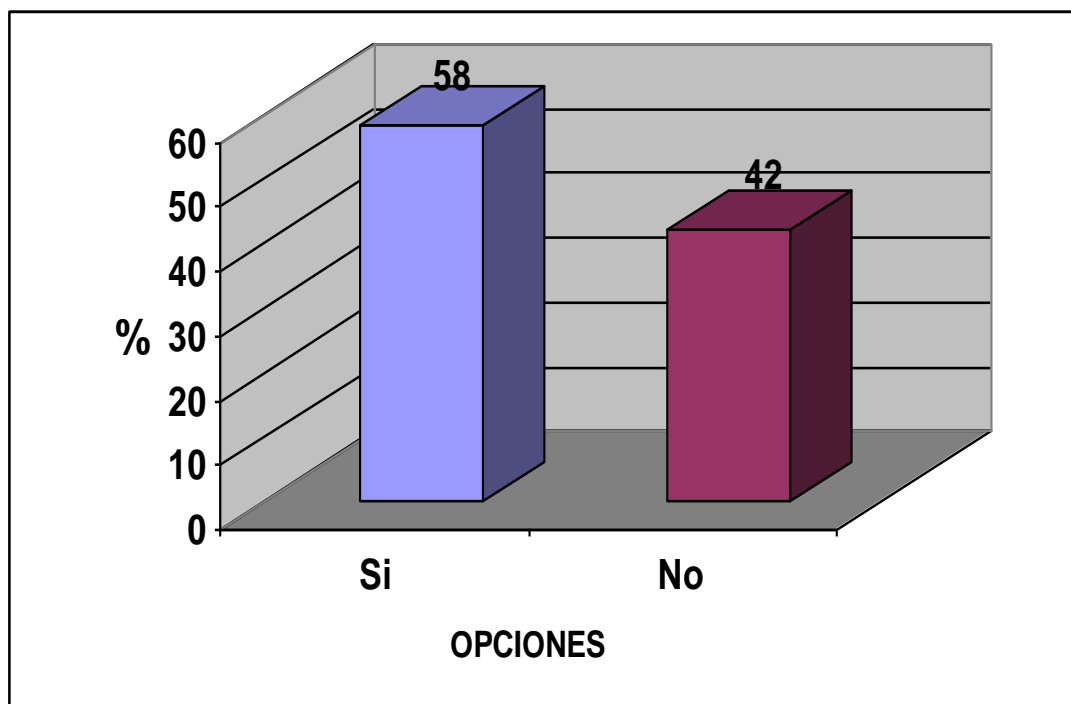
Del 100% de la población encuestada, el 58% contestó que efectivamente las estatinas sirven para bajar el colesterol y el 42% dijo que no, por lo que se les explicó a todos los pacientes al final de la encuesta que las estatinas si bajan el colesterol en la sangre.

OPCIONES	No. DE PACIENTES	PORCENTAJE
SI	38	58
NO	28	42
Total	66	100

Fuente: datos obtenidos de la entrevista realizada a los pacientes del servicio de Adultos de la Unidad de Cirugía Cardiovascular UNICAR.

Grafica No. 4

% Pacientes encuestados Vrs Conocimiento sobre estatinas



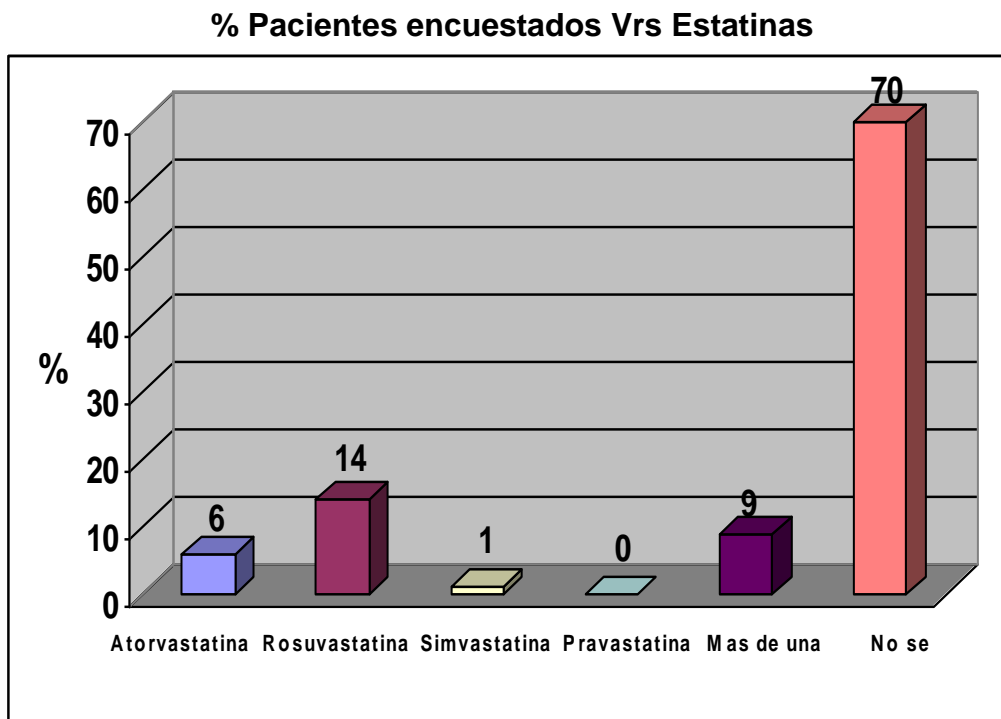
7.5 Tabla No. 5:

Respuesta a pregunta No. 5, Nombre de estatinas: Del 100% de los pacientes encuestados, un 70% contestó que no conoce las estatinas por su nombre genérico, únicamente por el nombre comercial que es como se lo venden en las farmacias.

OPCIONES	No. DE PACIENTES	PORCENTAJE
Atorvastatina	4	9
Rosuvastatina	9	6
Simvastatina	1	14
Pravastatina	0	0
Mas de una	6	1
No se	46	70
Total	66	100

Fuente: datos obtenidos de la entrevista realizada a los pacientes del servicio de Adultos de la Unidad de Cirugía Cardiovascular UNICAR.

Grafica No. 5:



7.6 Tabla No. 6:

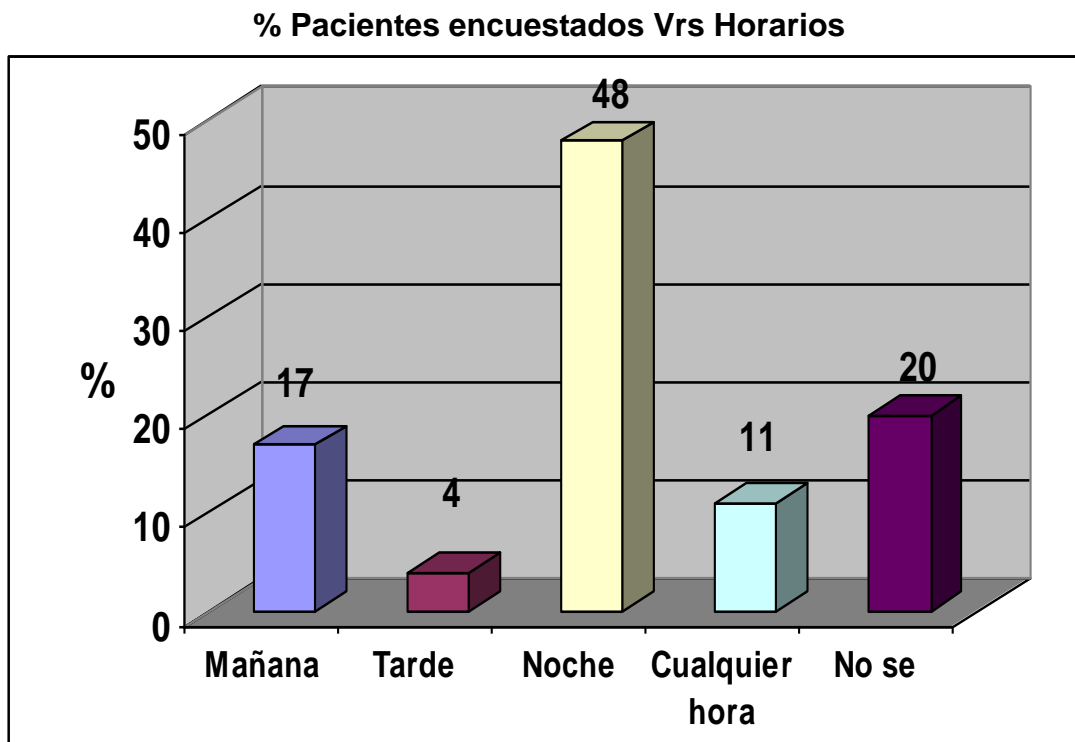
Respuesta a pregunta No. 6, Horarios de medicación:

El 48% de los pacientes encuestados contestó que en la noche se deben de tomar, ya que es como se los explicó el médico y es efectivamente como deben ser tomadas.

