



Universidad del Sureste
Licenciatura en Medicina Humana

Nombre de los alumnos:

Emanuel de Jesús Andrade Morales
Victoria Belén de la Cruz Escobar
Eric Roberto Gordillo López
Jonatan Emmanuel Silva López

Nombre del profesor: Marco Polo Rodríguez Alfonso

Nombre del trabajo: Investigación de los beneficios en el perfil lipídico con diferentes medicamentos

Materia: Fisiopatología II

Grado: 3°

Grupo: "A"

Comitán de Domínguez Chiapas a 14 de septiembre del 2020.

Inhibidores de la HMG CoA reductasa (estatinas)

Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa reducen la producción de colesterol endógeno. Distintos ensayos clínicos han demostrado que las estatinas reducen la incidencia del ataque cerebrovascular, en tanto continúa discutiéndose el papel del colesterol como factor de riesgo independiente para ataque cerebrovascular.

Las estatinas ejercen, además de su acción sobre el colesterol, unas acciones pleiotrópicas y vasculoprotectoras entre las cuales se incluyen las anti-oxidantes, el mejoramiento de la función endotelial, el aumento de la biodisponibilidad del óxido nítrico, la inhibición de la respuesta inflamatoria, la modulación de la respuesta inmune y la estabilización de la placa aterosclerótica.

Algunos modelos en animales han demostrado una actividad neuroprotectora por mecanismos relacionados con la regulación de la sintasa endotelial de óxido nítrico (eNOS). La evidencia sugiere las estatinas podrían disminuir el riesgo de ataque cerebrovascular y mejorar su desenlace. Los estudios de prevención secundaria en curso pretenden demostrar que la intervención temprana con estatinas luego del ataque cerebral mejora el desenlace a corto plazo.

Inhibidores del receptor NPC1L1 (Ezetimibe)

La ezetimiba, un inhibidor selectivo de la absorción del colesterol, inactiva de forma reversible la acción de la proteína transportadora intestinal NPC1L1. Además de inhibir la absorción del colesterol, la ezetimiba reduce también la absorción de fitosteroles. Puesto que no se metaboliza por la vía del citocromo P450, la ezetimiba no presenta interacciones farmacocinéticas. La administración de 10 mg/día en monoterapia reduce un 50% la absorción de colesterol, lo cual se asocia con un descenso medio del cLDL de un 18%. El efecto hipocolesterolemiante de la ezetimiba es sinérgico con el de las estatinas, lo cual hace que esta combinación terapéutica sea actualmente de elección para lograr los objetivos de cLDL en la mayoría de pacientes con alto riesgo.

Inhibidores de PCSK9 (Alirocumab)

La identificación y el descubrimiento de la PCSK9 ocurrió en el año 2003 como resultado de la investigación realizada con familias con hipercolesterolemia familiar (HF) (21). El aumento de la producción de PCSK9 se asocia con una disminución en la actividad del receptor de LDL, lo que deriva en elevaciones en los niveles de cLDL. Se demostró que las reducciones en la producción de PCSK9 debidas a mutaciones con pérdida de función están asociadas con niveles reducidos de cLDL

y disminución del RCVC (22). El gen de PCSK9 se encuentra en el cromosoma 1p32.3 y se expresa principalmente en el hígado y el intestino delgado, que desempeñan un papel clave en la síntesis y la regulación del colesterol. La PCSK9 también se expresa en el riñón y el cerebro. Sintetizado en el retículo endoplasmático como un precursor de ~ 72 kDa, la proteína PCSK9 experimenta una escisión autocatalítica, que es esencial para su transporte y secreción (23). La PCSK9 circulante se une al receptor de LDL (rLDL) en la membrana celular de los hepatocitos. Esto modifica el rLDL de su vía normal de reciclado a la superficie de la célula y en su lugar, lo dirige a degradación lisosomal. Por lo tanto, la PCSK9 circulante reduce el número de rLDL de superficie hepática y aumenta los niveles plasmáticos de cLDL.

