

Vol. IV (nº 3) -AGOSTO DE 1996-

Editorial

ANMAT INFORMA

El registro de medicamentos y la crotoxina

Error de medición en los estudios epidemiológicos

Ficha farmacotécnica

Lovastatin

Editorial

MINISTRO DE SALUD
Dr. ALBERTO JOSÉ MAZZA

SECRETARIO DE POLÍTICAS DE
SALUD Y REGULACIÓN SANITARIA
DR. JULIO CALCAGNO

A N M A T
ADMINISTRACIÓN
NACIONAL DE
MEDICAMENTOS,
ALIMENTOS Y
TECNOLOGÍA MÉDICA

Dirección Nacional ANMAT

Prof. Tit. Emérito
Dr. Pablo M. Bazerque

Sub Directora Nacional ANMAT

Prof. Tit. Dra. Estela R. Giménez

Consejo Asesor Permanente

Dr. Alberto Alvarez
Prof. Tit. Rodolfo Rothlin
Prof. Tit. Dr. Luis María Zieher

**Dto. de Relaciones Institucionales y
Comunicación Social**

Prof. Adj. Dr. Roberto Lede

División de Publicaciones Técnicas

Dr. Pablo U. Copertari

Supervisión

Prof. Adj. Dr. Mauricio Garfinkel

Queda hecho el depósito que marca
la ley 11.723

©1995 ANMAT

Printed in Argentina

El mundo tiende a unificarse bajo la acción de las comunicaciones. Difusión de la informática y costos más accesibles, hacen a esto posible. Pero para participar de ese proceso, probablemente de los más impactantes del presente siglo, es precisa la disposición de ánimo que lo haga posible.

ANMAT, en la convicción de que su acción es la permanente vigilancia de los productos que hacen a la salud humana y decididamente enrolada en la era informática, entiende que la fluidez de sus comunicaciones con la comunidad, tanto legal como profesional, es de vital importancia para el cumplimiento de sus objetivos. Por ello, se ha adscripto a la red INTERNET y habilitado una página «web» de fácil lectura, que provee al interesado de toda la información que produce.

Se pueden consultar allí, desde la estructura institucional, a las disposiciones que regulan sus actividades, leer e imprimir el «Boletín para Profesionales», o repasar los comunicados a la comunidad publicados.

La actualización de la información será permanente, con lo que la consulta del usuario puede ser frecuente, hallando siempre elementos de interés.

Estimado lector, sólo nos resta invitarlo a visitarnos en nuestra dirección:

[hptt://www.anmat.gov.ar](http://www.anmat.gov.ar)

Dr. Pablo M. Bazerque

Director Nacional de la ANMAT

ANMAT INFORMA

SITUACIÓN ACTUAL DE LA CROTOXINA EN LA ARGENTINA

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) ha autorizado dos estudios de Farmacología Clínica (Fase I), mediante Disposiciones N° 4559 de fecha 7 de noviembre de 1995 y N° 351 de fecha 19 de enero de 1996, los cuales cumplen con las Buenas Prácticas de Investigación Clínica aceptadas internacionalmente y con la reglamentación vigente en la Argentina (Disposición 3616/85), que aseguran el cumplimiento de las normas éticas, científicas y jurídicas. Asimismo la ANMAT, realiza controles periódicos sobre la marcha de las investigaciones clínicas, a los efectos de establecer el estricto cumplimiento de los protocolos oportunamente autorizados.

Dicha Fase I contempla la aplicación en humanos voluntarios para determinar seguridad inicial, efectos biológicos y metabolismo cinético, y está a cargo de especialistas responsables. La

misma tiene lugar cuando los estudios in vitro y los ensayos en animales ya han sido cumplidos, evaluados y aprobados.

LA ANMAT, DE CONGRESO EN CONGRESO

La ANMAT ha participado en lo que va del año de dos Congresos

en ese lugar.

Por otra parte, en noviembre (entre el 6 y el 9), esta institución participará en la Feria Internacional de la Salud (FISAL), que tendrá lugar en el Predio Ferial de Palermo, en la ciudad de Buenos Aires.

EL ESPACIO ANMAT EN RADIO CULTURA



relacionados con la salud. Ambos se realizaron en el Buenos Aires Sheraton Hotel, entre el 3 y el 8 de junio se produjo el «Séptimo Congreso Argentino de Farmacia y Bioquímica Industrial (EXPOFYBI)»; y recientemente, entre el 4 y 9 de agosto, la ANMAT tuvo su stand en el «Sexto Congreso en Farmacología Clínica y Terapéutica», que también se realizó

Todos los martes y jueves de 17 a 18 hs., por Radio Cultura, FM 97.7 Mhz., la ANMAT tiene su espacio en el marco del programa diario «Marketing Farmacéutico, Salud y Sociedad», espacio que sirve para difundir las actividades de la institución y que tiene, semana a semana, invitados relacionados con los temas de salud.