OPCIONES	No. DE PACIENTES	PORCENTAJE
Mañana	11	17
Tarde	3	4
Noche	32	48
Cualquier hora	7	11
No se	13	20
Total	66	100

Fuente: datos obtenidos de la entrevista realizada a los pacientes del servicio de Adultos de la Unidad de Cirugía Cardiovascular UNICAR.

Grafica No. 6



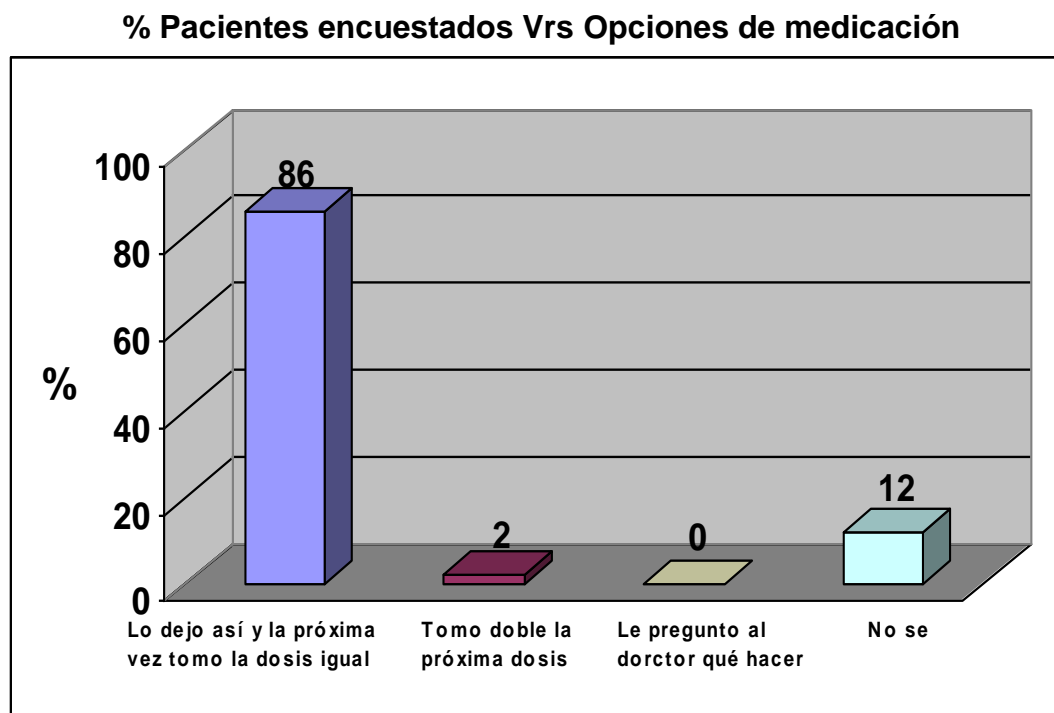
7.7 Tabla No. 7

Respuesta a pregunta No. 7, Opciones de medicación: Con respecto a ésta pregunta, se observa que el 86% de la población encuestada contestó que no se volvería a tomar otra dosis y a la próxima, tomaran la dosis normal, siendo esto porque el médico les explicó que no deben de tomar más de lo que les indica debido a que podría causarles problemas a su salud.

OPCIONES	No. DE PACIENTES	PORCENTAJE
Lo dejo así y la próxima vez tomo la dosis igual	57	86
Tomo doble la próxima vez	1	2
Le pregunto al doctor que hacer	0	0
No se	8	12
Total	66	100

Fuente: datos obtenidos de la entrevista realizada a los pacientes del servicio de Adultos de la Unidad de Cirugía Cardiovascular UNICAR.

Grafica No. 7



7.8 Tabla No. 8:

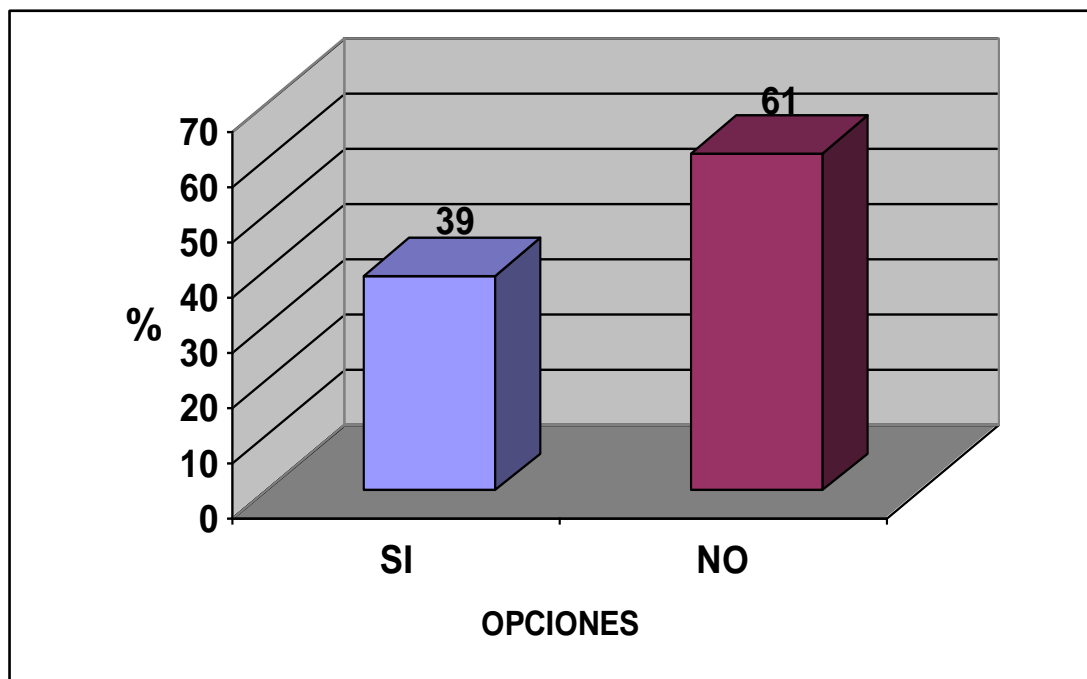
Respuesta a pregunta No. 8, Efectos adversos: El 61 % contestó que no saben que son efectos adversos, por lo que en la guía se incluyó este tema dividiéndose en leves y severos. Se amplió lo necesario para que los pacientes no dejen de tomar el medicamento al detectar algún problema o efecto adverso que se les presente sin antes consultar a su doctor.

OPCIONES	No. DE PACIENTES	PORCENTAJE
SI	26	39
NO	40	61
Total	66	100

Fuente: datos obtenidos de la entrevista realizada a los pacientes del servicio de Adultos de la Unidad de Cirugía Cardiovascular UNICAR.

