

UNIVERSIDAD DEL SURESTE

ESCUELA DE MEDICINA

Materia:

FISIOPATOLOGÍA II

Trabajo:

Tarea de la semana I.I

3°B

Presenta:

**Minerva Patricia Reveles Avalos
Juan Pablo Sánchez Abarca**

Docente:

Dr. Marco Polo Rodríguez Alfonzo

Lugar y fecha:

Comitán de Domínguez, Chiapas a 14/08/2020

Estatinas

Las estatinas son consideradas como la estrategia farmacológica fundamental que ha demostrado disminuir el riesgo de eventos de índole cardiovascular. Las estatinas permiten la regulación del proceso inflamatorio asociado con el desarrollo de aterosclerosis; además, presentan propiedades inmunomoduladoras, teniendo un impacto directo en la morbimortalidad en prevención primaria y secundaria

Sin embargo, hasta el momento el uso de estatinas de forma sistemática en paciente con LES como modulador del riesgo cardiovascular no ha demostrado un impacto significativo en los eventos cardiovasculares en los estudios individuales, por lo que continúa siendo una estrategia controvertida.

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.

En estudios clínicos en humanos se ha observado una disminución notable de nuevos trastornos coronarios y apoplejía aterotrombótica con la administración de estatinas. En apariencia, intervienen mecanismos diferentes de la disminución de las concentraciones de lipoproteínas.

El hecho de que la disminución del número de nuevas crisis coronarias agudas ocurra con mayor rapidez que los cambios en la morfología de las placas arteriales sugiere que podrían ser importantes tales efectos pleiotrópicos.

Las estatinas parecen incrementar la salida de colesterol de los macrófagos, lo que podría mitigar su acumulación en las paredes arteriales.

Droga	Dosis diaria (mg)	Disminución de LDL con dosis bajas	Disminución de LDL con dosis máximas	Disminución de triglicéridos
Fluvastatina	20-80	17%	36%	5-10%
Pravastatina	10-40	19%	34%	5-10%
Lovastatina	20-80	30%	48%	5-10%
Simvastatina	10-80	28%	46%	10-40%
Atorvastatina	10-80	38%	54%	15-40%

Cuadro 1. Comparación en los cambios producidos por distintas estatinas sobre los niveles sanguíneos de lipoproteínas

Ezetimibe

La ezetimiba posee la capacidad de reducir los niveles plasmáticos de colesterol, al inhibir su absorción a nivel intestinal, produciendo un descenso del transporte entero-hepático del colesterol. Pero ezetimiba en monoterapia disminuye solo un 17,7% el cLDL9 y no ha demostrado hasta la fecha beneficio en prevención primaria ni secundaria.

Alirocumab

El receptor de C-LDL (R-LDL) es responsable del *clearance* de la mayoría de las lipoproteínas (LP) ricas en apolipoproteína B (apo B). Cada partícula de C-LDL se une al R-LDL en la superficie del hepatocito y el complejo es internalizado vía endocitosis.

En ausencia de PCSK9, la partícula de C-LDL se escinde del R-LDL y es degradada a nivel lisosomal. En cambio, el R-LDL, intacto, es reincorporado a la superficie del hepatocito para continuar realizando el *clearance* de C-LDL y otras LP ricas en apo B. Este reciclaje del R-LDL ocurre unas 150 veces al día.

La presencia de PCSK9 altera este proceso con un impacto directo sobre el *clearance* y, por lo tanto, los niveles de C-LDL circulante. La unión de PCSK9 al complejo C-LDL/R-LDL determina que el C-LDL y el R-LDL no puedan escindirse, de modo tal que el complejo C-LDL/R-LDL/PCSK9 ingresa al lisosoma y es completamente degradado. Como resultado, se reduce de forma marcada el número de R-LDL en la superficie hepática, con el consecuente incremento de los niveles plasmáticos de C-LDL.

Fibratos

Los fibratos actúan como ligandos de una familia de receptores nucleares denominados PPAR-alfa (Receptores activados por proliferadores de peroxisomas-alfa) que funcionan como factores de transcripción, de forma que regulan la expresión de ciertos genes, y cuyo efecto final resulta en mayor beta-oxidación de ácidos grasos, disminución en la síntesis y exportación de TG por el hígado, mayor producción hepática de HDL, y

umento de la síntesis y actividad de la LPL-1, conduciendo a una mejor hidrólisis de los TG que viajan en QM y VLDL.

Un meta-análisis cuyo objetivo primario fue estimar la eficacia y seguridad de agentes farmacológicos capaces de aumentar el colesterol HDL, incluyó 53 ensayos clínicos controlados aleatorizados evaluando diversos fibratos, demostrando que, en general, los fibratos pueden aumentar los niveles de colesterol HDL en un 10% en promedio⁵³. Otros resultados globales sobre el perfil lipídico fueron reducciones promedio en colesterol total, colesterol LDL y TG de 11%, 8% y 36%, respectivamente. Sin embargo, la eficacia de cada fibrato en particular sobre el perfil lipídico varía, de forma que se puede observar que una de las mejores opciones es el fenofibrato, no sólo por sus beneficios estadísticamente y clínicamente significativos en todos los parámetros lipídicos, sino por el menor riesgo de rabiomiolisis que presenta cuando se combina con una estatina, en caso de requerir su uso en dislipidemias mixtas de difícil control.