EL REGISTRO DE MEDICAMENTOS Y LA CROTOXINA

Pablo M. Bazerque*

Los medicamentos modernos son parte de nuestra cultura de uso diario y como tales los damos por supuestos. Dadas sus enormes implicancias en nuestra salud y nuestra vida, conviene hacer su análisis racional. En principio exigimos de cada medicamento tres propiedades fundamentales:

1.- Que posea **eficacia**. Es decir, que produzca el efecto beneficioso esperado sobre la salud, que sea capaz de realizar las acciones que se buscan en él. Es una condición absoluta. Si un medicamento no tiene el efecto que se pretende, no hay ninguna razón para administrarlo, por barato o inocuo que sea. La falta de eficacia es el principal cuestionamiento a muchas terapias de alternativa o no ortodoxas. No debe confundirse con **efecto placebo**, que consiste en que el paciente mejora cuando se le complace en la necesidad de sentirse medicado, atendido, cuidado, aunque lo que se le administre no tenga ningún principio que actúe químicamente.

2.- Que tenga **inocuidad o seguridad**, o dicho de otra manera, que no tenga efectos adversos o no deseados. Es una condición relativa, porque todos los medicamentos tienen un riesgo de provocar efectos no deseados.

3.- Que sea elaborado con la debida calidad, respetando normas internacionales (documento DAP/86.3(8) de la OMS), de tal manera, que asegure el cumplimiento de sus propiedades de eficacia e inocuidad y no agregue efectos indeseables.

Como la inocuidad es sólo una aspiración casi imposible de cumplir en la realidad, porque no sólo ningún medicamento, sino prácticamente ninguna sustancia es absolutamente inocua, se pueden admitir efectos adversos en un medicamento, siempre que sus beneficios para el paciente sean muy superiores a ese riesgo. La misión de las autoridades al permitir el uso de un medicamento para el cuidado de la salud es la de establecer que sus propiedades de eficacia e inocuidad, hagan posible **indicaciones** que signifiquen para el paciente, en determinadas condiciones clínicas, beneficios substancialmente mayores que los riesgos a lo que es sometido por su administración. Esas indicaciones deben establecerse claramente y es responsabilidad del profesional de la salud que indica o administra el medicamento tenerlas en cuenta. Un medicamento puede tener indicaciones útiles para algunas situaciones y estar contraindicado para otras

circunstancias. Obviamente no necesita ser inocuo. Así es posible admitir medicamentos que, como los quimioterápicos para el tratamiento del cáncer, tienen efectos indeseados importantes, que son aceptados frente al enorme beneficio de curar la afección o prolongar substancialmente la vida.