Grafica No. 8

% Pacientes encuestados Vrs Conoce efectos adversos



7.9 Tabla 9:

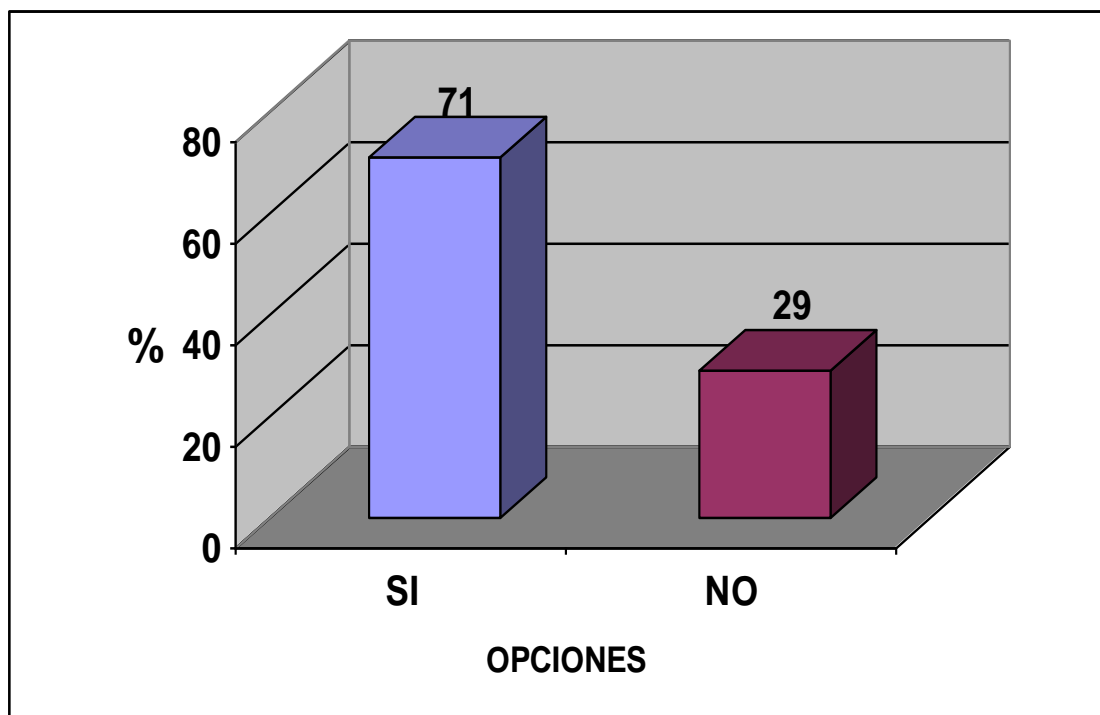
Respuestas a pregunta 9, Importancia de ejercicio y colesterol: El 71% contestó que el doctor sí les explicó la relación que existe entre hacer ejercicio para bajar y mantener el nivel de colesterol dentro de los valores normales. En la guía se incluyó este tema y se les explicó a los pacientes que contestaron que no a la pregunta.

OPCIONES	No. DE PACIENTES	PORCENTAJE
SI	47	71
NO	19	29
Total	66	100

Fuente: datos obtenidos de la entrevista realizada a los pacientes del servicio de Adultos de la Unidad de Cirugía Cardiovascular UNICAR.

Grafica No 9

% Pacientes encuestados Vrs Importancia de ejercicio y colesterol



7.10 Tabla No. 10:

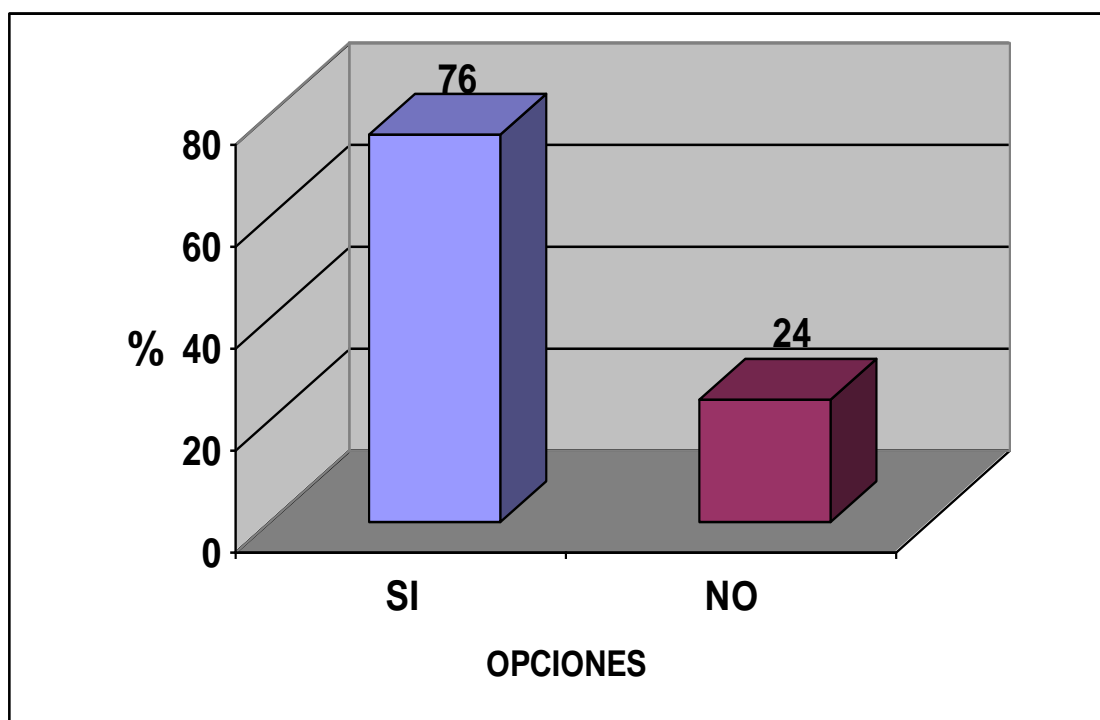
Respuesta a pregunta No. 10, Importancia de dieta y colesterol: El 76% de los pacientes contestó que el doctor si les explicó por qué se debe tener una dieta adecuada para mantener los niveles de colesterol normales y máxime cuando padecen de hipercolesterolemia.

OPCIONES	No. DE PACIENTES	PORCENTAJE
SI	50	76
NO	16	24
Total	66	100

Fuente: datos obtenidos de la entrevista realizada a los pacientes del servicio de Adultos de la Unidad de Cirugía Cardiovascular UNICAR.

Grafica No. 10

% Pacientes encuestados Vrs Importancia de dietas y colesterol



7.11 Tabla No. 11:

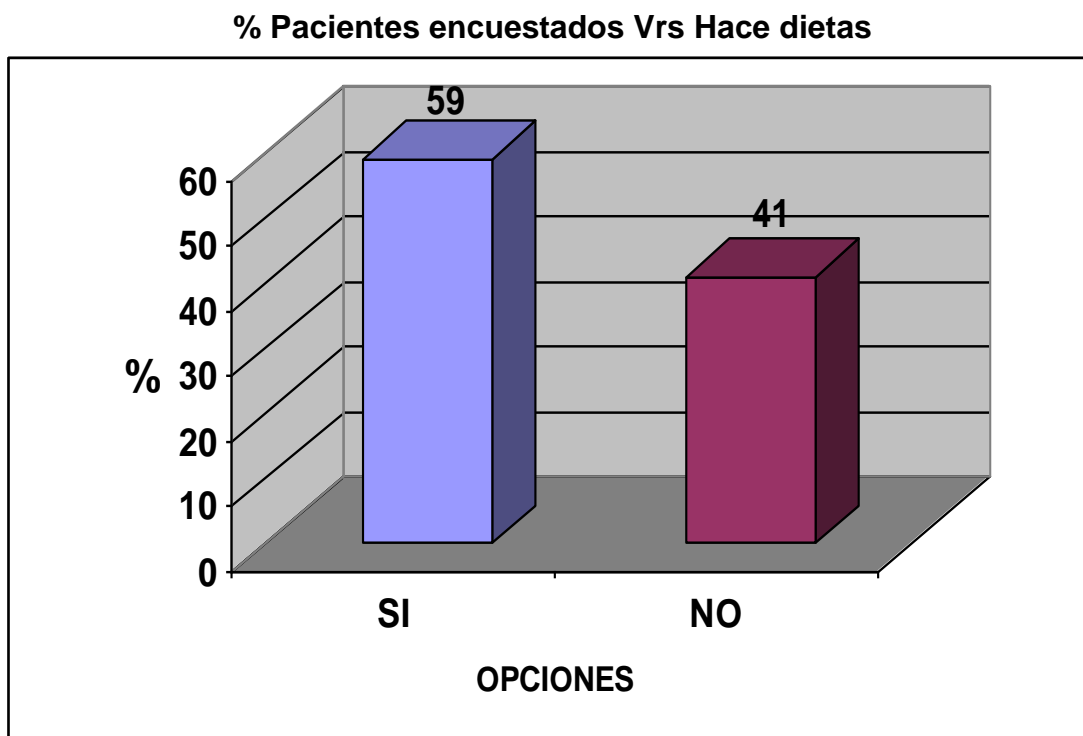
Respuesta a la pregunta 11, Dietas:

El 59% de los pacientes contestó que sí hizo dieta después de que el doctor les diagnosticó hipercolesterolemia como parte del tratamiento.

