

# **UACM**

Universidad Autónoma  
de la Ciudad de México

*Nada humano me es ajeno*

## **LICENCIATURA DE PROMOCIÓN DE LA SALUD**

**ANÁLISIS DE UNA BASE DE DATOS QUE APOYE A DETERMINAR  
LA POSIBLE INCIDENCIA POLIMÓRFICA DE FÁRMACOS:  
TOMANDO COMO EJEMPLO EL EMPLEO DE PRAVASTATINA**

### **TRABAJO RECEPCIONAL**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
LICENCIADO EN PROMOCIÓN DE LA SALUD

PRESENTA

**MARIO ALBERTO PÉREZ CORIA**

**DIRECTOR DEL TRABAJO RECEPCIONAL**

DR. JOSÉ ALBERTO MENDOZA ESPINOZA

MÉXICO, D.F. MARZO DE 2012

## SISTEMA BIBLIOTECARIO DE INFORMACIÓN Y DOCUMENTACIÓN



## UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE LA CIUDAD DE MÉXICO COORDINACIÓN ACADÉMICA

### RESTRICCIONES DE USO PARA LAS TESIS DIGITALES

#### DERECHOS RESERVADOS<sup>©</sup>

La presente obra y cada uno de sus elementos está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor; por la Ley de la Universidad Autónoma de la Ciudad de México, así como lo dispuesto por el Estatuto General Orgánico de la Universidad Autónoma de la Ciudad de México; del mismo modo por lo establecido en el Acuerdo por el cual se aprueba la Norma mediante la que se Modifican, Adicionan y Derogan Diversas Disposiciones del Estatuto Orgánico de la Universidad de la Ciudad de México, aprobado por el Consejo de Gobierno el 29 de enero de 2002, con el objeto de definir las atribuciones de las diferentes unidades que forman la estructura de la Universidad Autónoma de la Ciudad de México como organismo público autónomo y lo establecido en el Reglamento de Titulación de la Universidad Autónoma de la Ciudad de México.

Por lo que el uso de su contenido, así como cada una de las partes que lo integran y que están bajo la tutela de la Ley Federal de Derecho de Autor, obliga a quien haga uso de la presente obra a considerar que solo lo realizará si es para fines educativos, académicos, de investigación o informativos y se compromete a citar esta fuente, así como a su autor ó autores. Por lo tanto, queda prohibida su reproducción total o parcial y cualquier uso diferente a los ya mencionados, los cuales serán reclamados por el titular de los derechos y sancionados conforme a la legislación aplicable.

## **Agradecimientos**

**Al Colegio de Ciencia y Tecnología de la Universidad Autónoma de la Ciudad de México.**

**Al Laboratorio de Productos Naturales del Plantel Casa Libertad, por prestarme un espacio para la realización de este trabajo.**

**A la Alumna Selene Almaguer por apoyarme con la creación inicial de la base de datos.**

**A mi tutores del proyecto: el Dr José Alberto Mendoza Espinoza y a la Dra. María Campos Lara**

**A mi comité tutorial.**

**M. C. Edgar Sierra del Carmen Palacios**

**Dr. José Antonio García Segoviano**

**M. C. Aida Sandoval Montaña**

**Nut. Margarita Chagoyán Godínez**

**A mis padres el Prof. Delfino Pérez y la Sra. Sofía Coria**

## Índice General

Índice de Tablas	iii
Índice de Figuras	iii
Resumen	iv
1. Antecedentes	1
1.1. Polimorfismos genéticos asociados a estatinas	5
2. Justificación e Hipótesis	7
3. Objetivo:	9
3.1. General	9
3.2. Específico	9
4. Materiales y Métodos	10
4.1. Selección de la muestra	10
4.2. Diseño del estudio	10
4.3. Análisis estadístico descriptivo	11
4.4. Empleo de los principales comandos del programa	14
5. Resultados y Discusión	18
6. Conclusiones	23
7. Perspectivas	25
8. Bibliografía	26
9. Glosario	29
10. Anexos	32

## Índice de Tablas

<b>Tabla 1.</b>	Funciones para conteo de celdas.	<b>15</b>
<b>Tabla 2.</b>	Pacientes que tomaron pravastatina y aumentaron la cantidad de colesterol total y/o triglicéridos en sangre.	<b>16</b>
<b>Tabla 3.</b>	Pacientes que no debieron tomar el tratamiento.	<b>17</b>

## Índice de Figuras

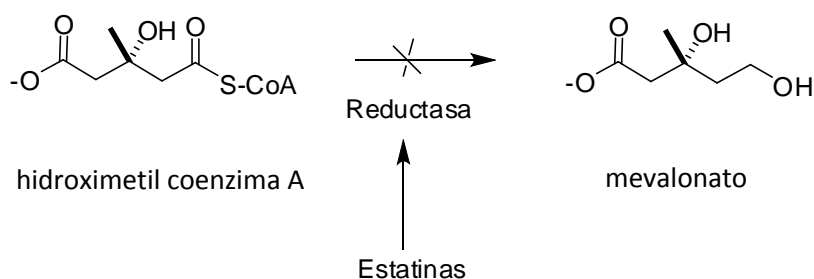
<b>Figura 1.</b>	Mecanismo de acción de las estatinas.	<b>1</b>
<b>Figura 2.</b>	Estructura de lovastatina, pravastatina y simvastatina.	<b>2</b>
<b>Figura 3.</b>	Estructura de fluvastatina, atorvastatina y rosuvastatina.	<b>3</b>
<b>Figura 4.</b>	Captura en tiempo real.	<b>12</b>
<b>Figura 5.</b>	Registro de pacientes.	<b>12</b>
<b>Figura 6.</b>	Encuesta para los datos de entrada de la base de datos.	<b>13</b>
<b>Figura 7.</b>	Instrucciones para ordenar de acuerdo a la edad de menor a mayor.	<b>14</b>
<b>Figura 8.</b>	Porcentajes de pacientes en relación con la dosis de pravastatina prescrita.	<b>19</b>
<b>Figura 9.</b>	Relación entre los rangos edad y consumo de pravastatina.	<b>19</b>
<b>Figura 10.</b>	Relación entre la prescripción y el seguimiento en clínica.	<b>20</b>
<b>Figura 11.</b>	Muestra final para el análisis de datos	<b>21</b>
<b>Figura 12.</b>	Niveles de colesterol total en muestra seleccionada.	<b>22</b>

## Resumen

Se desarrolló un protocolo de computación que permitió analizar las concentraciones plasmáticas de colesterol LDL y triglicéridos de pacientes que consumen de manera crónica pravastatina adscritos al Instituto Mexicano del Seguro Social. Los datos fueron colectados por una estudiante de la Licenciatura de Promoción de la Salud, en colaboración con el Dr. José Antonio Absalón. Los resultados obtenidos indican que es posible realizar el análisis de manera rápida de los expedientes clínicos empleando protocolos de computación sencillos, siendo posible predecir una posible incidencia polimórfica en los genes que metabolizan el fármaco. Para nuestro ejemplo, el resultado que arrojó el programa fue que existe un número muy alto de pacientes que no responden al tratamiento con pravastatina. Las causas pueden ser de origen genético o de dosificación ya que la dosis prescrita es de 10 mg por día. Una manera de resolver este problema es plantear el estudio polimórfico de los pacientes a mediano plazo y de manera rápida se puede incrementar la dosis del fármaco a 20 mg por día puesto que esta es la dosis indicada. De manera paralela se realizó un corte estadístico para verificar el seguimiento de pacientes que van a los laboratorios.