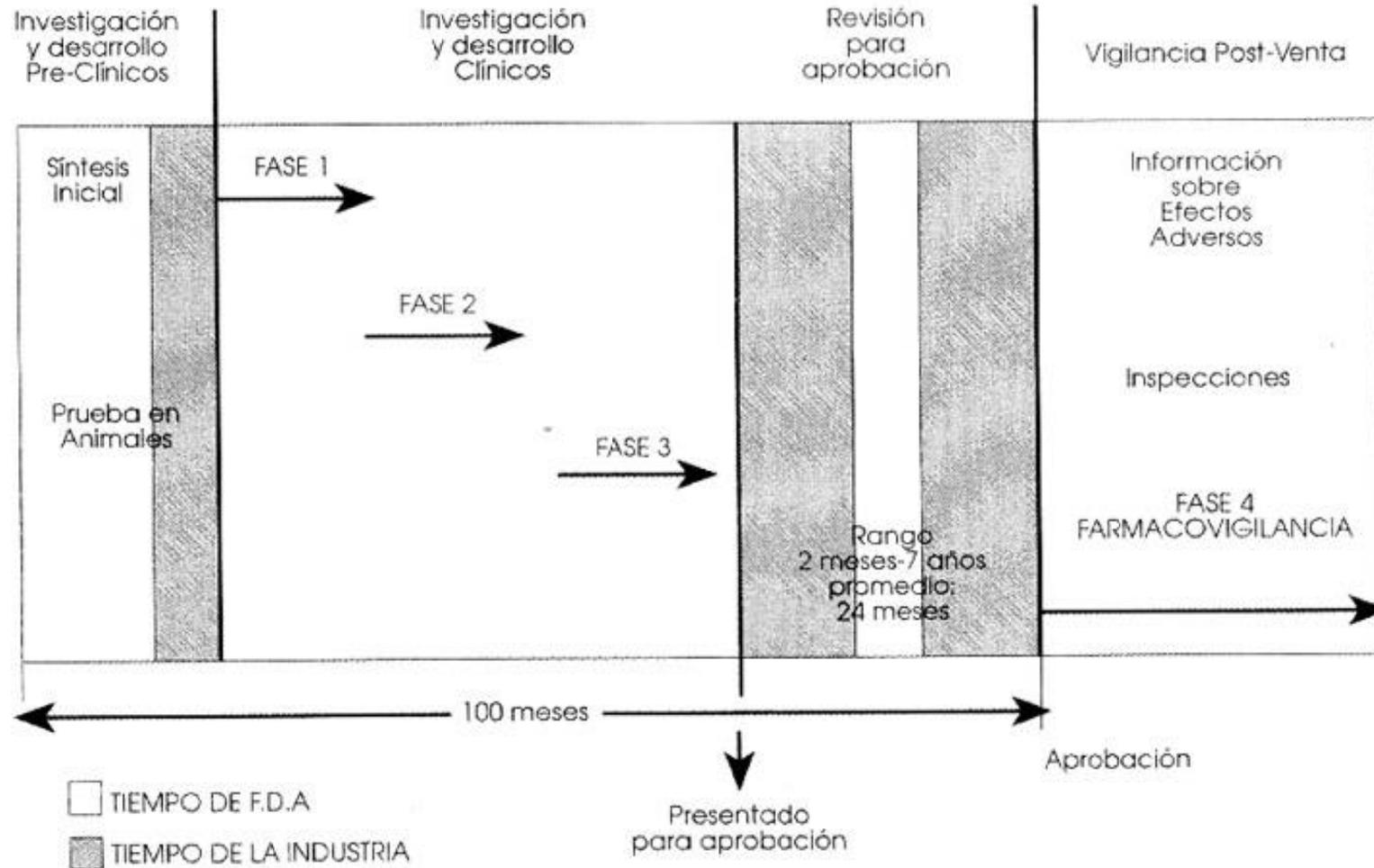
En el principio de la historia una misma persona preparaba los medicamentos y los administraba. Ya en la era moderna, esa tarea fue asumida por dos profesionales distintos, el farmacéutico y el médico. Luego en forma reciente y principalmente desde fines del siglo pasado, y en el presente, la complejidad de las preparaciones dio nacimiento a la industria farmacéutica, que se agregó al duo anterior. Este juego de relaciones de tres distintas actividades e intereses, con la salud de la gente como protagonista, hizo necesaria la regulación y el control por parte del estado. Así fueron creadas distintas instituciones estatales con estas funciones. Por ejemplo, es un paradigma internacional la Administración de Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos (Food and Drug Administration: FDA).

Las funciones de la FDA se refuerzan y adquieren casi su perfil actual como resultado de una tragedia, al muerte de más de 100 niños por ingestión de un «elixir de sulfamida» autorizado por la entidad estatal, con un solvente que resultó altamente tóxico: el dietilénico.

Estas instituciones vuelven a transformarse y perfeccionarse en todo el mundo empujadas por la explosión de nuevos productos de los años '60 y por nuevas tragedias con medicamentos como la de la TALIDOMIDA de los años '62 y '64, que dejaron una secuela de miles de niños nacidos con malformaciones anatómicas importantes, principalmente en Inglaterra y Alemania. En nuestro país la sabia Ley de Medicamentos de 1964 (Congreso democrático durante el gobierno del Dr. Illia), aún vigente, provee las bases del control e indujo en los finales de la década del 60 y principios de la del 70, a través del accionar del Instituto Nacional de Farmacología y Bromatología, creado por la misma ley, una verdadera mejoría y transformación de la industria nacional de medicamentos.

Luego de 20 años de decadencia con altibajos, con muchos más bajos que altos, deterioraron estas funciones del Estado. El advenimiento de la democracia es acompañado por esfuerzos para mejorar esta

APROBACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS (FDA)



situación. Pero no es hasta fines de 1992 y principios de 1993 que acelerado por una circunstancia trágica, curiosamente semejante a la de EEUU de la década del '30, la presencia del tóxico dietilenglicol como diluyente en preparaciones de propóleos, se pone en marcha un proyecto que se había elaborado a mediados de 1992, con la asesoría de la FDA, la Oficina Panamericana de la Salud (OPS) y algunos expertos de informática en salud de España, creándose la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), por un Decreto que se hace efectivo el 24 de febrero de 1993.

Este organismo tiene como objetivos principales garantizar la seguridad (eficacia e inocuidad) y calidad de los productos que hacen a la salud humana.

En el área de medicamentos cumple su misión mediante el registro de todos los que sean autorizados para ser puestos en el mercado a disposición de los médicos y el público y controlando continuamente su calidad mediante inspecciones.

Teniendo en cuenta estas condiciones el trámite de registro debería diferenciar dos grupos de medicamentos.