OPCIONES	No. DE PACIENTES	PORCENTAJE
SI	39	59
NO	27	41
Total	66	100

Fuente: datos obtenidos de la entrevista realizada a los pacientes del servicio de Adultos de la Unidad de Cirugía Cardiovascular UNICAR.

Grafica No. 11



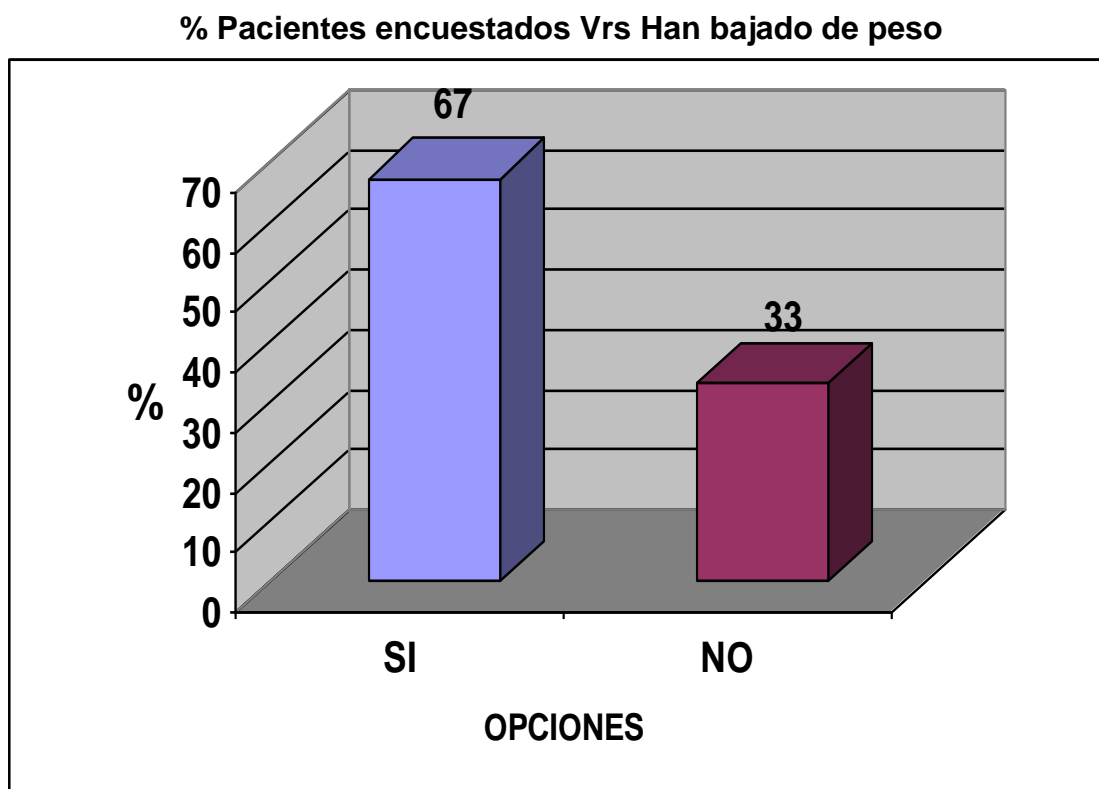
7.12 Tabla No. 12:

Repuestas de pregunta No. 12, Peso: Esta pregunta tiene relación con la pregunta No. 11, ya que en ella únicamente la contestaron los pacientes que afirmaron que sí hicieron dieta después de ser diagnosticados con hipercolesterolemia de los cuales un 67 % contestó que efectivamente bajaron de peso.

OPCIONES	No. DE PACIENTES	PORCENTAJE
SI	26	67
NO	13	33
Total	39	100

Fuente: datos obtenidos de la entrevista realizada a los pacientes del servicio de Adultos de la Unidad de Cirugía Cardiovascular UNICAR.

Grafica No. 12



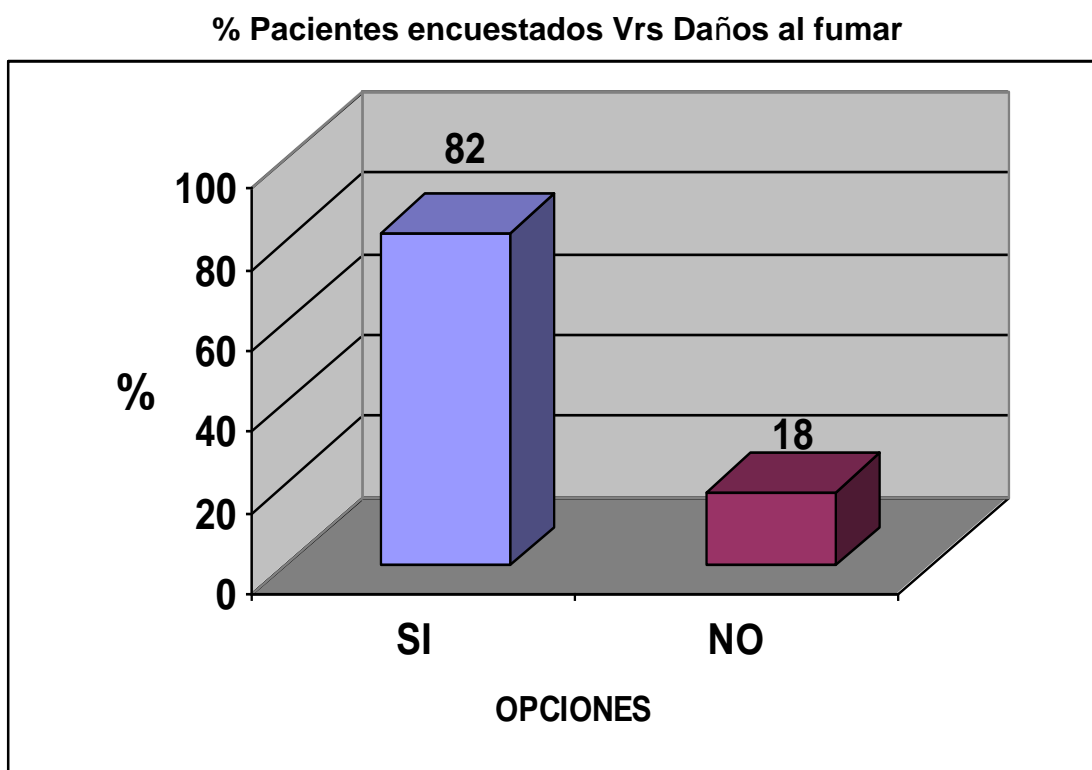
7.13 Tabla No. 13:

Respuestas a pregunta No. 13, Daño al fumar: Esta pregunta tuvo una respuesta satisfactoria, ya que en UNICAR se le ha enseñado al paciente que el peor enemigo de la salud es el tabaco, produciendo serios daños a nivel cardiovascular. El 82% de los pacientes contestaron que sí sabían del daño que produce el fumar.

OPCIONES	No. DE PACIENTES	PORCENTAJE
SI	54	82
NO	12	18
Total	66	100

Fuente: datos obtenidos de la entrevista realizada a los pacientes del servicio de Adultos de la Unidad de Cirugía Cardiovascular UNICAR.

