



Universidad del Sureste Escuela de Medicina

**Materia:
Fisiopatología II**

**Presenta:
Gabriela Gpe Morales Argüello
Polet Viridiana Cruz Aguilar
Heydi Antonia Coutiño Zea
Guadalupe Elizabeth González González**

3°B

Dr. Marco Polo Rodríguez Alfonzo

**Lugar y fecha
Comitán de Domínguez Chiapas a 14 de septiembre del 2020**

BENEFICIOS EN EL PERFIL LIPIDICO

Inhibidores de la HMG CoA reductasa (estatinas)

Las estatinas tienen un impacto significativo en los niveles de colesterol total, colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad y proteína C reactiva, sin embargo, son necesarios nuevos estudios aleatorizados controlados con seguimiento a largo plazo para evaluar el impacto en la mortalidad y el riesgo cardiovascular. El papel de las estatinas no sólo queda limitado a ser los fármacos de elección en el control del cLDL y el no-cHDL, sino que está plenamente establecido que para el control de la hipercolesterolemia en un paciente con enfermedad cardiovascular y en los sujetos afectados de un «equivalente coronario» (riesgo de presentar una enfermedad cardiovascular > 20% en 10 años según la ecuación de Framingham, diabetes mellitus, isquemia en otros territorios distintos de la circulación coronaria, aneurisma de aorta abdominal y estenosis carotídeas > 50% del diámetro luminal), el tratamiento con estatinas resulta beneficioso a pesar de que las concentraciones de cLDL se encuentren dentro de los valores de referencia. El beneficio es que gracias a su mecanismo de acción que es inhibir de manera competitiva la HMG-CoA reductasa, bloqueando la conversión de ésta en mevalonato, un paso decisivo temprano en la biosíntesis del colesterol hepático. Al reducir la producción de colesterol intracelular en el hígado, las estatinas aumentan la actividad del receptor LDL hepático y facilitan la depuración de LDL de la circulación. Este mecanismo puede favorecer la estabilidad de la placa aumentando la síntesis de óxido nítrico endotelial, reduce los depósitos de lípidos extracelulares y macrófagos, reduce la inflamación neointimal, mantiene la integridad de la capa fibrosa (disminuyendo la secreción de metaloproteína 9 en la matriz por macrófagos), y restablece las propiedades antitrombóticas y vasodilatadoras del endotelio disfuncional. El efecto en los lípidos es disminuir el colesterol LDL en 18-55%, aumentan el colesterol HDL en 5-15% y reduce los triglicéridos en 7-30%.

Inhibidores del receptor NPC1L1 (Ezetimibe)

Ezetimiba es el primero de una clase de fármacos que inhibe de manera selectiva la absorción intestinal de colesterol, y se utiliza principalmente como adyuvante al tratamiento con estatinas para pacientes que requieren más reducción en el colesterol LDL. Tiene beneficios con el perfil lipídico ya que disminuyen el colesterol sanguíneo inhibiendo la absorción de colesterol y fitoesteroles como el sitoesterol del intestino delgado. El colesterol intestinal se deriva principalmente del colesterol secretado de la bilis y de la dieta. Al inhibir la absorción del colesterol, ezetimiba disminuye la liberación de colesterol intestinal al hígado, que causa una reducción de las reservas de colesterol hepático y un incremento en la depuración de colesterol en la sangre, ezetimiba disminuye el C-LDL en 18-20% y triglicéridos en 5-14% y aumenta el C-HDL en 1 a 5%.

La terapia combinada con estatinas y ezetimiba tiene su base en los mecanismos de acción diferentes y complementarios de ambos fármacos. Las estatinas inhiben el enzima HMG-CoA reductasa, lo que limita la síntesis de colesterol, y ezetimiba inhibe la absorción del

colesterol biliar y de la dieta en las vellosidades intestinales a través de interacción con la proteína Niemann-Pick C1 like1, por lo que se reduce el colesterol que llega al hígado. En consecuencia, se produce una sobreexpresión de receptores de LDL hepáticos, que produce un aumento de la eliminación de cLDL de la sangre. La coadministración de ezetimiba y estatina mejoró, de forma marcada y significativa, el perfil lipídico en pacientes con hipercolesterolemia mal controlada con estatinas, sin efectos deletéreos en los parámetros hepáticos o musculares y es probable que pueda acompañarse de efectos beneficiosos adicionales en las concentraciones plasmáticas de homocisteína, insulina y ferritina.

