

UNIVERSIDAD DEL SURESTE ESCUELA DE MEDICINA

MATERIA:

FISIOPATOLOGÍA II

CATEDRÁTICO:

DR. MARCO POLO RODRÍGUEZ ALFONZO

PRESENTA:

AXEL DE JESÚS GARCÍA PÉREZ

TRABAJO:

PERFIL LIPÍDICO

GRADO Y GRUPO:

3 ° B

LUGAR Y FECHA:

COMITÁN DE DOMÍNGUEZ, CHIAPAS. 14 DE SEPTIEMBRE DE 2020

1. Inhibidores de la HMG CoA reductasa (estatinas)

Las estatinas son un grupo de fármacos que se utilizan en el tratamiento de las dislipidemias porque inhiben la HMG-CoA reductasa, enzima clave en la síntesis de colesterol.

Existen diferencias notables entre los fármacos de este grupo de medicamentos. Las diferencias más notables se encuentran en la magnitud de los cambios que producen sobre el perfil de los lípidos sanguíneos, en las vías metabólicas que utilizan para ser eliminadas del organismo, y en el potencial para sufrir interacciones medicamentosas.

A pesar de que en general son bien toleradas, es necesario tener algunos cuidados básicos que permitan utilizar estas drogas de una manera eficaz y segura, porque algunos efectos adversos, aunque infrecuentes, pueden ser muy serios y eventualmente fatales.

Algunos ejemplos como tal sobre ellos los podemos encontrar como: lovastatina, pravastatina y simvastatina son derivados del metabolismo fúngico; fluvastatina y atorvastatina, considerados de segunda generación, son sintéticos y estructuralmente distintos, mientras que cerivastatina fue recientemente retirada del mercado por la compañía productora.

La HMG-CoA reductasa es la enzima que regula la velocidad de síntesis de colesterol en el hígado y en otros tejidos. Su estructura es un tetrámero; los cuatro monómeros que la componen son idénticos, y todos contribuyen al sitio activo de la enzima. El colesterol, y otros productos intermediarios, llamados isoprenoides, ejercen un retrocontrol negativo sobre la expresión del gen que codifica la producción de reductasa

Las estatinas se unen de manera covalente al sitio activo de la reductasa, con mayor afinidad que la HMG-CoA y, por lo tanto, funcionan como inhibidores competitivos, por lo cual disminuyen la síntesis y el contenido intracelular de colesterol.

Como resultado final, se obtienen cambios en los niveles sanguíneos de lípidos: disminución significativa del colesterol LDL (17 a 54%), aumento discreto del colesterol HDL (5 a 10%) y, en el caso de algunas estatinas, descenso de los triglicéridos. La magnitud de esos cambios en el perfil de lípidos dependerá del fármaco específico y de la dosis utilizada. El máximo efecto sobre los niveles sanguíneos de lipoproteínas se consigue después de 4 a 6 semanas de uso del medicamento, independientemente de las características cinéticas de cada fármaco.

2. Inhibidores del receptor NPC1L1 (Ezetimibe)

La regulación de la absorción intestinal del colesterol es una importante diana terapéutica, porque la eficiencia de este proceso determina tanto la excreción fecal como la cantidad que llega al hígado con los remanentes de quilomicrones. Tras su llegada al hígado, el colesterol de origen intestinal ejerce efectos reguladores importantes: inhibición variable de la síntesis de colesterol y expresión de receptores para las lipoproteínas de baja densidad (LDL). Esto se traduce generalmente en aumentos discretos de la colesterolemia en respuesta a una sobrecarga de colesterol en el intestino. 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 hipocolesterolemizante 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.

3. Inhibidores de PCSK9 (Alirocumab)

Se trata de anticuerpos monoclonales que se unen a la PCSK9 circulante en plasma, evitando su unión al R-LDL. Al día de hoy, dos i-PCSK9 se encuentran aprobados por la Food and Drug Administración (FDA) desde el año 2015: 1. Alirocumab: Praluent. 2. Evolocumab: Repatha. Tras la inyección subcutánea de 150 mg de Alirocumab, este aparece en plasma en minutos, alcanzando su concentración máxima en siete días, tras lo cual se produce un descenso gradual. Los niveles de PCSK9 comienzan a descender en minutos tras la administración de Alirocumab, alcanzando niveles próximos a 0 al final del primer día. La supresión completa persiste por aproximadamente diez días. Los niveles de C-LDL comienzan a descender un día después de la administración de estos anticuerpos, alcanzando los niveles plasmáticos mínimos a los 14 días, ascendiendo progresivamente luego de este período. Esta cinética determina que el tiempo óptimo para repetir la dosis sea a los 14 días. Si no se administra una nueva dosis, los niveles plasmáticos de C-LDL vuelven a su punto de origen en aproximadamente 60 días.

Tanto Alirocumab como Evolocumab determinan reducciones marcadas en los niveles plasmáticos de C-LDL.

Diversos estudios sugieren que los i-PCSK9 reducen los niveles de las LP ricas en TG. Esto es debido a que el despeje 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 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%.