Grafica No. 13



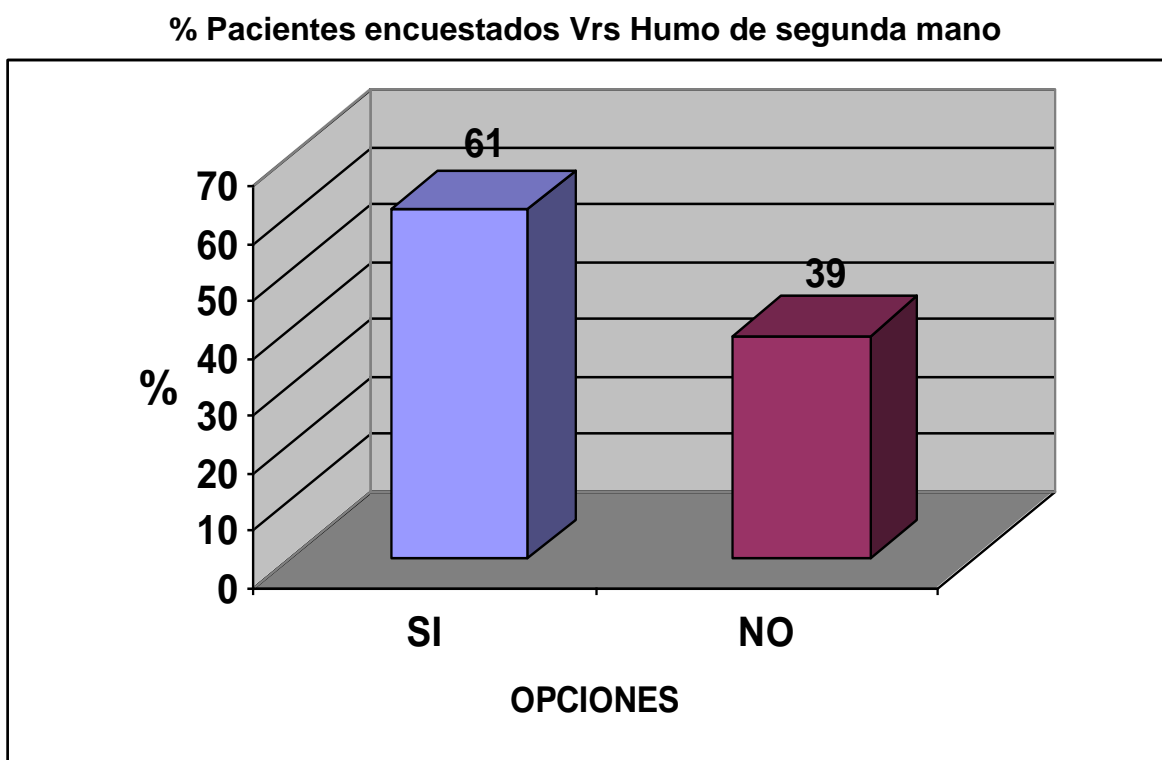
7.14 Tabla No. 14:

Respuestas de pregunta No. 14, Humo de segunda mano: Esta pregunta también fue satisfactoria, sin embargo se espera que el porcentaje aumente de 61% a un 100% las personas que saben que el humo de segunda mano afecta más que el fumar.

OPCIONES	No. DE PACIENTES	PORCENTAJE
SI	40	61
NO	26	39
Total	66	100

Fuente: datos obtenidos de la entrevista realizada a los pacientes del servicio de Adultos de la Unidad de Cirugía Cardiovascular UNICAR.

Grafica No. 14



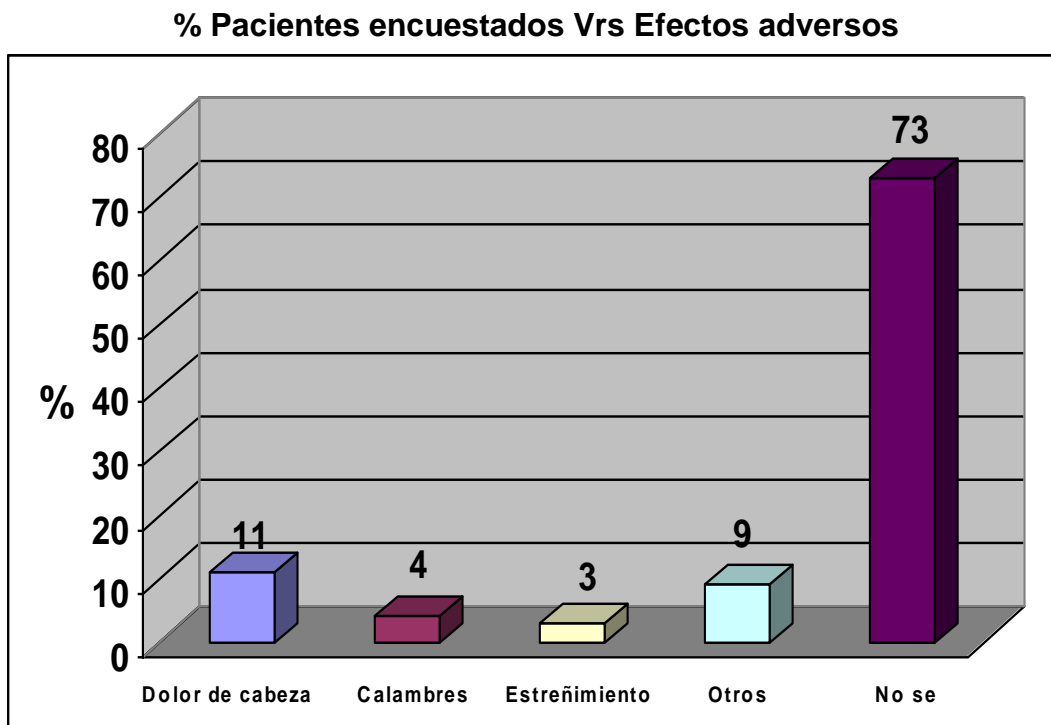
7.15 Tabla No. 15:

Respuestas a pregunta No. 15, Efectos adversos de estatinas: El 73% de los pacientes no sabía que efectos adversos le podían provocar las estatinas por lo que se incluyó en la guía los efectos adversos que estas pueden causarles, y de las dudas que presentaron los pacientes se completó la información y se aclararon después de que terminaron de responder a todas las preguntas.

OPCIONES	No. DE PACIENTES	PORCENTAJE
Dolor de cabeza	7	11
Calambres	3	4
Estreñimiento	2	3
Otros	6	9
No se	48	73
Total	66	100

Fuente: datos obtenidos de la entrevista realizada a los pacientes del servicio de Adultos de la Unidad de Cirugía Cardiovascular UNICAR.

Grafica No. 15:



8. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

El muestreo se realizó encuestando a 66 pacientes por conveniencia del servicio de Adultos de la Unidad de Cirugía Cardiovascular UNICAR a quienes se les prescribieron estatinas, tomando este total como el 100% y según los resultados obtenidos se pudo establecer que el mayor porcentaje de pacientes se encontraba en las edades comprendidas entre los 51 a 80 años pues ellos representan el 77% de la población; debiéndose esto a que es un padecimiento que afecta a las personas de la tercera edad tal y como se encuentra publicado en la bibliografía y se muestra en la gráfica No.1.

En la gráfica No. 2 se muestra que del 100% de los pacientes entrevistados un 50% de la población saben que enfermedad padecen, pero desconocen todo lo relacionado con la misma por lo que se tomó como primordial que la guía contase con información general sobre la enfermedad y no solamente enfocada en el campo del tratamiento lo cual se demuestra en la grafica No. 3 que de ese 50% el 36% supo que se le realizó una cirugía de Bypass por obstrucción de las arterias.

En la gráfica No. 4 se muestra que un 58% de la población sabe que las estatinas sirven para bajar el colesterol, siendo información que el médico les dio, pero no conocen a fondo las características del medicamento.