## 1. Antecedentes

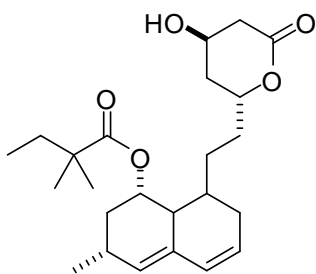
Las estatinas son los agentes más prescritos para el tratamiento de la hipercolesterolemia y representan el tratamiento de primera elección para la prevención primaria y secundaria de la enfermedad arterial coronaria en pacientes con hiperlipidemia. Su mecanismo de acción se explica por su capacidad para inhibir competitivamente a la hidroximetilglutaril coenzima A reductasa, enzima limitante en la biosíntesis de colesterol que cataliza la conversión de hidroximetil coenzima A a mevalonato (**Figura 1**). La reducción resultante de la concentración hepática de colesterol incrementa la expresión de los receptores para lipoproteínas de baja densidad, depurando esta lipoproteína y sus precursores.<sup>1</sup> El efecto de las estatinas sobre lípidos plasmáticos y lipoproteínas se ha demostrado por su capacidad para reducir las lipoproteínas de baja densidad (LDL) e incrementar las lipoproteínas de alta densidad (HDL). La disminución de los triglicéridos en sangre es directamente proporcional al nivel basal de triglicéridos y a la potencia del fármaco para disminuir las lipoproteínas de baja densidad.<sup>1-8</sup>



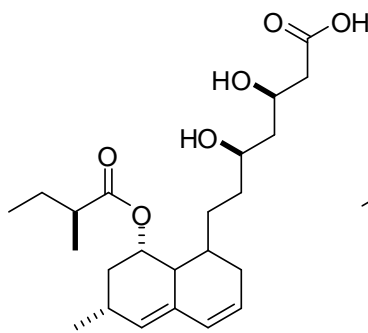
**Figura 1.** Mecanismo de acción de las estatinas

La lovastatina, pravastatina y simvastatina (**Figura 2**) son resultado de la fermentación micótica, mientras que fluvastatina, atorvastatina y rosuvastatina son sintéticas (**Figura 3**). La cerivastatina es otra estatina sintética que ha sido retirada del mercado mundial por el riesgo de rabdomiólisis fatal. La lovastatina, simvastatina y atorvastatina utilizan el citocromo P450 CYP 3A4 para su metabolismo, fluvastatina y rosuvastatina utilizan la vía del CYP2C9 mientras que la pravastatina no utiliza significativamente la vía CYP (es independiente del CYP3A4 pero no está clara su relación con el citocromo P450). La pravastatina y la rosuvastatina son muy hidrofílicas comparadas con otras estatinas, excepto con fluvastatina que tiene propiedades fisicoquímicas intermedias.<sup>2</sup>

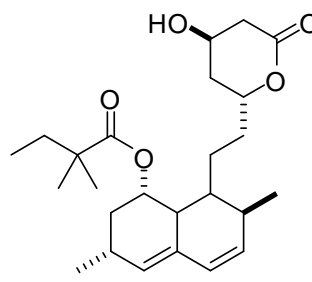
a) lovastatina



b) pravastatina

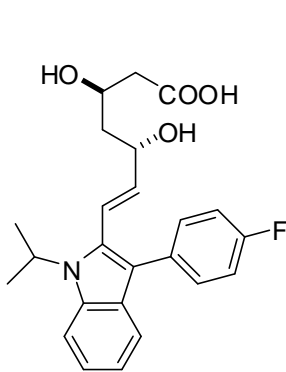


c) simvastatina

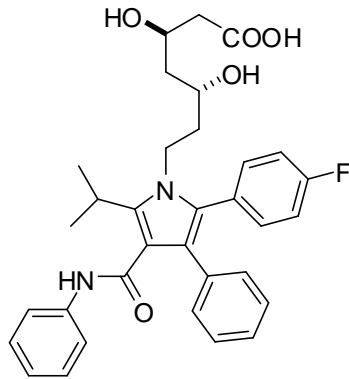


**Figura 2.** Estructura de lovastatina, pravastatina y simvastatina

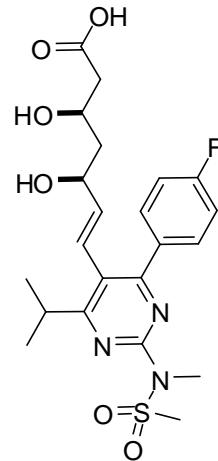
a) fluvastatina



b) atorvastatina



c) rosuvastatina



**Figura 3.** Estructura de fluvastatina, atorvastatina y rosuvastatina

Además de los efectos adversos relativamente frecuentes como dolor abdominal, estreñimiento, náuseas y vómito, y de otros menos frecuentes como cefalea, erupción, vértigo, visión borrosa, disgeusia y aumento de las transaminasas, las estatinas pueden producir miopatía que generalmente se manifiesta como mialgias y debilidad muscular, y se asocia con aumento de las fosfoquinasas de creatina (CPK). Los pacientes pueden experimentar un rango variable de síntomas músculo-esqueléticos como dolor leve a severo, usualmente en los grupos musculares proximales. La debilidad y entumecimiento muscular también ocurren en grado variable. Los síntomas leves (mialgia) están usualmente asociados con mínima elevación de la CPK (3 a 10 veces por arriba del límite normal). En estudios clínicos aleatorizados se ha encontrado mialgia en 2 a 7 % de pacientes

tratados con estatinas. En la miopatía, las concentraciones de CPK se encuentran 10 veces por arriba del límite normal, y pueden o no ocasionar síntomas o efectos adversos, se han reportado en 0.1 a 0.2 % de los estudios clínicos.<sup>3</sup> Más raramente, las estatinas pueden producir rabdomiólisis grave, con mioglobinuria e insuficiencia renal; esta sintomatología es más frecuente cuando se administran dosis altas de estatinas junto con otros miotóxicos como los fibrolatos o con otros fármacos que inhiben su metabolismo. En estos casos se observan concentraciones de CPK 40 veces por arriba del límite normal. Los pacientes así tratados refieren dolor muscular severo, debilidad, malestar general, fiebre, disminución del volumen urinario y oscurecimiento de la orina.<sup>3</sup>