Para evaluar específicamente el papel de los fibratos en términos de prevención de eventos cardiovasculares, se diseñó una meta-análisis⁵⁶ que incluyó a 36489 pacientes provenientes de 10 ensayos clínicos controlados aleatorizados, revelando que los fibratos a largo plazo no reducen de forma significativa el riesgo de mortalidad cardiovascular, evento cerebrovascular o infarto de miocardio fatal. Sin embargo, la terapia con fibratos disminuye significativamente el riesgo de infarto miocárdico no fatal en un 22%. De interés resulta el hecho que este meta-análisis también halló un aumento global del colesterol HDL en un 9%. Otro meta-análisis⁵⁷ que evaluó el efecto de diversos agentes hipolipemiantes, sobre la mortalidad de causa cardiovascular, tampoco encontró beneficios con el uso de fibratos.

Resinas

El colestipol, colestiramina y colesevelam son útiles sólo en casos de incrementos aislados de LDL. En individuos que también tienen hipertrigliceridemia pueden aumentar más las concentraciones de VLDL durante la administración de las resinas.

Después de administrar resinas aumenta la excreción de los ácidos biliares hasta 10 veces, con lo cual hay una mayor conversión del colesterol en ácidos biliares en el hígado, por medio de la hidroxilación 7 α , controlada por lo regular por la retroalimentación negativa ejercida por ácidos biliares.

La mayor captación de LDL e IDL desde el plasma tiene como resultado un incremento de receptores LDL, sobre todo en el hígado. Por esa razón, las resinas no ejercen efecto alguno en individuos con hipercolesterolemia familiar homocigota que carecen de receptores funcionales, pero pueden ser útiles en sujetos con alguna función residual de sus receptores y en estados heterocigotos combinados con deficiencia o defectos de los receptores.

Las resinas se utilizan en el tratamiento de personas con hipercolesterolemia primaria y en ellas se observa una disminución aproximada de 20% del colesterol de LDL, si se emplean en dosis máximas. Cuando se utilizan las resinas para tratar los incrementos de LDL en personas con hiperlipidemia combinada, pueden precipitar un aumento de la concentración de VLDL, requiriendo la adición de un segundo agente como un fibrato o la niacina.

Acido nicotínico

El ácido nicotínico o niacina es el agente hipolipemiante que produce mayores elevaciones en los niveles de colesterol HDL. La niacina actúa a través de la activación de su receptor acoplado a proteína G denominado GPR109A, expresado ampliamente en tejido adiposo, disminuyendo la actividad de la lipasa adipolítica de forma que se reducirá la hidrólisis de TG a ácidos grasos libres, lo cual aportará menos sustrato para la síntesis de TG hepáticos, y por tanto se producirán menos partículas de VLDL, y las que se sintetizan estarán cargadas con menos TG. Adicionalmente, la niacina inhibe la remoción de Apo AI (pero no la captación de ésteres de colesterol) de HDL, de forma que reduce el catabolismo de Apo AI sin modificar su síntesis.

Un meta-análisis cuyo objetivo primario fue estimar la eficacia y seguridad de agentes farmacológicos capaces de aumentar el colesterol HDL, incluyó 30 ensayos clínicos controlados aleatorizados evaluando diversas presentaciones de ácido nicotínico, demostrando que, en general, pueden aumentar los niveles de colesterol HDL en un 16% en promedio. Otros resultados globales sobre el perfil lipídico fueron reducciones promedio en el colesterol total, colesterol LDL y TG de 10%, 12% y 20%, respectivamente. Sin embargo, la eficacia de cada presentación de ácido nicotínico en particular sobre el perfil lipídico varía. Actualmente, la única formulación aprobada por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) es la niacina de liberación extendida, que ha demostrado una menor frecuencia de su efecto adverso más común: el enrojecimiento del hemicuerpo superior (Flushing) respecto a otras presentaciones y el cual ha sido una razón de su uso limitado, a pesar de que se pueden realizar varias estrategias para prevenir este y otros efectos adversos del fármaco.

Un meta-análisis evaluó el efecto de la niacina sobre la mortalidad e incluyó dos ensayos clínicos controlados de prevención secundaria y más de 4000 pacientes, sin encontrar beneficios estadísticamente significativos. Sin embargo, es posible que estos hallazgos se deban al uso de presentaciones de ácido nicotínico estudiadas (por ejemplo, niacina de liberación inmediata), cuyos frecuentes efectos adversos causaron una proporción alta de abandono y no adherencia, necesitándose estudios bien diseñados para demostrar de forma adecuada el efecto de la niacina sobre la morbilidad total y cardiovascular.

Tabla 3 - Efectos de diversas opciones farmacológicas sobre los lípidos: fibratos, ácido nicotínico (modificado de ref 53), y tiazolidindionas (modificado de ref. 66). NS: No significativo

Lípido fármaco	Colesterol total	Colesterol LDL	Triglicéridos	Colesterol HDL
Fibratos				
Fenofibrato	-13%	-11%	-40%	+10%
Ciprofibrato	-13%	-8%	-45%	+10%
Bezafibrato	-10%	-13%	-31%	+11%
Gemfibrozil	-9%	NS	-48%	+11%
Clofibrato	-7%	NS	-18%	NS
Niacina				
Niacina liberación sostenida- SR	-15%	-19%	-17%	+13%
Niacina liberación inmediata- IR	-13%	-15%	-26%	+23%
Niacina liberación extendida- ER	-7%	-9%	-20%	+22%
Tiazolidindionas				
Pioglitazona	NS	NS	-39.7 mg/dL	+4.5 mg/dL
Rosiglitazona	+21.3 mg/dL	+15.2 mg/dL	NS	+2.7 mg/dL

Bibliografía:

1. Bertram G. Katzung. (2019). Farmacología básica y clínica. Ciudad de México: McGraw-Hill.
2. https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-41422002000100004
3. https://www3.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs//content/a61c386f-0c0f-11e8-b0d5-b3fe5bf921c6/INFARMA_ESTATINAS_%20EZETIMIBA_Vol9_N3_DIC_2017.pdf
4. http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0188-21982013000300001
5. https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302008000400025