En la gráfica No. 5 se presentaron las diversas estatinas que existen, preguntando al paciente si conoce alguna de ellas, sin embargo el 70% de la población encuestada no las conoce, ya que éstas se les mencionó con su nombre genérico lo que los llevó a una confusión debido a éstas las conocen únicamente por el nombre comercial. Este es un punto importante a tomar en cuenta en la guía, debido a que el paciente debe conocer sus medicamentos por el nombre genérico, ya que el comercial puede variar de una casa farmacéutica a otra. Del 100% únicamente el 14% de los pacientes encuestados sabía el nombre del medicamento que le fue prescrito por el médico.

En la gráfica No. 6 se muestra que el 48% de la población sabe que las estatinas se deben tomar en la noche, es de suma importancia que los pacientes conozcan la correcta utilización y administración de sus medicamentos para lograr los beneficios que se esperan de los mismos.

En la gráfica No. 7 se puede observar que un 86% de la población tiene bien claro lo que debe hacer si alguna vez se le llega a olvidar tomarse el medicamento, siendo esta una respuesta satisfactoria la cual el médico ha dado gran relevancia debido a las consecuencias que esta podría conllevar si no se toma al pie de la letra.

La gráfica No. 8 se muestra que el 68% de la población desconoce el término efecto adverso, indicando que el médico no se los explicó por lo cual en la guía se trato este aspecto para disminuir el porcentaje de pacientes que desisten de la utilización del mismo y comprendan que aunque se presenten estos efectos es muy necesario que no suspendan su medicación siempre y cuando estos sean efectos adversos leves. Si existe algún efecto adverso severo, lo más importante es que le comuniquen de inmediato al médico. El paciente debe distinguir entre un efecto adverso leve y severo.

En la gráfica No. 9 se muestra que al 71% de los pacientes encuestados les explicó el médico el por qué es importante hacer ejercicio para disminuir de esta forma conjuntamente con el medicamento el colesterol elevado y de forma similar en la grafica No. 10, al 76% se les explicó la importancia que posee el tener una dieta para disminuir el riesgo a padecer de colesterol elevado.

Las gráficas No. 11 y 12 tienen relación entre sí, debido a que el 59% de los pacientes afirma que están realizando algún tipo de dieta para que de esta forma puedan llevar una vida mas sana y de ellos, el 67% ha bajado de peso.

En las gráficas No. 13 y 14 se hace énfasis a los pacientes que el fumar y el humo de segunda mano son realmente dañinos para la salud, UNICAR es una entidad que vela por la salud de la población en general informándoles que muchas de las enfermedades cardiacas son consecuencia del humo de tabaco.

En la gráfica No. 13 se muestra que el 82% de la población encuestada sabe perfectamente que el fumar provoca daños a la salud y en especial a pacientes que padecen de bloqueo arterial.

En la gráfica No. 14 se muestra que el 61% de la población sabe que el humo de segunda mano también les causa serios daños a la salud, por lo que se les indicó de manera personal que si fumaban, dejaran de hacerlo y de la misma forma si podían evitar mantenerse cerca de personas que fuman lo hicieran por el bien de su salud. Para obtener mejores resultados, se agregó dicha información a la guía educativa.

Por último, en la gráfica No. 15 se muestra que un 73% de los pacientes no sabía qué efectos adversos le causaban las estatinas, esto se debe a la falta de información brindada a los pacientes sobre sus medicamentos, únicamente el 11% contestó que le provocaba dolores de cabeza, de ahí la importancia de que los pacientes distingan lo que son efectos adversos leves y severos ya que pueden tener algún efecto adverso severo y no saben que se podría deber al medicamento que están tomando.

La guía educativa elaborada se adecúa a las necesidades del paciente con hipercolesterolemia que le permitirán tener mayor conocimiento de la enfermedad y del tratamiento basándose en las respuestas que los mismos pacientes brindaron y a las dudas que presentaron las cuales fueron resueltas después de pasarles la encuesta.

Al terminar la guía se presento con el Jefe del servicio de adultos para que evaluara la misma y diera el visto bueno, previo a corregir las observaciones hechas por él mismo.

De esta forma fue como se enfocaron temas de interés a tratar en la guía tanto para el paciente como para el médico, ya que conjuntamente con el médico se elaboraron las preguntas a incluirse en la encuesta realizada para los pacientes debido a que es el médico quien sabía las necesidades y dudas de los pacientes. Por último se entrega la guía educativa en el servicio donde será distribuida por los pacientes que la requieran.

9. CONCLUSIONES

- 9.1 La información recopilada en la guía responde a las necesidades que poseen los pacientes con respecto a su enfermedad y medicamento que están tomando.
- 9.2 La hipercolesterolemia es una enfermedad que se da más en personas de la tercera edad.
- 9.3 Se determino según los datos obtenidos que la guía educativa necesitaba tener información acerca de la enfermedad además de los medicamentos.
- 9.4 Conforme a las encuestas realizadas las estatinas no son conocidas por el nombre genérico, sino con el nombre comercial.
- 9.5 La mayoría de los pacientes encuestados desconoce lo que son efectos adversos, tomándolo como un punto importante para agregarlo en la guía.
- 9.6 La guía educativa no se basa únicamente a lo que son las estatinas y para qué sirven, además de la información acerca de los medicamentos, se enfatizó sobre la importancia de cambios en el estilo de vida, por ejemplo el tabaquismo.
- 9.7 Se observo interés en los pacientes de contar con un documento que les permitiese tener conocimiento sobre su padecimiento y la mejor forma de tratarse, aquí radica la importancia de la elaboración de la presente guía.

10. RECOMENDACIONES

- 10.1 Realizar revisiones periódicas de la actual guía educativa para mejorar la información de acuerdo a las necesidades de los pacientes.
- 10.2 Implementar un programa de educación continua a los pacientes que asisten a consulta a UNICAR con el objeto de mejorar así su nivel de vida.
- 10.3 Es de vital importancia que el médico explique a sus pacientes a que se refiere con efectos adversos, ya que con esto se reduciría el número de pacientes que abandonan sus medicamentos.
- 10.4 Es necesario recetar al paciente dando únicamente el nombre genérico de los medicamentos para que no exista una confusión al momento de adquirir los mismos.
- 10.5 El personal de enfermería debe estar relacionado con lo medicamentos que se administran en el área de trabajo, por lo que se recomienda que se impartan cursos de actualización e información al personal, para tener mas eficacia al momento de que el paciente pueda realizar cualquier tipo de pregunta.

11. REFERENCIAS

- 11.1 Katzung B. Farmacología Básica y Clínica. Novena Edición. México. Editorial Manual Moderno. 2004 pp. (568-570).
- 11.2 Mary J. Mycek, Richard A. Harvey, Pamela C. Champe. Farmacología. Segunda Edición. Editorial McGraw Hill. 2004. México pp. (254-256).
- 11.3 Goodman y Gilman. Las Bases Farmacológicas De La Terapéutica. Novena Edición. Editorial McGraw-Hill Interamericana. 1996. México pp. (945-948).
- 11.4 Rang, H.P., et al. 2004. Farmacología. Quinta Edición. Editorial El Sevier. España pp. (310-311).
- 11.5 Ilingworth DR. Estatinas. 2008. Consultado en enero de 2008. Disponible en <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/l032.htm>.
- 11.6 Rasero, Ana. Uso Racional de Estatinas. Marzo 2004. Consultado en Enero de 2008. Disponible en: <http://www.scsalud.es/publicaciones/descargar.php? Id = 4&ld2=1>.
- 11.7 Marhuenda. E. Estatinas en el Tratamiento de Dislipemias. 2002. Consultado en Enero de 2008. Disponible en: <http://farmacia.ugr.es/ars/pdf/236.pdf>.
- 11.8 Kajinami K, Farmacocinética de los Inhibidores de la HMG-CoA Reductasa: Evaluación del Potencial de la Individualización a partir del Genotipo para el Manejo de la Patología Coronaria. 2004. Consultado en Enero de 2008. Disponible en <http://www.bago.com/BagoArg/Biblio/cardioweb555.htm>.