1. El de medicamentos que son iguales a otros ya registrados en el propio país o en alguno de tecnología avanzada, en los que han sido aprobados para consumo de la propia población, por haber demostrado las condiciones de eficacia e inocuidad. En Argentina, por ejemplo, se acepta que lo son los países de la Comunidad Económica Europea, Estados Unidos, Canadá, Japón e Israel.

2. El de medicamentos que constituyen una innovación, no habiendo sido registrados en ningún país con suficiente tecnología, avanzada y confiable, en el campo de la aprobación de medicamentos. Deben demostrarse las propiedades de eficacia e inocuidad, cumpliendo con normas internacionalmente aceptadas y los pasos que ellas requieren:

a) Primero el posible medicamento, aislado o sintetizado, con una denominación química y un nombre común determinado por organismos nacionales e internacionales, demuestra en el laboratorio, en pruebas biológicas y en animales enteros su eficacia para determinadas acciones farmacológicas y su inocuidad relativa. Estos estudios se suelen denominar farmacología preclínica o Fase 0. Si los estudios previos hacen suponer que el medicamento puede ser una innovación útil, se permiten los estudios clínicos que se desarrollan en distintas fases bien normatizadas.

b) La llamada **Fase I** es el primer estudio en el hombre, generalmente en voluntarios sanos o enfermos y con un seguimiento y un control estrictos, se comienza con uno y luego, vistos los resultados se van sumando de a uno hasta completar el estudio en 20 a

100 personas. Se determina principalmente la inocuidad, la vía de administración y las dosis posibles, y, a veces, la eficacia terapéutica.

c) Luego, la **Fase II** se hace un uso más extendido, habitualmente en pacientes internados o ambulatorios, precisándole las indicaciones y efectos adversos. Puede abarcar 2000 o 5000 pacientes o más.

Finalizados estos estudios se considera la aprobación del medicamento por parte de la autoridad sanitaria nacional. Si la decisión es positiva se lo inscribe en un registro y se le da un certificado, autorizándolo a ser fabricado y comercializado. Cabe reflexionar que desde el comienzo de los ensayos clínicos hasta que estos se complementan transcurren entre 2 y 7 años.

En nuestro país casi no se crean medicamentos con principios activos nuevos nunca probados por el hombre. Las innovaciones suelen ser modificaciones de fórmulas en cuanto a los principios activos que intervienen, a las proporciones en que intervienen. Por esta razón son muy escasos los pedidos de autorización para la FASE I clínica, que generalmente se ha realizado en el país en que se hizo el descubrimiento del principio activo.

La crotoxina es uno de los pocos casos de propuesta de innovación. Constituye, además, un ejemplo prototípico de las ventajas del método científico sobre los ensayos empíricos de prueba y error aplicado directamente en forma no sistematizada.

La crotoxina trató de ponerse directamente a prueba en los pacientes, sin respetar ninguna de las normas establecidas y sin autorización de nadie. Dejando al margen los delitos y contravenciones que puedan haberse cometido y analizando desde el punto de vista estricto de la salud de la misma gente, pueden hacerse las siguientes reflexiones.

Podría decirse que en esa ocasión se sometió directamente a «la experiencia» de los médicos, es decir al conocimiento que se adquiere gracias a la práctica y a la observación, aunque al hablar de experiencia se hace referencia a algo más complejo y profundo, remitiéndose a una capacidad para juzgar en forma correcta los distintos hechos, a una actitud frente a los mismos que es el producto de haber vivido situaciones similares y diferentes. De esa experiencia se dice que es intransferible, que cada uno la debe hacer por sí mismo.

Indudablemente el médico necesita de ella para el desempeño de su profesión y así la medicina se beneficia enormemente. Pero también existe otro conocimiento, menos íntimo y personal, pero más transferible, sobre el que se basa y ajusta toda experiencia personal, que es el derivado de la aplicación sistemática del método científico. Este método usado

dentro de la medicina misma, con el hombre como centro, es un instrumento formidable para su progreso, acelerando la adopción de las innovaciones útiles y minimizando los riesgos involucrados. Tiene características únicas, con normas éticas derivadas de su sujeto experimental y de las cualidades de los fenómenos que estudia. Las técnicas que emplea derivan del método científico, de la estadística y de la medicina; y han sufrido un continuo cambio hacia su perfeccionamiento.

El problema consiste en qué hacer con la innovaciones, las opciones serían: a) introducir innovaciones en la medicina o no hacerlo, dejándola estancada. b) habiendo elegido hacer innovaciones, introducirlas mediante experimentos previamente programados y bien diseñados, con riesgos medidos y minimizados para los pacientes, o dejarlo al azar por el método de prueba y error, retardando la exacta evaluación y corriendo riesgos no medidos. Existen numerosos ejemplos de las ventajas del método científico. Clásicamente se trae a colación el tratamiento de la tuberculosis: en el pasado se intentó su tratamiento de diversas maneras, sobrealimentación, sales de oro, etc.. La comprobación mediante la observación simple de su falta de eficacia llevó años. La introducción de la estreptomycin se hizo mediante

lo que constituyó la primera experimentación clínica en gran escala, con aplicación del método científico y permitió una rápida determinación de su eficacia y su inmediato uso del medicamento en beneficio del resto de los enfermos tuberculosos.