Diversos estudios clínicos controlados muestran miopatía asociada al uso de estatinas, corroborándose lesión muscular al examen histopatológico. También se ha sugerido que la presencia de miopatía puede obedecer o subyacer a anomalías metabólicas asociadas al efecto de las estatinas.<sup>3</sup> Los hallazgos de miopatía como efecto adverso son controvertibles, pues se ha reportado una aparente respuesta idiosincrática, donde características inherentes al sujeto son las que determinan la mayor susceptibilidad de éste a las estatinas. En estos casos, los niveles séricos del fármaco fueron normales y en la mayoría no hubo correspondencia entre la reacción adversa y las concentraciones séricas de CPK, sugiriendo así que este parámetro bioquímico es inadecuado como prueba de miopatía asociada a estatinas.<sup>4</sup>

Un reporte reciente sobre la posible autorización del uso de estatinas sin prescripción médica por la *Food and Drug Administration* (FDA), ha puesto en alerta a la comunidad médica acerca de la extensión del uso de estatinas a la población abierta sin prescripción ni vigilancia médica, sin tener en cuenta ni la variabilidad interindividual<sup>9-12</sup> y ni conocer los factores genéticos o farmacocinéticos que determinan la susceptibilidad a los efectos de las estatinas, y las reacciones adversas que producen.

Por lo anteriormente expuesto, se planea realizar en México un estudio donde se evalué la eficacia y la eficiencia de la pravastatina en pacientes con hipercolesterolemia, empleando para este fin un programa de cómputo.

### **1.1. Polimorfismos genéticos asociados a estatinas**

La farmacogenética y la farmacogenómica son dos disciplinas recientes que estudian los determinantes genéticos de la respuesta a los fármacos en dos niveles: en genes únicos o en el genoma humano entero, respectivamente.

Los polimorfismos genéticos pueden afectar la respuesta a fármacos en tres formas. La primera a través de interacciones farmacocinéticas causadas por polimorfismos genéticos en las enzimas del citocromo P450. La segunda, por alteraciones farmacodinámicas en la interacción fármaco-gen que involucra proteínas expresadas como receptores, lo cual es relevante para la expresión

farmacodinámica del medicamento. La tercera posibilidad de interacción polimorfismo-fármaco es a través de genes que se encuentran en la vía causal de la enfermedad y son capaces de modificar el efecto del fármaco. Muchos polimorfismos genéticos que tienen efecto sobre la respuesta a la terapia con estatinas pueden caer en esta última categoría. Entre los genes asociados frecuentemente al metabolismo de los fármacos encontramos: a) Polimorfismo de la proteína colesteril-ester-transferasa (CETP); b) Polimorfismo de estromelisina-1; c) Polimorfismo de apolipoproteína E; d) Polimorfismo del polipéptido 1B1 del transporte de aniones orgánicos (OATP1B1); e) Polimorfismo de la proteína 2 de la resistencias a múltiples fármacos (MRP2). Cabe mencionar que ninguno de ellos ha sido estudiado en la población mexicana, por lo que se desconoce la probabilidad de resistencia genética de dicha población a estos fármacos.<sup>13-14</sup>

## 2. Justificación e Hipótesis

La falta de protocolos ordenados para el manejo de los datos clínicos hacen necesario plantear estrategias de cómputo adecuadas para el manejo de los mismos, por esta razón, en este trabajo recepcional, proponemos un protocolo de computación sencillo que permita conocer rápidamente el manejo de un fármaco prescrito en un Hospital del Instituto Mexicano del Seguro Social. Por ello, en este trabajo probamos la eficacia de un software para conocer el uso de la pravastina, medicamento de primera elección en el tratamiento de las dislipidemias, indicado para disminuir los niveles de colesterol total en sangre y también como profiláctico en la prevención de enfermedades coronarias.

De manera paralela se evaluará la eficiencia y eficacia del fármaco en la población mexicana con la idea de proponer con bases solidas un estudio en donde se fundamente la necesidad de estudiar los polimorfismos asociados a pravastatina, para ello se plantean las siguientes hipótesis:

1. En cuanto al análisis de la base

H1: Es posible manejar los datos clínicos a través de una base de datos que permita monitorear el uso de fármacos.

H2: No es posible manejar los datos clínicos a través de una base de datos que permita monitorear el uso de fármacos.

2. En cuanto al estudio polimórfico

H1: Se justifica llevar un estudio polimórfico

H2: No se justifica llevar a cabo un estudio polimórfico

### **3. Objetivos**

#### **3.1 Objetivo General.**

Analizar una serie de datos clínicos empleando una base de datos digital que permita determinar la eficiencia y eficacia de la pravastatina así como proponer la necesidad de llevar a cabo un estudio polimórfico de los genes relacionados al metabolismo de pravastatina.

#### **3.2 Objetivos específicos**

1. Generar y analizar una base de datos con pacientes adscritos al IMSS que consuman pravastatina de manera crónica
2. Proponer este tipo de herramientas como alternativa viable que permita el monitoreo adecuado de los fármacos prescritos crónicamente.
3. Emplear este tipo de estrategias para evaluar el seguimiento farmacológico en base a una variable bioquímica.
4. Verificar si se cumple el numeral 9 de los derechos de los pacientes (Anexo 1)

## **4. Materiales y Métodos**

**4.1 Tipo de Estudio y Selección de la muestra.** Se desarrolló un estudio de estadística descriptiva con base en una serie de datos proporcionada en el sistema de salud, con el objetivo de ver la prudencia de emplear este tipo de estrategias para el monitoreo de fármacos. Para ello se tomó una muestra al azar de 200 pacientes derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social, correspondientes a la clínica 8, estos pacientes pertenecen a la Delegación Coyoacán y Tlalpan. Cabe mencionar que es muy difícil definir el número de individuos a muestrear, debido a que no se sabe con certeza cuántos pacientes están tomando pravastatina, por lo cual se recolectaron los datos de prácticamente todos los pacientes que acudieron a la clínica por un periodo de tres meses a quienes se prescribió este medicamento, o bien, ya se les había prescrito anteriormente. Con este dato es posible inferir que en un año llegan a la clínica alrededor de 800 pacientes a los cuales se les prescribe pravastatina. En todos los casos se solicitó el permiso del paciente para llevar a cabo el estudio estadístico con la condición de mantener los datos en anonimato.

**4.2 Diseño del estudio.** Para recolectar los datos se aplicó un cuestionario (Anexo 2) a pacientes seleccionados de manera aleatoria, quienes acudieron a la consulta externa o se internaron en el hospital por un periodo de dos meses, y que toman de manera crónica pravastatina. En el cuestionario se preguntó el nombre, la edad, tiempo de tomar el medicamento, enfermedad y/o enfermedades que

padecen. De los pacientes encuestados se solicitó el expediente y se revisaron los datos de colesterol total y triglicéridos, antes y después del tratamiento, en la Figura 6 se muestra el formato del cuestionario aplicado.