- 11.9 Quevedo A. La Capacidad de Bajar el Colesterol. 2005. Consultado en Enero de 2008. Disponible en www.infodoctor.org/bandolera/b121s-2.html.
- 11.10 Reductores del colesterol. 2006. Consultado en Enero de 2008. Disponible en http://www.texasheartinstitute.org/HIC/TopicsEsp/Meds/cholm_sp.cfm.
- 11.11 Chong PH. Estatinas en la Prevención Secundaria de Enfermedad Coronaria. 2006. Consultado en Enero de 2008. Disponible en <http://martincanon.wordpress.com/2006/10/16/estatinas-en-la-prevencion-secundaria-de-la-enfermedad-coronaria/>.
- 11.12 Álvarez de Sotomayor, M. Interés Terapéutico de la Estatinas en el Tratamiento De la Aterosclerosis. 1999. Consultado en Enero de 2008. Disponible en: <http://farmacia.ugr.es/ars/pdf/159.pdf>.
- 11.13 Alcocer, Luís. Estatinas (Inhibidores de la HMG-CoA Reductasa), Colesterol e Ictus. Preliminar. 2004. Consultado en Enero de 2008. Disponible en <http://neurologia.rediris.es/neurologia/boletin6.html>.
- 11.14 Attilio R, Terapia hipolipemiente intensiva en el manejo del riesgo cardiovascular aterosclerótico. Consultado el 22 de febrero de 2008. Disponible en http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_harttext&pid=S0034-98872006000500014&lng=e&nrm=iso&tlng=e.
- 11.15 Agarwal R. Efectos de las Estatinas en la Función Renal. Enero 2007. Consultada en Enero de 2008. Disponible en http://www.intramed.net/actualidad_1.asp?idActualidad=44412&nomCat=Artículos.

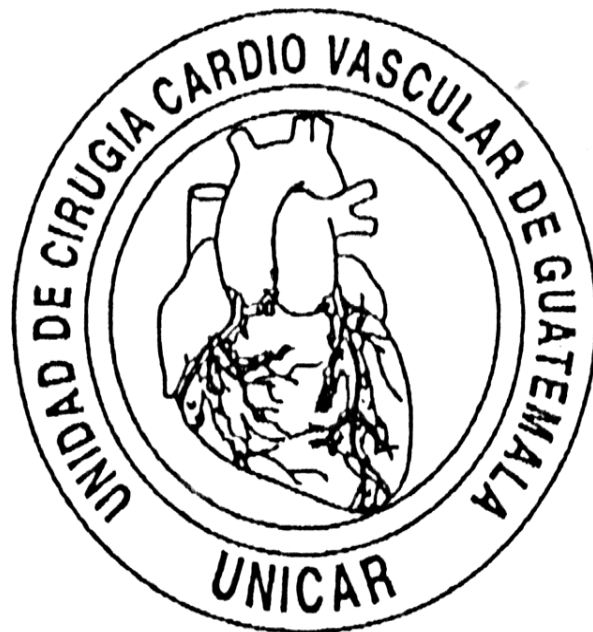
- 11.16 Kostapanos MS, Investigan el Efecto Antiarrítmico de las Estatinas. Consultado en enero de 2008. Disponible en: <http://www.bago.com/bago/bagoarg/biblio/cardioweb824.htm>
- 11.17 Kostner K, Revisión sobre Estatinas y Toxicidad Hepática. Consultado en Febrero de 2008. Disponible en: <http://www.bago.com/bago/bagoarg/biblio/rosuvastweb50.htm>
- 11.18 Ulbaran L. Efecto antiinflamatorio de la Atorvastatina en pacientes con Síndrome Coronario Agudo. Evaluación del perfil lipídico. Consultado el 22 Febrero 2008. Disponible en: http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0798-02642004000200005&lng=es&nrm=iso. ISSN 0798-0264.
- 11.19 Eisenberg D. Atorvastatina. Consultado el 22 de febrero de 2008. Disponible en http://www.fm.unt.edu.ar/Servicios/publicaciones/revistafacultad/vol_6_n_1http://2005/pagina08-12.pdf.
- 11.20 El impacto de la rosuvastatina: Un nuevo objetivo de Astra Zeneca para la salud del corazón. Consultado el 22 de febrero de 2008. Disponible en: <http://weblog.maimonides.edu/gerontologia/archives/001612.html>
- 11.21 Cheng JW. Rosuvastatina en el Tratamiento de la Hiperlipidemia. Consultado el 22 de febrero de 2008. Disponible en: <http://www.bago.com/bago/Bagoarg/biblio/rosuvastweb37.htm>
- 11.22 Schwartz GG. Eficacia y Seguridad de la Rosuvastatina y Atorvastatina en Pacientes con Hipercolesterolemia y Alto Riesgo de Enfermedad Coronaria: Un Estudio Aleatorizado y Controlado. Consultado el 22 de febrero de 2008. Disponible en: <http://www.bago.com/bago/bagoarg/biblio/rosuvastweb34.htm>

- 11.23 Teramoto T. Revisión sobre la Eficacia de la Rosuvastatina. Consultado en Enero de 2008. Disponible en: [http:// www. bago. com/ bago/ bagoarg/ biblio/ rosuvastweb 43.htm](http://www.bago.com/bago/bagoarg/biblio/rosuvastweb43.htm)
- 11.24 Mejía M. Ciencia al día. Pravastatina. Consultado el 22 de febrero de 2008. Disponible en: [http:// aupec univalle. edu. co/agencia.html](http://aupec.univalle.edu.co/agencia.html).
- 11.25 Pravastatina. Consultado en enero de 2008. Disponible en: [http:// www salud. Com / medicamentos. asp](http://www.salud.Com/medicamentos.asp)
- 11.26 Estudio ALLHAT-LLT. Comparación de los resultados del tratamiento con Pravastatina vs tratamiento usual de pacientes hipertensos con Hipercolesterolemia moderada. Consultado en Febrero de 2008. Disponible en: <http://www.boletinfarmacos.org/012003/revista.asp?Recid=267>
- 11.27 Disminuye la eficacia de pravastatina. Consultado en Enero de 2008. Disponible en: [http:// www . salud. com / secciones / salud _ general. asp?contenido =270034](http://www.salud.com/secciones/salud_general.asp?contenido=270034)
- 11.28 Healthwise K. la salud en casa. Guía práctica. Consultado en febrero de 2008. Disponible en [http:// neurología. Rediris. es / neurología / boletin6. html](http://neurologia.Rediris.es/neurologia/boletin6.html)
- 11.29 Efecto de la Simvastatina. Consultado en enero de 2008. Disponible en: [http:// w w w. u x a f a r m a. C o m / p r o d u c t o s _ i t e m. p h p ? I D = 1](http://www.uxafarma.Com/productos_item.php?ID=1)
- 11.30 Simvastatina. Consultado en enero de 2008. Disponible en: [h t t p : // www. encolombia. Com / merck/ vademecum – merk 19. h t m](http://www.encolombia.Com/merck/vademecum-merk19.htm)

- 11.31 Machuca / Porres Guía de Seguimiento Farmacoterapéutico sobre Hipertensión Editorial María José Faus Dáder Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica Universidad de Granada.
- 11.32 Salazar, Edgar 2003 Guía informativa sobre el conocimiento del cáncer y de los Medicamentos oncológicos dirigida a los padres de los pacientes de la unidad de Salud de oncología pediátrica, Guatemala. Guatemala Tesis Licenciado en Química Farmacéutica. Universidad de San Carlos De Guatemala. Facultad de Ciencias Químicas Y Farmacia. Escuela De Química Farmacéutica.
- 11.33 García, Reina 2003 Guía farmacológica dirigida a personal médico, enfermeras y auxiliares de enfermería de Hospital Nacional de Salamá Baja Verapaz Guatemala, Guatemala. Tesis Licencia en Química Farmacéutica Universidad de San Carlos de Guatemala. Facultad De Ciencias Químicas Y Farmacia. Escuela De Química Farmacéutica.
- 11.34 Barrera, H. 1997 Guía informativa sobre el buen uso de medicamentos dirigido a pacientes geriátricos, Guatemala. Tesis Licenciada en Química Farmacéutica Universidad De San Carlos De Guatemala Facultad De Ciencias Químicas Y Farmacia Escuela De Química Farmacéutica.
- 11.35 Toledo A.2003 Guía para pacientes ambulatorios de 0-13 años y sus familiares, Guatemala, Guatemala Tesis Licencia En Química Farmacéutica Universidad de San Carlos de Guatemala. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Escuela de Química Farmacéutica.
- 11.36 Mijangos Sandoval, F.M. 1999 Guía farmacológica dirigida a auxiliares de Enfermería De los Servicios Clínicos del departamento de Pediatría del Hospital Roosevelt Guatemala p-31.