Inhibidores de PCSK9 (Alirocumab)

	<i>Alirocumab</i>	<i>Evolocumab</i>
Nombre comercial	Praluent®	Reprotha®
Sponsor	Sanoofi/Regeneron	Amgen/AstraZeneca
Dosis	75-150 mg sc c/2 semanas	140-420 mg sc/mes
Vida media	17-20 días	11-17 días
Efecto máximo	4-8 horas	4 horas
Estado estable	4-6 semanas	Largo de 12 semanas

Tanto alirocumab como evolocumab determinan reducciones marcadas en los niveles plasmáticos de C-LDL. En la se describen los

porcentajes de descenso de C-LDL con ambos fármacos de acuerdo a la dosis y frecuencia de administración.

Diversos estudios sugieren que los i-PCSK9 reducen los niveles de las LP ricas en TG. Esto es debido a que el *clearance* de estas LP se encuentra a cargo también del R-LDL. Por el contrario, se ha observado que en pacientes con mutaciones con ganancia de función de PCSK9, la concentración de LP ricas en TG, portadoras de apo B100, se encuentra aumentada al menos al triple. Sin embargo, al observar el perfil lipídico estándar los niveles de TG se reducen discretamente con los i-PCSK9, aproximadamente 15%, similar al efecto que producen las estatinas. Los estudios en humanos no han podido demostrar que los i-PCSK9 determinen una reducción en la producción de LP de muy baja densidad (VLDL), ricas en TG, es decir, que el descenso en la concentración de TG se debería exclusivamente al aumento de su *clearance*.

Los cambios que se producen en la concentración de colesterol asociado a LP de alta densidad (C- HDL) y de apo A1 con la administración de i-PCSK9 son similares a los observados con estatinas, un incremento modesto, próximo a 10%.

Si bien la regulación de producción y el *clearance* de LP(a) son poco conocidos, existe clara evidencia del poder proaterogénico y protrombótico de esta LP rica en apo B, cuyos niveles circulantes se encuentran genéticamente determinados. De acuerdo con Nordestgaard, más del 30% de la población presenta niveles elevados de LP(a), y hasta el momento ningún

fármaco ha demostrado una reducción que se acompañe de disminución de MACE. Llamativamente, el uso de i-PCSK9 determina una reducción de 25%-30% de los niveles de LP(a). Si bien el primer planteo es que este descenso se deba a un incremento de su *clearance*, a través de la sobreexpresión del R-LDL, la unión de la LP(a) al R-LDL es débil, y el porcentaje de descenso es aproximadamente la mitad del producido en el C-LDL. Los argumentos previos, entre otros, sugieren que debe existir un mecanismo diferente al *clearance* por el R-LDL que justifique este descenso. Aún no se encuentran disponibles estudios que demuestren que la reducción de LP(a) determinada por los i-PCSK9, se asocie a una reducción de MACE.

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

Los fibratos actúan como agonistas de los receptores PPAR-alfa (receptores peroxisomales activadores de la proliferación [PPAR]), que pertenecen a la superfamilia de los receptores nucleares. Al igual que otros fibratos, los mecanismos para reducir los niveles de lípidos están relacionados principalmente con el aumento en la actividad de la lipasa lipoproteica (LPL), enzima que facilita el catabolismo de las partículas ricas en triglicéridos, incluyendo las VLDL y las lipoproteínas de densidad intermedia (IDL). Además, los nuevos fibratos, incluido el ciprofibrato, reducen la síntesis y secreción hepática de VLDL. También se tiene evidencia de un efecto inhibitorio sobre la hidroximetilglutaril CoA (HMG-CoA) reductasa, lo que explica la mayor capacidad de estos agentes para reducir las lipoproteínas de baja densidad, en comparación con el gemfibrosilo y el clofibrato. El fármaco se absorbe bien en el tracto gastrointestinal y la presencia de alimentos no modifica significativamente su biodisponibilidad. Sus concentraciones plasmáticas se logran en 1 a 2 h. Se une extensamente a proteínas plasmáticas (95 a 99%), se metaboliza en el hígado y se elimina en la orina en forma de metabolitos conjugados. Su vida media de eliminación es de 80 h.

Secuestradores de ácidos biliares (resinas)

Estos son los hipolipemiantes más antiguos, no son de uso regular en la actualidad. Las resinas se presentan en forma de polvo y cápsulas. Se toman con una comida, mezclándolas con agua, zumos o yogur. Pueden disminuir la absorción de otros fármacos por lo que si se toman coincidiendo con otra medicación, esta debe tomarse una hora antes o cuatro horas después de las resinas.

Disminuyen la concentración sanguínea de colesterol ya que este se destina a la síntesis de ácidos biliares en el hígado, de esta forma aumenta la captación hepática de LDL, por lo tanto estas resinas interfieren también en la fase de metabolismo endógeno. Este aumento en la captación se da por medio de un aumento de los receptores Apo B/E (receptores de LDL) (3). Estos fármacos reducen discretamente el LDL (10-20%) en dosis de 8-10 g/día hasta 24-30 g/ día, pueden aumentar ligeramente el nivel de triglicéridos como consecuencia de la estimulación de síntesis hepática de ácidos grasos principalmente en pacientes con

hipertrigliceridemia pre-existente. Sin embargo, las resinas suelen ser mal toleradas por los efectos secundarios a nivel gastrointestinal, especialmente flatulencia y estreñimiento. Para facilitar su tolerancia, se comienza con dosis bajas y se aumenta gradualmente.

Acido nicotínico

La niacina disminuye las concentraciones de triglicéridos, LDL y Lp(a) en la mayor parte de los pacientes. También puede causar un aumento significativo de concentraciones de HDL. La niacina (vitamina B3) se convierte en el cuerpo a amida, que se incorpora en el dinucleótido de adenina y niacinamida (NAD), y desempeña una función crítica en el metabolismo energético. En dosis farmacológicas, tiene efectos importantes en el metabolismo de los lípidos que se comprenden mal. Se excreta en orina sin modificaciones

La terapia con ácido nicotínico aumenta notablemente los niveles de colesterol HDL, disminuye las concentraciones séricas de Lp(a) (lipoproteína-a), y cambia las partículas de LDL densas y pequeñas por partículas grandes y boyantes; todos estos cambios en el perfil lipídico de la sangre se consideran cardioprotectores.

y en forma de varios metabolitos.

Uno de ellos, la N-metil nicotinamida, crea una reserva de grupos metilo, lo que en ocasiones puede causar macrocitosis eritrocítica, similar a la deficiencia de folato o de vitamina B12.

La niacina cumple muchos mecanismos de acción los cuales son: la inhibición de VLDL, disminuye la producción de LDL, la tasa catabólica para HDL disminuye, los niveles de fibrinógeno reducen, los niveles de activador de plasminogeno aumentan e inhibe la lipasa intracelular del tejido adiposo.

También la niacina normaliza las LDL en la mayor parte de pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica pero en combinación con una resina o inhibidor de la reductasa. La niacina regularmente produce una reducción de triglicéridos potenciados por ácidos grasos omega-3 marinos.

La mayoría de las personas pueden presentar una vasodilatación cutánea inofensiva y sensación de calor después de que inicia la niacina o cuando se aumenta la dosis. También puede presentar prurito, erupciones cutáneas, piel seca o membranas mucosas y acantosis nigricans. También puede ocurrir hepatotoxicidad, por lo cual se debe de

suspender su uso al igual que se llega a presentar acantosis nigricans. La niacina potencializa la acción de los agentes antihipertensivos, requiriendo un ajuste de dosis.

BIBLIOGRAFÍAS:

- ✚ Carlos Muños Retana, C. (2018, 25 julio). Niacina o ácido nicotínico. Carlos Muños.
- ✚ <https://www.geosalud.com/medicamentos/niacina-acido-nicotinico.html#:~:text=La%20terapia%20con%20%20C3%A1cido%20nicot%C3%A1nico%20aumenta%20notablemente%20los%20niveles%20de,la%20sangre%20se%20consideran%20cardioprotectores.>
- ✚ Familiar, F. H. (s.f.). Tratamiento farmacológico – Fundación Hipercolesterolemia. Obtenido de <https://www.cholesterolfamiliar.org/tratamiento/tratamiento-de-las-hipercolesterolemias-familiares/tratamiento-farmacologico/>
- ✚ Morera*, C. A. (2013). fármacos hipolipemiantes - Medigraphic. Obtenido de [.medigraphic.com/pdfs/revmedcoscen/rmc-2013/rmc133z.pdf](https://www.medigraphic.com/pdfs/revmedcoscen/rmc-2013/rmc133z.pdf)
- ✚ Montaña-Sosa M, Aragón-Torres J, Girón-Arellano I, Reséndiz-Meléndez E, Ahumada-Ayala M. Inhibición de PCSK9: una nueva alternativa para reducir el colesterol y prevenir la enfermedad cardiovascular aterosclerosa. Med Int Méx. 2017 mar;33(2):226-237