**4.3 Análisis estadístico descriptivo.** Para el análisis estadístico se desarrolló una base de datos en Excel versión 2007, la cual se tiene bajo resguardo para la protección de datos, se manejaron los porcentajes y datos finales sin incluir los nombres de los pacientes encuestados. Para el desarrollo de esta base de datos se emplearon los comandos siguientes:

En la base de datos en Excel se capturaron todos datos obtenidos en las encuestas, ordenándolos en forma ascendente de acuerdo al número de encuesta. La captura de la base fue manual en un inicio, pero se puede llevar a cabo en red; para generarla, se puede emplear el código PHP en bases de datos MySQL, la máscara se muestra en la **Figura 4**. Esto aceleraría el proceso de captura y se podrían tener los resultados en tiempo real, una vez que se exporta la base de datos a un formato de hoja de cálculo de Excel 2007. Esta opción es interesante porque genera de manera paralela un registro de pacientes **Figura 5**.

**Datos Personales**

Nombre:

Lugar de Nacimiento:

Edad (años):

Teléfono:

**Datos Clínicos**

Enfermedades crónicas que padece:

Dosis de Pravastatina (mg c/24hrs):

Fecha de Inicio del tratamiento:

Tiempo que tiene consumiendo(meses):

**Estudios de laboratorio antes del tratamiento**

Colesterol(mg/dL):

Fecha del estudio:

trigliceridos(mg/dL):

Fecha de estudio:

Efectos adversos:

**Estudios de laboratorio después del tratamiento**

Colesterol(mg/dL):

Fecha de estudio:

Trigliceridos(mg/dL):

Fecha de estudio:

Efectos adversos:

Nº de afiliación:

Nº de folio:

Figura 4. Captura en tiempo real

**Resultado SQL**

Servidor: localhost  
 Base de datos: pravastatina  
 Tiempo de generación: 27-10-2011 a las 00:58:01  
 Generado por: phpMyAdmin 3.4.5 / MySQL 5.5.16  
 consulta SQL: SELECT \* FROM 'pravastatina' LIMIT 0, 30;  
 Filas: 1

id	Nombre	Lugar_Nacimiento	Edad	telefono	Enfermedades_cronicas	Dosis_Pravastatina	Fecha_Inicio_Tx	Tiempo_consumiendo	Colesterol_aTx	Fecha_estudio_CsTx	trigliceridos_aTx	Fecha_estudio_TaTx	Efectos_adversos_aTx	Colesterol_dTx	Fecha
1	Camacho Yañez Doleres	NZLL	80	59950056	DM, Tipo2, HAS, EVC	10	2005-01-01	60	124	2005-02-17	83	2005-02-17	NZLL	168	2010-0

Figura 5. Registro de pacientes.

Las principales variables de la base de datos están contenidas en 4 grupos: datos personales, datos clínicos, estudios de laboratorio antes del tratamiento y estudios de laboratorio después del tratamiento. Dentro del grupo de datos personales la variable que se utilizó para el análisis clínico fue la edad, de los datos clínicos se tomó en cuenta la dosis de pravastatina. Por último, en los grupos de estudios antes y después del tratamiento, se utilizaron las concentraciones de colesterol total y triglicéridos en sangre (**Figura 6**).

FECHA 21- Abril - 2010  
Numero de Encuesta 1

**Datos del encuestador**  
Nombre Almaguer Suastegui Selene

**Datos personales**  
Nombre:   
Lugar de Nacimiento   
Edad: 80 años Sexo: femenino Teléfono:

**Datos Clínicos**  
Enfermedad o enfermedades crónica(s) que padece: Diabetes tipo 2, HAS, EVC antiguo  
Dosis de pravastatina 10 mg cada 24 hrs  
Fecha de inicio del tratamiento 2005  
Tiempo que tiene consumiendo pravastatina 5 años

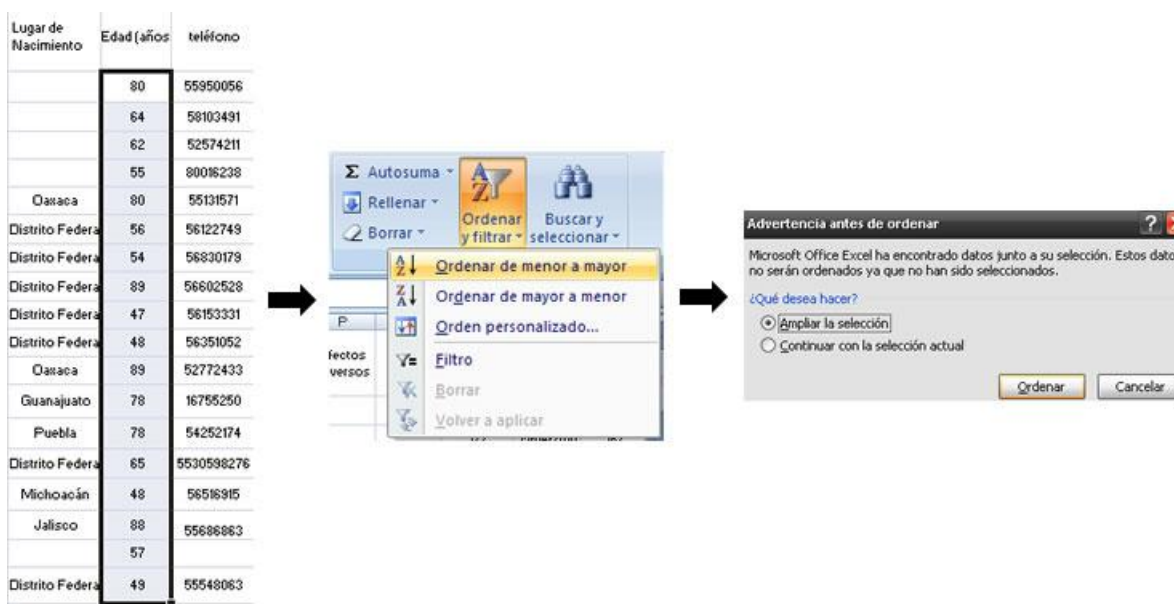
**Estudios de laboratorio antes del tratamiento:**  
Colesterol: 124 mg/dl Fecha de estudio: 17 - feb - 2005  
Triglicéridos: 83 mg/dl Fecha de estudio: 17 - feb - 2005  
Efectos adversos:

**Estudios de laboratorio después del tratamiento:**  
Colesterol: 168 mg/dl Fecha de estudio: 14 - Jun - 2010  
Triglicéridos: 103 mg/dl Fecha de estudio: 14 - Jun - 2010  
Efectos adversos: debilidad muscular de miembros pélvicos inferiores

Nº de Afiliación 10795808074F49

**Figura 6.** Encuesta para los datos de entrada de la base de datos.

**4.4 Empleo de los principales comandos del programa.** En la base de datos en Excel se seleccionaron las columnas que tenían los datos para hacer el análisis estadístico según la variable. Para conseguir el rango de edad, se seleccionó toda la columna con todos los registros de edad para después ejecutar el comando “ordenar y filtrar”, seguido del comando “ordenar de menor a mayor” con la opción de “ampliar la selección” para que los registros tuvieran los datos correspondientes en las filas y solo se reordenaran de acuerdo a la edad. Este mismo protocolo se puede utilizar para filtrar otras variables (**Figura 7**).