Un ejemplo mucho más próximo es el de la crotoxina: lleva diez años en que abierta o clandestinamente se la usa evaluándose por prueba y error, por la «experiencia» de su uso médico y todavía no sabemos exactamente su eficacia su inocuidad ni el balance riesgos/beneficios para las distintas patologías o indicaciones. Si queremos realmente saberlo con aproximación estadística y para transmitirlo a todos los que quieran usarla si resulta beneficiosa o para destacarla definitivamente si no sirve, debe seguir el camino que ha emprendido, menos espectacular, más trabajoso y ordenado, pero con toda seguridad, en definitiva, menos riesgoso y más rápido y eficiente.

* Director de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica.

Profesor Titular Emérito de la Universidad de Buenos Aires.

Autor del libro: Método y Técnicas de Investigación Clínica.

Toray. Buenos Aires, 1983.

ARTÍCULOS ORIGINALES

ERROR DE MEDICIÓN EN LOS ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS

Dr. Roberto Lede

(Continuación artículo del N° anterior)

Prevención del error de medición

La única manera relativamente confiable de reducir la probabilidad de este sesgo es la planificación minuciosa de la investigación a llevar a cabo. Sin embargo, el investigador nunca tendrá la certeza de haberlos evitado totalmente.

Acorde a su factibilidad, se recomienda el ocultamiento, enmascaramiento o blindaje («ciego») de algunas o todas las partes del proceso, a todos o algunos de los participantes en el estudio. Los diseños experimentales suelen utilizar evaluadores que no hayan sido quienes aplicaron la intervención en análisis. En los estudios observacionales, se recomienda utilizar evaluadores distintos de quienes determinaron el estado

de exposición o daño, según el diseño. Sin embargo, este criterio no se aplica en los diseños transversales, pues el mismo entrevistador evalúa simultáneamente las variables que luego serán consideradas exposición o daño. Esta circunstancia, debilita sus conclusiones. Otra táctica para minimizar este sesgo consiste en ocultar al entrevistador el objetivo del estudio.

Entre los diseños observacionales, los de cohorte prospectiva son los que proveen las conclusiones más confiables, puesto que la definición de la exposición se realiza sin saber si el sujeto desarrollará el daño. Las características del diseño determinan la confiabilidad de las conclusiones.

Si el enmascaramiento no es factible, se recomienda utilizar variables «duras» como criterio de

resultado, ya que están menos expuestas a error. Sirva como ejemplo, la elección de merte para tal fin. Como contrapartida, se destacan las dificultades que enfrentan los estudios sobre estados emocionales para lograr evaluaciones sin subjetividad.

Si la medición del criterio de calificación se efectúa mediante un instrumental automático, cuyos resultados estén ajenos a la apreciación personal, el sesgo introducido por el observador, será mínimo o nulo.

Análisis del error de medición

En la discusión de un trabajo científico, es relevante comentar la dirección que impondrían eventuales sesgos, ya que la magnitud es de difícil, sino imposible, estimación. Por ello, la única manera de obviarlos, es la adecuada normatización y control rutinario de los procedimientos y equipos utilizados. Como guía práctica para orientar el análisis de un estudio, sugerimos tener presente que si el resultado ofrece un «riesgo relativo (RR)» significativo, debemos preocuparnos en hallar errores desbalanceados. Si el RR es no significativo, debemos buscar errores balanceados.

La mayor limitación al estimar un error de medición, es la necesidad de conocer cuál es la medida verdadera. Si se cuenta con una prueba más confiable, llamada genéricamente «patrón áureo» (generalmente más costosa, compleja o invasiva), es posible efectuar un estudio que evalúe la concordancia de resultados entre el instrumento utilizado y el «patrón». Con ello será posible estimar el error de medición que contenga una investigación y corregir sus resultados, aceptando empíricamente que el sesgo se produjo y fue de la magnitud predicha.

Ej.: llevar a cabo un estudio que evalúe el error de la citología exfoliativa vaginal para la detección de cáncer de cuello uterino mediante la confrontación de sus resultados con los obtenidos con biopsias selectivas. Estas deben efectuarse a la totalidad de las participantes. Con este estudio se conocerá la verdadera capacidad operativa de la citología y en base a ella, se podrían recalcular resultados de estudios epidemiológicos basados en ella. Sin embargo, esta estrategia no toma en cuenta los errores asentados en los operadores.