4. Antagonista del receptor activador de la proliferación del peroxixoma alfa (Fibratos)

El gemfibrozilo y el fenofibrato disminuyen las concentraciones de VLDL y en algunos enfermos también las de LDL. El bezafibrato, otro fibrato, no se distribuye en Estados Unidos.

- Aspectos químicos y farmacocinética:

El gemfibrozilo se absorbe en términos cuantitativos en los intestinos y se une en grado notable a las proteínas plasmáticas. Se somete a circulación enterohepática y cruza con facilidad la placenta. Su semivida plasmática es de 1.5 horas. Se ha observado que 70% del fármaco se elimina por los riñones, casi por completo en su forma original. El hígado modifica parte del fármaco hasta la forma de los derivados hidroximetilo, carboxilo o quinol.

- Mecanismo de acción:

Los fibratos actúan sobre todo como ligandos del receptor de transcripción nuclear, PPAR- α . Mediante mecanismos de transcripción incrementan las LPL, apo A-I y apo A-II y reducen las apo C-III, inhibidores de la lipólisis. Un efecto importante es el aumento de la oxidación de ácidos grasos en el hígado y músculo estriado.

También intensifican la lipólisis del triglicérido de lipoproteína por la vía de la LPL. La lipólisis intracelular decrece en el tejido adiposo. Asimismo, disminuyen las concentraciones de VLDL, en cierta medida como consecuencia de la menor secreción por parte del hígado.

- Usos terapéuticos y dosis:

Los fibratos son compuestos útiles en las hipertrigliceridemias en las que predominan las VLDL y en la disbetalipoproteinemia. También pueden ser provechosos para combatir la hipertrigliceridemia que es consecuencia del consumo de inhibidores de las proteasas virales. La dosis usual del gemfibrozilo es de 600 mg ingeridos una o dos veces al día. La dosis del fenofibrato incluye de uno a tres comprimidos de 48 mg (o uno solo de 145 mg) al día. El gemfibrozilo se absorbe mejor si se ingiere junto con alimentos.

- Efectos tóxicos:

Entre los efectos adversos raros de los fibratos figuran erupciones, síntomas gastrointestinales, miopatía, arritmias, hipopotasemia y mayores cantidades sanguíneas de aminotransferasas o fosfatasa alcalina. En unos cuantos enfermos disminuye el número de leucocitos o el hematocrito. Los dos fármacos potencian la acción de la warfarina y los anticoagulantes de la categoría de la indanediona, y por ello es necesario ajustar las dosis de estos últimos compuestos. La rhabdomiólisis es rara. El riesgo de miopatía se agrava cuando se administran los fibratos con inhibidores de la reductasa. Los fenofibratos son los fibratos de elección para administrar en combinación con una estatina. Es mejor no usar fibratos en personas con disfunción hepática o renal. Es posible que se eleve en cierta medida el riesgo de cálculos vesiculares de colesterol, lo cual refleja el mayor contenido de colesterol de la bilis. Por tal razón, es preciso utilizar los fibratos con cautela en individuos con enfermedades de vías biliares o los expuestos a riesgo elevado, como las mujeres, los obesos y los estadounidenses nativos.

6. Ácido nicotínico.

Los efectos hipolipemiantes requieren dosis muchas más altas que las usadas como vitamina. Es el medicamento hipolipemiante que mayor aumento causa de las HDL-C (30-40 %). Disminuye los triglicéridos en 35-45 % (tan efectivo como los fibratos y menos que las estatinas) y las LDL-C por 25-30 %. Único hipolipemiante que reduce los niveles de Lp(a) significativamente, alrededor de 40 %.

En el adipocito inhiben la lipólisis de triglicéridos por la hormona lipasa sensible, lo cual reduce el transporte de ácidos grasos al hígado y disminuye la síntesis hepática de triglicéridos. Sus efectos sobre la lipólisis se deben a un bloqueo de la enzima adenilciclasa. En el hígado reduce la síntesis de triglicéridos por inhibición de la formación y la esterificación de ácidos grasos, efecto que incrementa la degradación apoB. Estos efectos sobre los triglicéridos disminuyen la producción de las VLDL-C, lo cual influye para la reducción de las LDL-C. También aumentan el

aclaramiento de los quilomicrones y VLDL-C. Reducen el metabolismo de la fracción apoA-1 de la HDL-C, lo que explica su incremento en el plasma.

BIBLIOGRAFÍA:

<http://fnmedicamentos.sld.cu/index.php?P=FullRecord&ID=584#:~:text=Mecanismo%20de%20acci%C3%B3n%3A%20en%20el,bloqueo%20de%20la%20enzima%20adenilciclasa.>

Morera*, C. A. (agosto de 2013). Obtenido de FÁRMACOS HIPOLIPEMIANTES:
<https://www.medigraphic.com/pdfs/revmedcoscen/rmc-2013/rmc133z.pdf>

Quesada, D. J. (2002). Revista Costarricense de Cardiología. actualización en farmacología (estatinas).

Revista española de cardiología, doble inhibición del colesterol. Published by Elsevier España S.L.

Bertram G. Katzung. (2019). Farmacología Básica y Clínica por Katzung. Ciudad de México: Editorial: McGraw-Hill Edición: 14ª.