**Figura 7.** Instrucciones para ordenar de acuerdo a la edad de menor a mayor.

De la misma manera se utilizaron estas mismas instrucciones para ordenar de acuerdo a las variables: dosis de pravastatina, ejemplo seleccionado; pero cabe mencionar que este protocolo puede ser extrapolado a cualquier otro fármaco que

se deseé estudiar. Dicha instrucción puede servir para ordenar otras variables de la tabla de trabajo.

En la variable de dosis de pravastatina se realizó el conteo de las celdas con datos nulos, 10 mg, 20 mg, 30 mg y 40 mg. El rango de celdas correspondiente de esta variable fue de H3 a H202. Se utilizaron las siguientes funciones:

**Tabla 1.** Funciones para conteo de celdas.

Función	Conteo	Porcentaje
=CONTAR.BLANCO(H3:H202)	52	26
=CONTAR.SI(H3:H202,10)	104	52
=CONTAR.SI(H3:H202,20)	25	12.5
=CONTAR.SI(H3:H202,30)	10	5
=CONTAR.SI(H3:H202,40)	9	4.5

Procedimientos similares se realizaron para determinar los conteos y porcentajes para las demás variables en estudio tales como el nivel de colesterol total en sangre antes y después del tratamiento, así como para los rangos de edades. Esto también sirvió junto con el proceso de ordenamiento de los datos para hacer tablas independientes que permitan evaluar aspectos importantes como se muestran en las tablas 2 y 3.

**Tabla 2.** Pacientes que tomaron pravastatina y aumentaron la cantidad de colesterol total y/o triglicéridos en sangre

		Dosis (mg c/24h)	Estudios de laboratorio antes del tratamiento		Estudios de laboratorio después del tratamiento	
			Colesterol (mg/dL)	Triglicéridos (mg/dL)	Colesterol (mg/dL)	Triglicérido (mg/dL)
1	M	10	238	180	304	172
2	H	10	215	250	292	636
3	H	10	265	420	280	376
4	M	10	218	200	266	304
5	M	10	236	198	265	267
6	M	10	230	205	260	187
7	H	10	227	204	256	168
8	M	10	245	265	254	280
9	M	10	216	265	240	250
10	M	10	235	256	240	238
11	H	10	235	260	240	275
12	H	40	267	341	236	522
13	H	10	212	181	232	178
14	H	10	202	304	230	289
15	M	10	213	170	217	187
16	M	10	244	201	207	462
17	H	10	213	256	200	287
18	H	10	252	305	200	343
19	M	10	219	270	200	289
20	H	10	239	201	189	209
21	M	10	212	168	189	173
22	M	10	275	272	188	287
23	M	10	201	289	180	301
24	H	10	213	145	180	165
25	H	10	213	180	166	201
26	M	10	214	182	154	204

mg = Miligramos

dL = Decilitros

**Tabla 3.** Pacientes que no debieron tomar el tratamiento

		Dosis (mg c/24h)	Estudios de laboratorio antes del tratamiento		Estudios de laboratorio después del tratamiento	
			Colesterol (mg/dL)	Triglicéridos (mg/dL)	Colesterol (mg/dL)	Triglicérido (mg/dL)
1	M	10	99	57	226	304
2	M	10	115	120	213	173
3	M	10	103	63	177	167
4	H	20	156	63	173	74
5	M	10	124	83	168	103
6	H	10	131	128	128	103
7	H	10	180	104	125	151
8	H	10	162	119	99	110
9	M	40	174.2	121.4	139	89

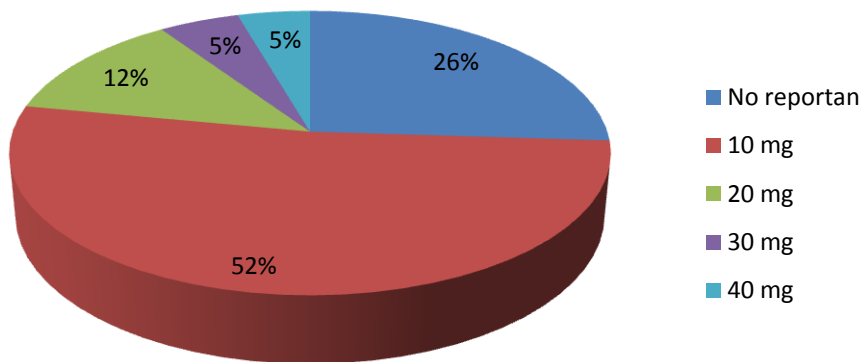
mg = Miligramos

dL = Decilitros

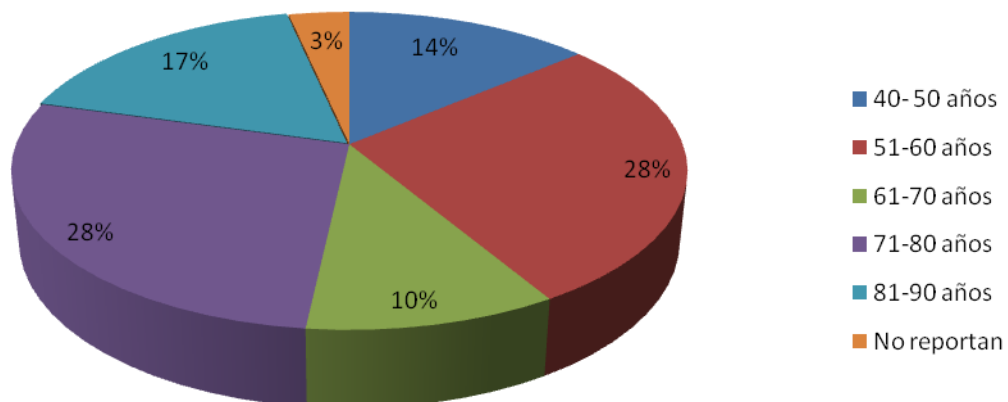
## 5. Resultados y Discusión

Empleando la secuencia de comandos planteada se analizaron los datos capturados teniendo los siguientes resultados.