ANEXOS

**Unidad de Cirugía Cardiovascular
De Guatemala
UNICAR
Tel: 2416-3000**



**Guía educativa dirigida
A pacientes con
Tratamiento de Estatinas
(Con cirugía de Bypass)**

El Colesterol: Sustancia grasosa

Se usa para:
Proteger nervios
Formar tejidos celulares

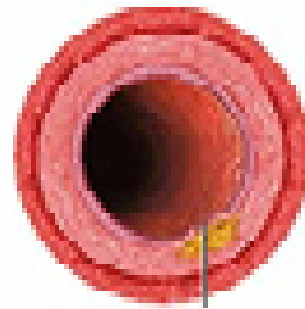
Se encuentra en:
Huevos
Carnes
Productos lácteos



¿Por qué un alto nivel de colesterol no es saludable?



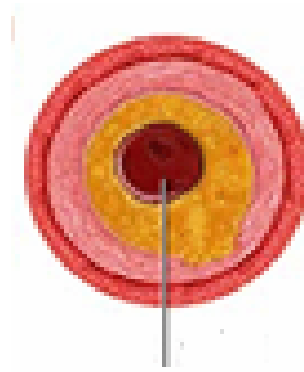
Arteria normal y saludable



Arteria donde comienza a depositarse colesterol



Arteria con niveles de Colesterol alto



Arteria tapada con un coagulo de sangre y puede provocar un infarto o derrame.

Tipos de Colesterol:

LDL

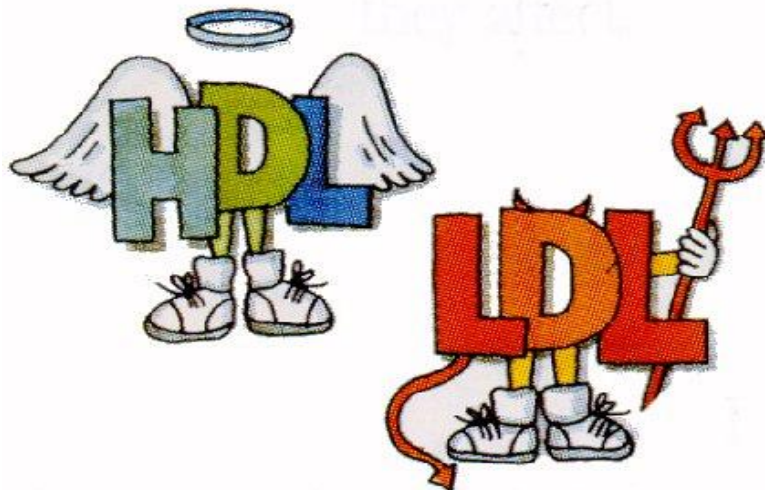
(Colesterol malo)

Libera el colesterol en el cuerpo.

HDL

(Colesterol bueno)

Quita el colesterol de la Sangre.



Colesterol Total (mg/dL)	Colesterol LDL (mg/dL)
Menos de 200 Normal	Menos de 70 Normal en Pacientes de alto riesgo
240 el límite	Menos de 100 Normal
Mas de 240 Riesgo de Infarto	Menos de 160 Alto
Triglicéridos (mg/dL)	Mayor de 190 Muy alto
Menos de 150 Normal	Colesterol HDL (mg/dL)
Entre 200 y 499 Alto	Menos de 40 Bajo
Mas de 500 Muy alto	Mas de 60 Alto

Hiperlipidemia

- Exceso de colesterol circulando en la sangre.
- Aumenta el riesgo de padecer enfermedades del corazón.
- Puede tratarse de varias formas:

1. Coma frutas y verduras



2. Camine, corra, haga oficio.



3. Si fuma, deje de fumar y aléjese del humo de cigarro de otras personas.



4. Tome sus medicamentos como le explicó su medico.



5. No duplique la dosis esto puede hacerle daño.



Estatinas

Medicinas que ayudan a bajar el colesterol

Reduce la formación de coágulos en la sangre

Previene inflamación dentro de las arterias.

Grupo de Estadinas:

Atorvastatina

Rosuvastatina

Pravastatina

Simvastatina

Puede encontrarlos en la farmacia con su nombre comercial.

Problemas al tomar Estadinas

1. Problemas leves

Dolor de estomago

Gases

Estreñimiento

Diarrea

Dolor abdominal

Calambres

Alergias

Dolor de cabeza

Nauseas.

2. Problemas severos

Le ocurren a muy pocas personas.



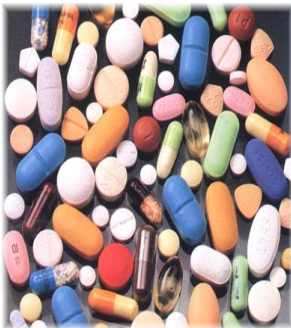
Llame a su doctor al 2416-3000 en caso de:

1. Quiere dejar de tomar sus pastillas.
2. Se le olvidó tomar su medicamento.
3. Tiene alguna duda acerca del medicamento



Cómo guardar mi medicamento:

1. A temperatura ambiente
2. No lo deje en la cocina, baño o lugares húmedos
3. No lo guarde si está vencido
4. Manténgalo fuera del alcance de los niños
5. Guárdelo dentro de su envase original.



**Elaborado por:
SUCELY IXCOT
QUÍMICA FARMACÉUTICA**

CUESTIONARIO DIAGNOSTICO SOBRE EL CONOCIMIENTO DE LOS MEDICAMENTOS PARA LA HIPERCOLESTEROLEMIA DIRIGIDO A LOS PACIENTES DEL SERVICIO DE ADULTOS DE LA UNIDAD DE CIRUGÍA CARDIOVASCULAR UNICAR.

NOMBRE: _____

EDAD: _____ **FECHA:** _____

INSTRUCCIONES:

A continuación se le presenta una serie de preguntas, marque con una x la respuesta que usted considera correcta. Puede seleccionar más de una opción y conteste de forma clara lo que se le pide.

1. Sabe usted que enfermedad tiene:

SI _____ NO _____

2. Cual: _____

3. Las estatinas sirven para bajar el colesterol:

SI _____ NO _____

4. Conoce usted alguna de

SI _____ NO _____

5. Conoce usted alguna de éstas estatinas:

A. Atorvastatina _____

B. Rosuvastatina _____

C. Pravastatina _____

D. Simvastatina _____

E. NO SE _____

6. Las estatinas deben tomarse en:

- A. Mañana _____
- B. Tarde _____
- C. Noche _____
- D. Cualquier hora _____
- E. No se _____

7. Qué hace si se le olvidó tomarse una dosis de estatinas en el día:

- A. Tomo el doble la próxima dosis _____
- B. Le pregunto al médico qué hacer _____
- C. Lo dejo así y a la próxima vez tomo la dosis igual _____
- D. No sé _____

8. Le explicó el doctor qué son efectos adversos:

SI _____ NO _____

9. Le explicó su doctor la importancia del ejercicio y el colesterol:

SI _____ NO _____

10. Le explicó su doctor la importancia de la dieta y el colesterol:

SI _____ NO _____

11. Está haciendo alguna dieta:

SI _____ NO _____

12. Ha bajado de peso:

SI _____ NO _____

13. Sabe usted que el fumar le produce daños a la salud:

SI _____

NO _____

14. Sabe usted que el humo del cigarro de otra persona afecta su salud:

SI _____

NO _____

15. Mencione los efectos adversos que le producen las estatinas:

A. _____

B. _____

C. _____

D. _____

E. _____