Uno de los aspectos más destacados de los iPCSK9 es la eficacia demostrada en cuanto a la reducción de las subfracciones lipoproteicas. Diferentes metaanálisis y estudios de revisión han informado una disminución marcada en todas las lipoproteínas aterogénicas, paralela a la disminución e inhibición de la PCSK9 (25,26). En promedio, se afirma que la utilización de los iPCSK9 versus placebo logra una disminución del cLDL del 55%, del colesterol total del 36%, del colesterol no unido a lipoproteína de alta densidad (no HDL) del 52%, de la apolipoproteína B (ApoB) del 46%, de la lipoproteína (a) [Lp(a)] del 30% y de los triglicéridos (TG) del 16%. Se informa también un aumento del colesterol unido a lipoproteína de alta densidad del 7% y de la apolipoproteína A (ApoA1) del 6% (25,26). Por otro lado, cuando se asociaron con estatinas, los iPCSK9 alcanzaron los siguientes porcentajes: disminución de cLDL del 70%, CT 46%, ApoB 53%, Lp(a) del 25% y TG del 46%. Además, se registró un aumento del cHDL del 11% y de la ApoA1 de un 6%. La eficacia demostrada por los iPCSK9 no parece estar influenciada por edad, sexo, índice de masa corporal, enfermedades concomitantes como la diabetes, ni por la intensidad del tratamiento con estatinas o niveles basales de cLDL, cHDL y TG.

El estudio recientemente publicado con evolocumab denominado Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in study participants with Elevated Risk (FOURIER) es el primer ensayo con resultados de eventos clínicos prospectivo realizado con un inhibidor de PCSK9 para mostrar beneficio cardiovascular (19). En este ensayo de prevención secundaria, 27.564 pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica y niveles de cLDL de más de 70 mg/dL recibieron tratamiento con estatinas de alta o moderada intensidad, fueron asignados al azar a evolocumab (140 mg cada 2 semanas o 420 mg mensuales) versus placebo. A las 48 semanas, los participantes en el estudio con evolocumab habían logrado una media de cLDL de 30 mg/dL; esta magnitud de reducción se mantuvo durante una duración mediana de seguimiento de 26 meses, con 42% de los pacientes alcanzando cLDL de menos de 25 mg/dL. Esto se tradujo en una reducción del riesgo relativo del 15% (intervalo de confianza del 95% 1/4 8-21%, $P < 0,001$) para el criterio de valoración compuesto primario (muerte cardiovascular,

infarto de miocardio [IM], accidente cerebrovascular, hospitalización por angina inestable o revascularización coronaria) y el 20% (intervalo de confianza del 95% 1/4 12-27%, $P < 0,001$) para el criterio de valoración secundario clave (muerte cardiovascular, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular) con un número necesario para tratar de 74 participantes a fin de prevenir un punto final compuesto durante 2 años. La eficacia para el criterio de valoración primario no varió de acuerdo con el régimen de dosificación de evolocumab utilizado o con el nivel de cLDL basal. La magnitud del beneficio con evolocumab en el estudio FOURIER basado en el descenso de cLDL por mg/dL es en gran medida consistente con los beneficios cardiovasculares documentados en el análisis combinado de ensayos anteriores con estatinas. Por lo tanto, los resultados del ensayo FOURIER refuerzan y amplían la hipótesis “cuanto más bajo, mejor” al demostrar los beneficios cardiovasculares de disminuir el cLDL a niveles inferiores a los de cualquier estudio previo

Antagonista del receptor activador de la proliferación del peroxisoma alfa (Fibratos)

Los receptores del proliferador activado de peroxisoma (PPARs) son parte de la superfamilia del receptor de la hormona nuclear de factores de transcripción ligando dependiente. Además, a PPAR es el objetivo molecular de los fibratos hipolipidémicos contando al bezafibrato y clofibrato. Por su parte, b PPAR participa en el desarrollo embrionario, en la implantación y en la formación ósea. (Kidney, 2011)

Secuestradores de ácidos biliares (resinas)

Los dos secuestradores o resinas de ácidos biliares establecidos (colestiramina y colestipol) son unos de los hipolipidémicos más antiguos y tal vez los más seguros, ya que no se absorben en el intestino. Estas resinas también se recomiendan para pacientes de 11 a 20 años de edad.

En lugar de ser absorbido por la sangre, la combinación de ácidos biliares y el fármaco se excreta en las heces. En respuesta a la disminución de los ácidos biliares en el cuerpo, su hígado convertirá el colesterol en más ácidos biliares. Además, los receptores de LDL también aumentarán en el hígado. Estas acciones ayudan a reducir los niveles de colesterol en la sangre.