Los pacientes documentados para el estudio fueron 200, los cuales se recolectaron en un lapso de tres meses, la muestra se tomó de manera aleatoria siendo prácticamente todos los pacientes que acudieron a la clínica. De la muestra recabada se obtuvo la estadística descriptiva obteniendo lo siguiente: 104 pacientes toman 10 mg de pravastatina al día (52%), y en 26% de los casos estudiados, no está registrada la dosis del medicamento prescrito en el expediente, este hecho es muy importante, pues incumple con los derechos de los pacientes de contar con un expediente que contemple los tratamientos y las dosis prescritas por el médico tratante (**Figura 8**); asimismo, en el análisis de las edades, un 3% de los expedientes no registran la edad del paciente. Cabe mencionar que en la muestra recabada la edad de los pacientes que toman pravastatina inicia a los 40 años, aumentando el porcentaje conforme aumenta la edad de los pacientes; en la **Figura 9** se pueden observar los porcentajes en rango de 10 años.

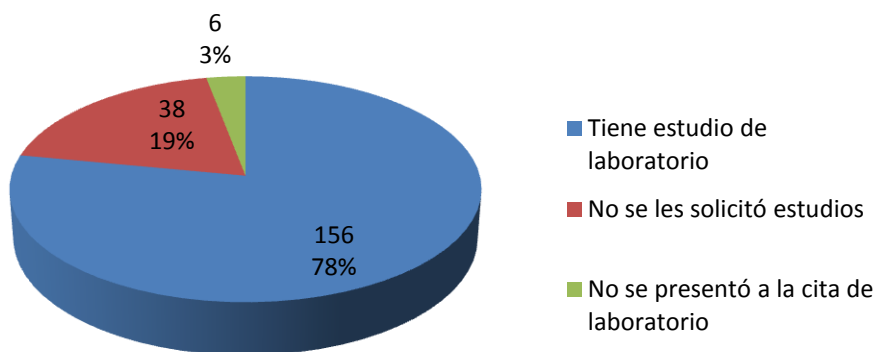


**Figura 8.** Porcentajes de pacientes en relación con la dosis de pravastatina prescrita.

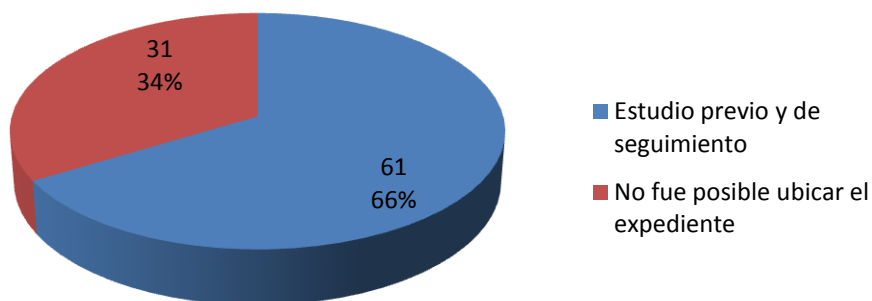


**Figura 9.** Relación entre los rangos edad y consumo de pravastatina.

Una variable interesante a evaluar es: ¿A cuántos pacientes se les prescribió pravastatina sin tener el estudio de laboratorio que apoyara el tratamiento? En la muestra recabada se encontró que al 19% no se les solicitó estos estudios y al 3% no se presentó a la cita de laboratorio (**Figura 10**). Del 78% restante que tiene el estudio de laboratorio y consume pravastatina solo el 59% tiene por lo menos un estudio después de seis meses, lo que significa que de la muestra de 200 finalmente nos quedaron 92 pacientes que cuentan con un estudio previo y uno de seguimiento. Sin embargo no fue posible ubicar el expediente de 31 de ellos por errores en los códigos quedando un total de 61 pacientes (**Figura 11**).



**Figura 10.** Relación entre la prescripción y el seguimiento en clínica.

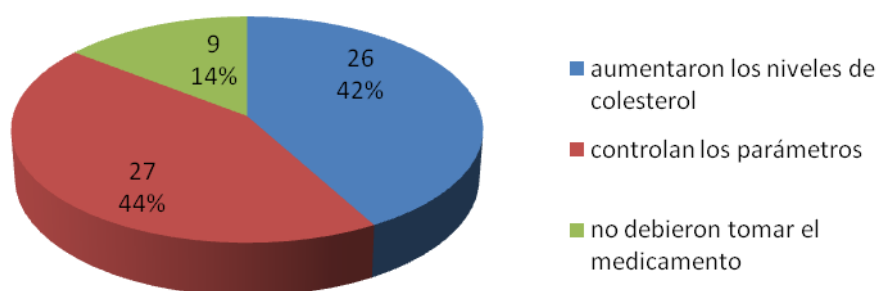


**Figura 11.** Muestra final para el análisis de datos.

De la muestra de 61 pacientes seleccionada en el estudio con base en que poseyeran un seguimiento farmacológico adecuado, se encontró que 26 de ellos toman el medicamento y presentan altos niveles plasmáticos de colesterol total, 27 de los pacientes presentan niveles de colesterol total normales y 9 de ellos no debieron tomar el medicamento ya que sus niveles plasmáticos de colesterol total y triglicéridos son normales, lo cual expone a estos pacientes a iatrogenia medicamentosa (**Figura 12**), en las Tablas 2 y 3 se observan los valores. Debe notarse que en los pacientes 4, 5, 12 y 16 donde se incrementó el porcentaje de los valores plasmáticos de colesterol total, triglicéridos o ambos en más del 50%; y a pesar de ello, el sistema de salud no detectó esta anomalía.

Cabe señalar que los pacientes que no respondieron al tratamiento les fueron prescritos 10 mg diarios de pravastatina; lo que estaría indicando que el aumento

de la dosis podría solucionar el problema, sin embargo, de nuevo el sistema de salud no logra detectar esta problemática por la inexistencia de un departamento de monitoreo adecuado. En relación al sexo de los pacientes parece no haber diferencia entre hombres y mujeres en cuanto a la respuesta al medicamento, lo que estaría indicando que se trata de un fenómeno no ligado al sexo



**Figura 12.** Niveles de colesterol total en muestra seleccionada.

Estos resultados indican que la posible incidencia polimórfica es del 50%, ya que de los 53 expedientes restantes 26 de ellos no responden al tratamiento y pone en evidencia un tratamiento inadecuado y un mal manejo de los datos en los expedientes del sector salud, aunque es necesario recalcar que en los casos donde no existe control en los parámetros el 90% de los pacientes solo toman 10 mg de pravastatina al día, con lo cual una opción viable sería aumentar la dosis del medicamento.

## 6. Conclusiones

Es posible desarrollar protocolos computacionales como el que se detalla en este trabajo con el propósito de monitorear fármacos que se emplean crónicamente. Se puede concluir que: más del 50% de los casos tratados con pravastatina no tienen un seguimiento adecuado, del 50% restante solo un 25% muestran el efecto esperado; esto sugiere que en el otro 25% existe la posibilidad de un polimorfismo genético que afecta la eficiencia o eficacia del fármaco, con lo cual estamos hablando de una posible incidencia polimórfica del 50 %; en otras palabras, de cada 4 pacientes que se les prescribe pravastatina, 2 de ellos no tienen seguimiento adecuado, 1 responde adecuadamente y el último de ellos no responde.