Es frecuente observar que se comete el error de calcular las capacidades operativas de un método en base a los resultados obtenidos, utilizando a ese mismo método como criterio de evaluación o habiendo adoptado conductas médicas en base a sus clasificaciones. Ej.: ¿cómo reconocer las capacidades operativas de la esfigomanometría para determinar hipertensión arterial, si la calificación de hipertensión

la otorga el mismo procedimiento en estudio?, o ¿serían confiables los datos sobre las capacidades operativas de las pruebas de monitoreo electrónico de la frecuencia cardíaca fetal en la etapa anteparto, habiendo tomado conductas obstétricas acorde a los resultados de esas mismas pruebas?

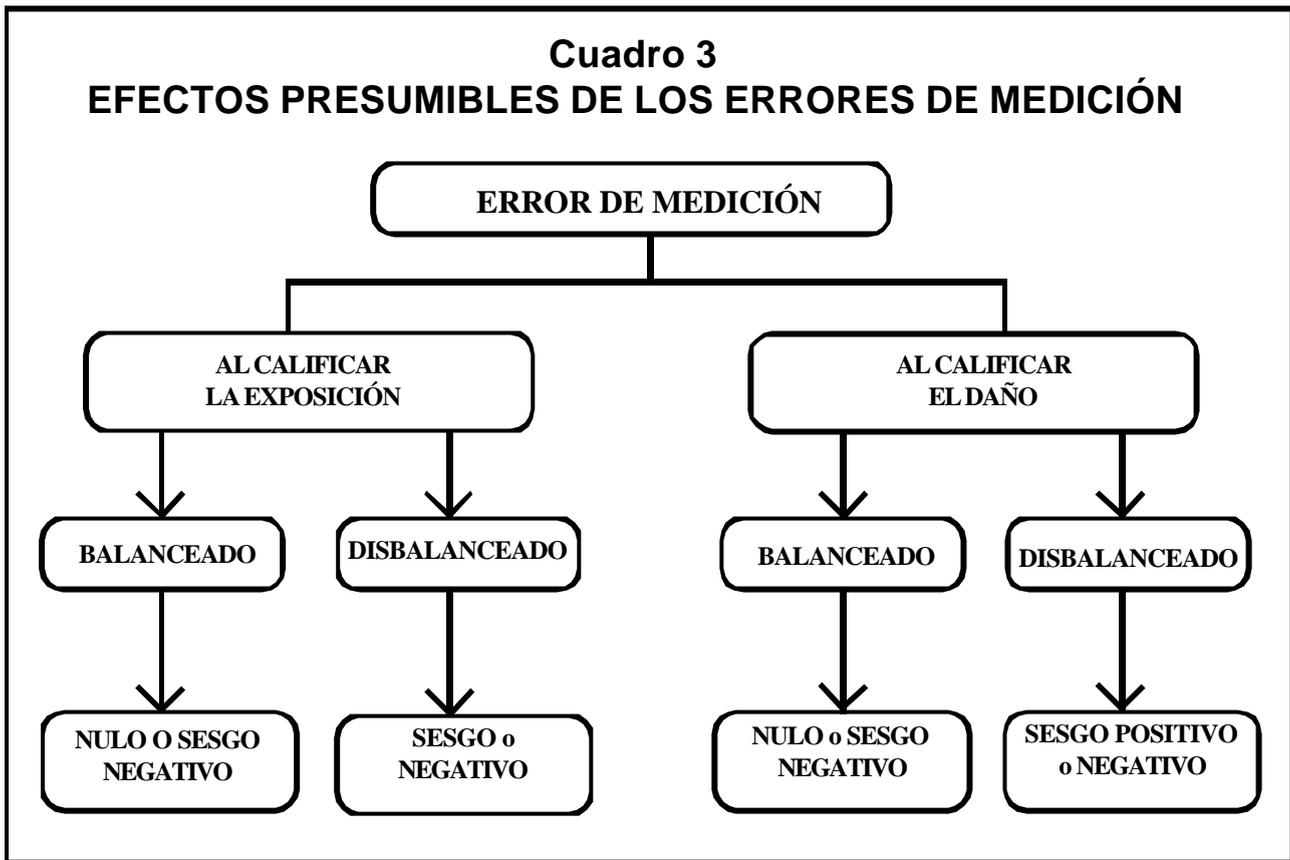
Más allá de establecer la capacidad operativa de un método de medición, puede calcularse la reproductibilidad de sus resultados, confrontándolos con los de otro método. Es decir, medir la «concordancia» de resultados.

El procedimiento estadístico más difundido para esta finalidad, es calcular el coeficiente kappa, que estima la medida global en la que resultados de ambos métodos coincidieron, excluyendo la coincidencia por azar. El kappa es indicador que adquiere valores entre 0 y 1, representando el primero la absoluta falta de concordancia, y el segundo, concordancia total. Un valor menor a 0,4 se considera como expresión de concordancia insuficiente; entre 0,41-0,60, como moderada, y mayor a 0,60, elevada. Es apropiado para resolver objetivos como el siguiente: evaluar la concordancia de los diagnósticos anatomopatológicos confrontando los producidos por dos patólogos sobre las mismas piezas, como así también, los dados por el mismo patólogo sobre las mismas piezas en diferentes ocasiones (variabilidad inter e intra-observador).

El mensaje del coeficiente kappa es más confiable, si muestra que la concordancia es pobre, que si refiere que es elevada. Esto se debe a que si en la muestra estudiada, la proporción de una de las alternativas de calificación es mucho más frecuente que la otra (ej.: gran disparidad entre la proporción de individuos con o sin daño) y para ella la concordancia es adecuada, el resultado expresará elevada concordancia global, pero en realidad, está informando la concordancia para la alternativa de calificación de mayor frecuencia. Por ello se ha propuesto calcular por separado la concordancia para cada alternativa, permitiendo una visión más equilibrada del comportamiento del método.

La aplicación del coeficiente de correlación choca también con algunas restricciones, ya que en realidad mide la similitud de las variaciones registradas por dos métodos y no la concordancia de las mediciones. Puede ocurrir que dos métodos registren la variación de una variable con la misma magnitud (correlación perfecta), pero a un nivel diferente de la escala. Por ejemplo: se estudia la correlación entre dos métodos para determinar la temperatura ambiente. Cada vez que uno de los métodos registra una elevación o descenso, el otro método también lo hace, en igual magnitud. Sin embargo, ello no indica que el nivel de

Cuadro 3
EFFECTOS PRESUMIBLES DE LOS ERRORES DE MEDICIÓN



escala en el que registran las modificaciones sean similares. Alta correlación pero sesgada. Para obviar este inconveniente, se ha propuesto trabajar con el tamaño de las diferencias observadas entre los métodos. Ello dará una clara idea de la reproducibilidad de las mediciones.

Comentario final

Al discutir un trabajo científico, es relevante comentar la dirección que impondrían los eventuales sesgos de información.

Al diseñar una investigación, el protocolo debe expresar todas las precauciones que se tomarán para evitar los sesgos. La confiabilidad de las conclusiones dependerá de ellas, ya que los sesgos sistemáticos no se pueden corregir eficazmente con los análisis de los datos y los resultados sólo serán presunciones. Tiene aquí vigencia un conocido axioma de la Medicina: es mejor prevenir que curar.

Si el diseño es contundente con respecto a la protección de los sesgos, las conclusiones serán confiables. Esta propiedad es relevante en los estudios experimentales y esa es la razón por la que los observacionales necesitan que sus resultados se

reiteren en otros estudios similares, mientras que la investigación experimental de alta calidad, provee la respuesta suficiente.

Referencias

Center of Disease Control. Workshop. 1991.

Hennekens C, Buring J. Epidemiology in Medicina. Little Brown, 1987.

Wallach J. Interpretation of Diagnostic Test: a synopsis of laboratory medicine, 5° ed. Little Brown, 1992.

Griner P, Mayewski R, Mushlin A. Greenland P. Selection and interpretation of diagnostic test and procedures. Ann Intern Med 1981; 94: 553.

Essex-Sorlie D. Medical Biostatistics & Epidemiology. 1° ed., Lange Medical Books, 1995.

Chard T, Chard DT, Macintosh M, Prediction of future outcome using Bayesian logic. Bailliers Clinical Obstetrics and Gynaecology 1994; 8: 607-624.

FICHA FARMACOTÉCNICA

LOVASTATIN

Categoría: Antilipémico. Inhibidor de la HMG-CoA reductasa.

Otros inhibidores de la mencionada enzima son: Simvastatín (pro droga), Fluvastatín, y Pravastatín.

Indicaciones: Tratamiento de la hiperlipemia. Los fármacos inhibidores de la 3-hidroxy-3 metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa, se indican conjuntamente con una dieta adecuada, en el tratamiento primario de la hipercolesterolemia, causada por alta concentración de LDL colesterol.

Estos inhibidores también pueden ser útiles en aquellos pacientes con hipercolesterolemia e hipertriglicerolemia combinadas.

Mecanismo de Acción: Este fármaco es una prodroga que se hidroliza a su forma activa (beta-hidroxiácido) en los tejidos. Una vez hidrolizado, actúa por inhibición competitiva con la HMG-CoA, por la enzima HMG-CoA reductasa (enzima hepática microsomal). De esta forma se previene la conversión de la HMG-CoA a mevalonato, paso limitante en la biosíntesis de colesterol.

El sitio de acción primario de este medicamento es el hígado.

La inhibición de la síntesis de colesterol en el hígado está determinada por el aumento de la síntesis o «upregulation» de receptores a LDL, y por el aumento del catabolismo de colesterol LDL.

Habría también una reducción en la producción de LDL, como resultado de la inhibición de la síntesis hepática de lipoproteína de muy baja densidad (VLDL), siendo ésta la precursora de las LDL.

Los inhibidores de HMG-CoA reductasa disminuyen el colesterol LDL, el colesterol VLDL y en menor medida la concentración plasmática de triglicéridos provocando un ligero aumento en la concentración de lipoproteínas de alta densidad (HDL).

Absorción: se reduce aproximadamente a un tercio cuando es administrada con el estómago vacío; por lo que debería ingerirse con las comidas, para lograr así su máxima absorción.

Unión a proteínas plasmáticas: mayor al 95%.

Biotransformación: por tratarse de una pro droga da origen, en los tejidos, a su metabolito activo, el B-hidroximetabolito.

Vida media: Tres horas.

Tiempo para alcanzar la concentración máxima: de dos a cuatro horas.

Duración de la acción: luego de discontinuar la terapia; la duración de su efecto es de cuatro a seis semanas.

Eliminación: -Fecal (biliar y no absorbido): 83%.
-Renal: 10%.

Embarazo, reproducción y lactancia: el uso de este tipo de drogas no es recomendado en mujeres embarazadas o en aquellas que deseen quedar embarazadas en un futuro próximo.

Según la Food and Drug Administration esta droga esté comprendida dentro de la categoría X en embarazos (el riesgo involucrado en su uso, predomina sobre su potencial beneficio).

Se desconoce si el Lovastatín pasa a leche materna.

Uso en pediatría: no se ha establecido su seguridad y eficacia en pediatría.

Se han realizado limitadas experiencias en menores de 18 años, las que parecerían indicar que esta medicación sería bien tolerada sin que se haya estudiado la seguridad de este grupo de fármacos por tiempos prolongados.

Se recomienda especial atención en la administración a niños menores de 10 años.

Uso en geriatría: no se han demostrado problemas específicos con estas drogas.

Monitoreo del paciente: los siguientes estudios pueden ser especialmente importantes.

-Colesterol sérico: se recomienda su determinación cuatro semanas después del inicio de la terapia y periódicamente durante el tratamiento.

-Concentración de Creatina Kinasa (CK) sérica: recomendada en aquellos pacientes que desarrollen una anormal sensibilidad muscular durante la terapia concurrente con niacina o medicamentos inmunosupresores.

-Medida del funcionamiento hepático: incluyendo dosaje de Transaminasas séricas. Se recomienda el siguiente plan:

- Al inicio de la terapia.
- Cada seis semanas durante los tres primeros meses de tratamiento.
- Cada dos meses hasta el fin del primer año de terapia.
- Luego del primer año de terapia.
- Luego del primer año de tratamiento, en intervalos aproximados de seis meses.

Nota: si la concentración de transaminasas aumenta tres veces por sobre el límite normal, debería discontinuarse la terapia con inhibidores de HMG-CoA reductasa.

Si la concentración de creatina kinasa sérica se encuentra marcadamente aumentada u ocurre miositis la terapia con inhibidores de HMG-CoA reductasa, debería ser discontinuada.

Efectos adversos: los siguientes efectos adversos fueron seleccionados según su significación clínica pero no siempre ocurren.

- Incidencia más frecuente: constipación, diarrea, epigastralgia, cefalea, náuseas, rash cutáneo, acidez, vértigo.
- Incidencia menos frecuente: mialgia, miositis o rabdomiolisis (fiebre, dolores musculares, cansancio inusual, debilidad). La rabdomiolisis puede producir falla renal, y su incidencia puede aumentar con el uso

concomitante de inmunosupresores, gemfibrozil, eritromicina o niacina.

- Incidencia extraordinaria: impotencia e insomnio.

Dosificación:

- Dosis usual en adultos y adolescentes: inicialmente se recomienda 20mg./día con la comida nocturna.

Mantenimiento: se recomienda de 20 a 80 mg./día, como dosis única o en varias tomas. En aquellos pacientes que estén recibiendo terapia inmunosupresora se recomienda que se comience con 10mg./día y no se excedan los 20mg./día.

En pacientes con compromiso severo de la función renal (clearance de creatinina menor de 30ml/min), deberían ser cuidadosamente consideradas dosis mayores a 20mg./día.

- **Dosis límite en adultos:** hasta 80mg./día.

Conservación adecuada:

Este medicamento deberá ser preservado de la luz y de la temperatura (de 15°C a 30°C); salvo otras especificaciones del elaborador.

La ANMAT ha aprobado hasta la fecha cuarenta y tres productos conteniendo Lovastatin como único principio activo, bajo la forma farmacéutica de comprimidos y en concentraciones de 10, 20 y 40 mg.. No todos ellos se comercializan actualmente.