Como resultado, los secuestradores de ácidos biliares reducen principalmente el colesterol LDL entre 15% y 30% y solo aumentan ligeramente el colesterol HDL entre un 3% y un 5% (lyones, 2019)

Ácido nicotínico:

Las acciones del ácido nicotínico en la regulación de las lipoproteínas plasmáticas no tienen relación con sus propiedades de prevención de pelagra que se logra con dosis fisiológicas de hasta 20 mg/d.

El grado en que el ácido nicotínico altera los niveles circulatorios de un lípido o de una clase de lipoproteína depende, en gran medida, en la dislipoproteinemia que se le identifique a un paciente bajo tratamiento. Los efectos benéficos del ácido nicotínico en la regulación de los lípidos sanguíneos pueden atribuirse a varios efectos interrelacionados con el metabolismo de lípidos y lipoproteínas:

- 1) inhibición de la lipólisis en tejidos adiposos;
- 2) reducción de la formación de triacilglicerol en el hígado;
- 3) incremento de la actividad de la lipoproteín lipasa (LPL);
- 4) inhibición de la síntesis y secreción de apoB-100 y de la VLDL hepática;
- 5) deterioro de la biosíntesis del colesterol y reducción de la velocidad fraccional catabólica de HDL-apo A-I. El ácido nicotínico disminuye los niveles circulantes de VLDL y de sus productos catabólicos aterogénicos, IDL y LDL, disminuye la apoB-100 que contiene Lp(a), y eleva la antiaterogénica apoA-I. La acción principal más probable del ácido nicotínico es una reducción en la tasa de producción hepática de VLDL, que trae como consecuencia una disminución en la razón de conversión de IDL a LDL.

Es probable que la disminución en la producción de VLDL sea parcialmente atribuida a una inhibición de la lipólisis en el tejido adiposo, con la consecuente disminución en el flujo de ácidos grasos libres al hígado y una caída en la conversión de éstos a TG.

El ácido nicotínico puede además disminuir la síntesis hepática y la secreción de la apoB-100, y en consecuencia inhibir la producción tanto del VLDL como de la Lp(a).

La apo A-I es la principal proteína transportadora del HDL-C, y además es un activador de la lecitín colesterol acil transferasa (LCAT); tiene un importante papel en el complejo proceso de transporte reverso del colesterol. Como el HDL3 es un sustrato primario para LCAT, la elevación de los niveles de la apo A-I causados por el ácido nicotínico probablemente estimulan la esterificación del HDL3 colesterol favoreciendo la velocidad de su conversión a HDL.

En pacientes con hiperlipidemia tratados con ácido nicotínico se observó que, la vida media de la apoA-I en plasma aumentó en un 20%, no observándose cambios en los niveles de la apoA-II. Como mecanismo de acción, se sugiere que el ácido nicotínico disminuye la razón de catabolismo de la apoA-I selectivamente, más no de los ésteres de colesterol. De esta manera aumenta la capacidad de retención de la apoA-I y aumenta el transporte de colesterol reverso.

El ácido nicotínico se ha utilizado para el tratamiento de dislipidemias en humanos. El ácido nicotínico y la nicotinamida son vitámeros de la vitamina B3 o niacina. La nicotinamida juega un importante papel en la biosíntesis de los nucleótidos pirimídicos, NAD (H) y NADP (H), que intervienen en una gran cantidad de vías metabólicas en animales, incluyendo los humanos. La nicotinamida está presente, predominantemente, en el tejido animal; el ácido nicotínico en tejidos de origen vegetal. Esta última forma es la que ejerce los efectos lipídicos favorables.

Bibliografía:

Amarencio P, L. P. (2016). <http://www.scielo.org.co/>. Obtenido de <http://www.scielo.org.co/pdf/rfmun/v54n4/v54n4a09.pdf>

DOVAL, H. C. (Diciembre de 2017). Recomendaciones para el uso de inhibidores de PCSK9. *Revista Argentina de Cardiología, organo científico de la sociedad Argentina de Cardiología*, 13.

JA, M.-O. (s.f.).

JA, M.-O. (2002). Tratamiento de Dislipidemias con Acido Nicotínico. *Revista Costarricense de Cardiología*, 1-12.

Kidney. (2011). Receptores del proliferador activado de peroxisoma (PPARs). *IntraMed*, 5.

lyones, c. (2019). Cómo funcionan los secuestrantes de ácidos biliares. *disicleip*, 5.

Ros, E. (2016). <https://www.sciencedirect.com/>. Obtenido de <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1131358706753298#!>