Cabe señalar que el sector salud no ha detectado esta problemática posiblemente debido al mal manejo de los datos. De no atenderse este problema provocará en corto plazo un aumento de las complicaciones o las patologías asociadas a la hipercolesterolemia en el país.

Desde el punto de vista de la promoción de la salud, es interesante recalcar que se está violando el derecho de los pacientes al no contar con información completa del expediente (ver Anexo 1); además, el médico no informa al paciente en algunos de los casos que los niveles de colesterol total no han sido controlados aún. Si extrapolamos la problemática encontrada sobre el pobre monitoreo

farmacológico llevado a cabo por el Sector Salud, encontraríamos que este problema puede ocasionar en el corto plazo un aumento en el número de enfermedades cardiovasculares. Todo esto indica que los especialistas en promoción de la salud debemos generar estrategias para que los pacientes conozcan sus derechos, como tener un expediente en orden, además de que los pacientes con enfermedades crónicas conozcan las generalidades del padecimiento y puedan argumentar a su favor en los casos en donde el tratamiento no esté funcionando de manera adecuada; en este punto, los promotores de la salud deberíamos estar preparados para asesorar al paciente y apoyarlo en el buen seguimiento de su tratamiento. Así pues es posible plantear que uno de los campos que debiera abordar el profesionalista en promoción de la salud deberá ser evaluar el seguimiento que el médico hace al tratamiento del paciente, con el objetivo de evitar una complicación mayor en la enfermedad, haciendo un vínculo interesante entre el paciente y el médico tratante.

En resumen el trabajo permite aceptar H1 para las dos hipótesis planteadas anteriormente en este proyecto.

- H1: Es posible manejar los datos clínicos a través de una base de datos que permita monitorear el uso de fármacos.
- H1: Se justifica llevar un estudio polimórfico

## **7. Perspectivas**

1. Aplicación de este tipo de análisis a otros fármacos.
2. Desarrollo de las bases de datos en sistemas móviles como SmartPhone.
3. Desarrollo de programas que permitan verificar el seguimiento que da el médico tratante al paciente.
4. Proponer el análisis obligatorio de datos bioquímicos para el seguimiento de enfermedades crónicas.

## 8. Bibliografía

1. Johnson JS, Huguen KW, Trujillo A. Economic and developmental considerations for pharmacogenomic technology. *Pharmacoeconomics* 2006, 24(4):335-343.
2. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-9.
3. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al, for the CARE Investigators. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001-9.
4. Tonkin A, Simes J. Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med.* 1998; 339: 1349-57.
5. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301-7.

6. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998; 279: 1615-22.
7. Maitland-van Der Zee AH, KlungelOH, StrickerBH, VerschurenWM, KasteleinJJ, LeufkensHG, Boer A. Genetic polymorphisms: importance for response to hmg-coareductase inhibitors. *Atherosclerosis* 2002; 163:213-22.
8. Lahoz C, Pena R, Mostaza JM, Jimenez J, Subirats E, Pinto X, Taboada M, Lopez-Pastor A; RAP StudyGroup. Apo A-I promoter polymorphism influences basal HDL-cholesterol and its response to pravastatin therapy. *Atherosclerosis*. 2003; 168(2):289-95.
9. De Grooth GJ, Zerba KE, Huang SP, Tsuchihashi Z, Kirchgessner T, Belder R, Vishnupad P, Hu B, Klerkx AH, Zwinderman AH, Jukema JW, Sacks FM, Kastelein JJ, KuivenhovenJA. Thecholesteryl ester transfer protein (CETP) TaqIB polymorphism in the cholesterol and recurrent events study: no interaction with the response to pravastatin therapy and no effects on cardiovascular outcome: a prospective analysis of the CETP TaqIB polymorphism on cardiovascular outcome and interaction with cholesterol-lowering therapy. *J Am CollCardiol* 2004; 43(5):854-7.
10. Kivisto KT, Niemi M. Influence of drug transporter polymorphisms on pravastati pharmacokinetic in humans. *Pharm Res*. 2007; 24:239-247.

11. Kuan-Rau C, Sheng-Liang C, Min-Ji C. 5A/6A Polymorphism of the stromelysin-1 gene and angiographic restenosis after coronary artery stenting. *J Chin Med Assoc.* 2005; 68:506-12.
12. Havekes LM, de Knijff P, Beisiegel U, Havinga J, Smit M, Klasen E. A rapid micromethod for apolipoprotein E phenotyping directly in serum. *J Lipid Res.* 1987; 28:455-63.
13. Pena R, Lahoz C, Mostaza JM, Jimenez J, Subirats E, Pinto X, Taboada M, Lopez-Pastor A; Rap StudyGroup. Effect of apoE genotype on the hypolipidaemic response to pravastatin in an outpatient setting. *J Intern Med* 2002; 251(6):518-25.
14. Ordovas JM, Lopez-Miranda J, Perez-Jimenez F, Rodriguez C, Park JS, Cole T, Schaefer EJ. Effect of apolipoprotein E and A-IV phenotypes on the low density lipoprotein response to HMG CoA reductase inhibitor therapy. *Atherosclerosis.* 1995; 113(2):157-66.

## 9. Glosario.

1. **Citocromo P450 3A4 (de forma abreviada CYP3A4).** Miembro del amplio sistema funcional de las oxidasas, es una de las más importantes enzimas involucradas en el metabolismo de los xenobióticos en el organismo. Está involucrada en la oxidación de una larga lista de sustratos, siendo la principal responsable de la metabolización de los fármacos, a pesar de no ser la enzima con mayor presencia en el hígado humano.

2. **El citocromo P450 2C9 o CYP2C9.** Miembro del sistema oxidasa de función mixta citocromo P450, que participa en el metabolismo de xenobióticos en el cuerpo. Participa en el metabolismo de varios grupos importantes de fármacos, incluyendo varios antiinflamatorios (AINES) y los sulfonilurea. Existen polimorfismos genéticos en la expresión del gen CYP2C9, con aproximadamente 1-3% de la población de raza blanca considerados pobres metabolizadores—es decir, su metabolismo no es capaz de biotransformar el compuesto—sin ninguna función CYP2C9.

3. **Polimorfismo de CETP.** Este es un polimorfismo particular para el gen de la proteína colesteril-ester-transferasa (CETP) y está asociado con alteración en las concentraciones de lipoproteínas. La enzima CETP tiene su función principal en el transporte reverso del colesterol, es decir, de los tejidos periféricos hacia el hígado, de donde es preferentemente excretado a la bilis.

**4. Polimorfismo de estromelina –1.** Las metaloproteinasas tienen una función relevante en la remodelación del tejido conectivo durante su reparación, migración celular, angiogénesis, morfogénesis tisular y crecimiento tisular. Este proceso fisiológico requiere un estricto equilibrio entre las metaloproteinasas de la matriz intercelular y sus inhibidores tisulares específicos. La interrupción de este equilibrio puede provocar varios estados patológicos como la aterosclerosis. Existe un polimorfismo común en la secuencia promotora del gen de la estromelina 1. La prevalencia reportada en una muestra de 354 individuos sanos en el Reino Unido fue de 51%.

**5. Polimorfismo de apolipoproteína E.** Otro polimorfismo asociado con el efecto de estatinas es el polimorfismo de la apolipoproteína E (apoE). ApoE es probablemente el genotipo más importante que afecta la reducción del colesterol LDL por estatinas. La frecuencia de este polimorfismo observada en 2457 sujetos en el estudio de Framingham es de 78% de la población para el alelo  $\epsilon$ 3. El uso de estatinas en el estudio 4S mostró reducción de la mortalidad en sujetos portadores de este polimorfismo genético.

**6. Polimorfismo del polipéptido 1B1 del transporte de aniones orgánicos (OATP1B1).** Los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATPs) median la recaptura de un amplio rango de compuestos en las células. Los sustratos para los miembros de la familia OATP incluyen sales biliares y

hormonas, así como inhibidores de la reductasa hidroximetil glutaril coenzima A (estatinas), anticancerígenos como metotrexate y antibióticos como rifampicina.

**7. Polimorfismo de la proteína 2 de la resistencia a múltiples fármacos (MRP2).** La proteína 2 asociada a la resistencia a fármacos es otro de los principales transportadores involucrados en la farmacocinética de pravastatina en humanos pues media la excreción biliar de esta estatina.

**8. Rabdomiólisis.** Es la descomposición de las fibras musculares que ocasiona la liberación de los contenidos de dichas fibras (mioglobina) en el torrente sanguíneo. La mioglobina es tóxica para el riñón y con frecuencia causa daño renal.

## **10. ANEXOS.**

### **Anexo 1. Derechos de los pacientes**

#### **1.- RECIBIR ATENCIÓN MÉDICA ADECUADA.**

El paciente tiene derecho a que la atención médica se le otorgue por personal preparado de acuerdo a las necesidades de su estado de salud y a las circunstancias en que se brinda la atención, así como a ser informado cuando requiera referencia a otro médico.

#### **2.- RECIBIR TRATO DIGNO Y RESPETUOSO.**

El paciente tiene derecho a que el médico, la enfermera y el personal que le brinden atención médica, se identifiquen y le otorguen un trato digno, con respeto a sus convicciones personales y morales, principalmente las relacionadas con sus condiciones socioculturales, de género, de pudor y a su intimidad, cualquiera que sea el padecimiento que presente, y se haga extensivo a los familiares o acompañantes.

#### **3.-RECIBIR INFORMACIÓN SUFICIENTE, CLARA, OPORTUNA Y VERAZ.**

El paciente, o en su caso el responsable, tienen derecho a que el médico tratante les brinde información completa sobre el diagnóstico, pronóstico y tratamiento; se exprese siempre en forma clara y comprensible; se brinde con oportunidad con el fin de favorecer el conocimiento pleno del estado de salud del paciente y sea siempre veraz, ajustado a la realidad.

#### **4.- DECIDIR LIBREMENTE SOBRE SU ATENCIÓN.**

El paciente o en su caso el responsable, tienen derecho a decidir con libertad, de manera personal y sin ninguna forma de presión, aceptar o rechazar cada procedimiento diagnóstico o terapéutico ofrecido, así como el uso de medidas extraordinarias de supervivencia en pacientes terminales.

#### **5.- OTORGAR O NO SU CONSENTIMIENTO VÁLIDAMENTE INFORMADO.**

El paciente, o en su caso el responsable, en los supuestos que así lo señale la normativa, tienen derecho a expresar su consentimiento, siempre por escrito, cuando acepte sujetarse con fines de diagnóstico o terapéuticos, a procedimientos que impliquen un riesgo, para lo cual deberá ser informado en forma amplia y completa en qué consisten, de los beneficios que se esperan, así como de las complicaciones o eventos negativos que pudieran presentarse a consecuencia del acto médico, lo anterior incluye las situaciones en las cuales el paciente decida participar en estudios de investigación o en el caso de donación de órganos.

#### 6.- SER TRATADO CON CONFIDENCIALIDAD.

El paciente tiene derecho a que toda la información que exprese a su médico se maneje con estricta confidencialidad y no se divulgue más que con la autorización expresa de su parte, incluso la que derive de un estudio de investigación al cual se haya sujetado de manera voluntaria; lo cual no limita la obligación del médico de informar a la autoridad en los casos previstos por la ley.

#### 7.- CONTAR CON FACILIDADES PARA OBTENER UNA SEGUNDA OPINIÓN.

El paciente tiene derecho a recibir por escrito la información necesaria para obtener una segunda opinión sobre el diagnóstico, pronóstico o tratamiento relacionados con su estado de salud.

#### 8.- RECIBIR ATENCIÓN MÉDICA EN CASO DE URGENCIA.

Cuando está en peligro la vida, un órgano o una función, el paciente tiene derecho a recibir atención de urgencia por un médico, en cualquier establecimiento de salud, sea público o privado, con el propósito de estabilizar sus condiciones.

#### 9.- CONTAR CON UN EXPEDIENTE CLÍNICO.

El paciente tiene derecho a que el conjunto de los datos relacionados con la atención médica que reciba sean asentados en forma veraz, clara, precisa, legible y completa en un expediente que deberá cumplir con la normativa aplicable y cuando lo solicite, obtener por escrito un resumen clínico veraz de acuerdo con el fin requerido.

#### 10.- SER ATENDIDO CUANDO SE INCONFORME POR LA ATENCIÓN MÉDICA RECIBIDA.

El paciente tiene derecho a ser escuchado y recibir respuesta por la instancia correspondiente cuando se inconforme por la atención médica recibida de servidores públicos o privados.

Así mismo tiene derecho a disponer de vías alternas a las judiciales para tratar de resolver un conflicto con el personal de salud.

## Anexo 2. Encuesta

**FECHA**

**Número de encuesta**

### **Datos del encuestador**

Nombre

### **Datos personales**

Nombre:

Lugar de nacimiento

Edad:

### **Datos clínicos**

Enfermedad o enfermedades crónica(s) que padece:

Dosis de pravastatina

Fecha de inicio de tratamiento

Tiempo que tiene consumiendo pravastatina

### **Estudios de laboratorio antes del tratamiento**

Colesterol:

Fecha de estudio:

Triglicéridos:

Fecha de estudio:

Efectos adversos:

### **Estudios de laboratorio después del tratamiento**

Colesterol:

Fecha de estudio:

Triglicéridos:

Fecha de estudio:

Efectos adversos: