

UNIVERSIDAD DEL SURESTE

Licenciatura en Medicina Humana

Materia:

Fisiopatología III

Investigación:

Investigación de medicamentos en perfil lipídico

Docente:

Dr. Marco Polo Rodríguez Alfonzo

Alumno:

Reynol Primitivo Gordillo Figueroa

Semestre y Grupo:

4° "A"

Comitán de Domínguez, Chiapas a; 12 de Septiembre, 2020.

Investigue los beneficios en el perfil lipídico de los siguientes grupos de medicamentos:

1. Inhibidores de la HMG CoA reductasa (estatinas)

Los inhibidores de la HMG CoA reductasa (Atorvastatina, rosuvastatina, simvastatina, etc.), una enzima importante en la clave de la vía biosintética del colesterol, pueden reducir o bloquear la síntesis hepática del colesterol por inhibición competitiva de la enzima Hidroximetil-glutaril coenzima A reductasa. y estos fármacos son piedras angulares en el tratamiento reductor de las lipoproteínas de baja densidad por reducción de las concentraciones a nivel intracelular de colesterol lo cual induce la expresión del receptor LDL en la superficie del hepatocito, de igual forma reducen la concentración de triglicéridos y aumentan las de las lipoproteínas de alta densidad, reducen el riesgo de padecer síndromes coronarios agudos, accidentes cerebrovasculares, y la mortalidad total. Todo ello en prevención primaria y secundaria, en diabéticos y no diabéticos y sin diferencias de sexo ni límite de edad. Son igualmente eficaces en sujetos con elevaciones modestas del LDL-c y en los que padecen una hipercolesterolemia grave.

Florez nos mencionaba que todas las estatinas reducen el colesterol LDL en no menos del 20-35 y hasta el 60% según la dosis, ya que el efecto es dependiente de la dosis, y a veces es tanto mayor cuanto más alto es el nivel basal de colesterol. Esta reducción es clínicamente importante porque consigue disminuir la morbimortalidad asociada a la enfermedad coronaria en el 30-35%. La potencia de las diversas estatinas es diferente.

Para conseguir un descenso significativo del colesterol LDL bastan 5 mg de atorvastatina o simvastatina, de 10 a 20 mg de pravastatina o lovastatina y de 20 a 40 mg de fluvastatina. Si se debe obtener un descenso del 35% o más, se necesitan 10-20 mg de atorvastatina, 20-40 mg de simvastatina u 80 mg de lovastatina. Con dosis de 40-80 mg de atorvastatina se pueden conseguir descensos de hasta el 60%.

Reducen también las concentraciones de triglicéridos y colesterol VLDL, en grado más variable (10-30%), inconstante y no proporcional a la dosis.

De acuerdo a lo consultado en guías de práctica clínica las estatinas pueden clasificarse con base a la capacidad de reducción de colesterol LSL:

1.- Alta densidad (Reducción de colesterol LDL mayor a 50%)

- ✓ Rosuvastatina 40 mg/día.
- ✓ Atorvastatina 40-80 mg/día.

2.- Moderada intensidad (Reducción de colesterol LDL de 30 a 50%)

- ✓ Atorvastatina 10-20 mg/día.
- ✓ Rosuvastatina 5-20 mg/día.
- ✓ Simvastatina 20-80 mg/día.
- ✓ Pravastatina 40-80 mg/día.
- ✓ Lovastatina 40 mg/día.
- ✓ Pitavastatina 4-4 mg/día.

3.- Baja intensidad (Reducción de colesterol LDL menor a 30%)

- ✓ Simvastatina 10 mg/día.
- ✓ Pravastatina 10-20 mg/día.
- ✓ Lovastatina 20 mg/día.
- ✓ Fluvastatina 20-40 mg/día.

2. Inhibidores del receptor NPC1L1 (Ezetimiba)

Actúa bloqueando la proteína transportadora de colesterol (NPC1L1) en la superficie del enterocito y eleva las pérdidas fecales de colesterol, sitosterol y campesterol. Produce depleción del *pool* intrahepático de colesterol, ocasionando un descenso del colesterol LDL (15%-18%), con ligeros descensos de la trigliceridemia y elevaciones del colesterol HDL

Se desconoce su mecanismo de acción. Se ha dicho que el fármaco bloquea a uno o más transportadores específicos de colesterol que intervienen en su absorción a nivel del intestino.

Las guías de práctica clínica nos mencionan que agregar ezetimiba a la terapia con estatinas resulta en una disminución adicional de los niveles de colesterol LDL del 24%. Usándose como tratamiento de adición con ezetimiba a la estatina de intensidad moderada ha demostrado beneficio cardiovascular adicional en comparación con monoterapia en pacientes con diabetes y síndrome coronario agudo reciente o para aquellos pacientes que no pueden tolerar la terapia con estatinas de alta intensidad.

Algo muy importante que nos menciona Pierre Mitchell es que en la monoterapia disminuye el colesterol plasmático en 18% y los niveles de triglicéridos en cerca de 10%. Cuando se utiliza en tratamiento combinado con estatinas, como ya mencionamos hay una reducción de hasta 72% del colesterol plasmático.

3. Inhibidores de PCSK9 (Alirocumab)

El descubrimiento del papel de la proteína proconvertasa subtilisina-kexina PCSK9 en el metabolismo de Colesterol LDL ha impulsado el desarrollo de nuevas terapias capaces de reducir el colesterol unido a estas lipoproteínas. Los inhibidores de PCSK9 tienen la capacidad de reducir de manera importante las concentraciones de colesterol LDL, ya sea como monofármacos o combinados con estatinas. Aunque aún no se ha demostrado de manera concluyente, estos medicamentos tienen el potencial de generar un importante beneficio cardiovascular, particularmente en pacientes en riesgo alto.

Su administración es por vía subcutánea, generalmente cada 2 semanas, como monoterapia o asociados a estatinas o ezetimiba, alcanzando entonces descensos de colesterol LDL de hasta el 75%. Su eficacia depende de la existencia de receptores LDL. Sus indicaciones son los heterocigotos Hiperlipidemia Familiar y los casos de homocigotos que conserven al menos un 20% de actividad de receptores. Los sujetos intolerantes a estatinas y los de alto riesgo que no alcancen las dianas terapéuticas con estatinas y otros fármacos son otro grupo que se beneficiara del tratamiento con inhibidores de PCSK9. En contraste, la PCSK9 es la única hasta ahora descrita con una función no catalítica asociada con la regulación del reciclaje del receptor de LDL.

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

Los fibratos disminuyen la síntesis hepática de las lipoproteínas de muy baja densidad, pero además intensifican la eliminación de triglicéridos de la circulación, lo que reduce los triglicéridos de un 20 a un 50%. (Aunque en las guías de práctica clínica nos menciona que su principal función junto a la niacina es la prevención de la pancreatitis por hipertriglicéridemia.) Activan la actividad de los receptores activadores de la proliferación de los peroxisomas alfa (PPAR-alfa), lo cual incrementa la actividad de la lipoproteína lipasa que estimula el catabolismo de las VLDL y aumenta el catabolismo de las LDL. Incluso también disminuyen la síntesis y secreción hepática de VLDL y elevan los niveles de HDL de un 8 a un 12%. Con esto disminuyen las concentraciones séricas de triglicéridos y también una reducción en la LDL. Los medicamentos incluidos en el grupo son gemfibrozil, bezafibrato, etofibrato, fenofibrato, ciprofibrato y otros

Flórez nos menciona que estos fármacos reducen principalmente los triglicéridos del plasma, entre el 10 y el 40%, y en mucho menor grado y de forma más inconstante, el colesterol. Esto se aprecia en un notable descenso de las VLDL, una disminución menor o nula de las LDL (según el tipo de hiperlipoproteinemia) y, a veces, un aumento de las HDL. La dosis recomendada es de 600 mg 1 a 2 veces al día, 30 minutos antes del desayuno y cena. (Según Pierre Mitchell)

5. Secuestradores de ácidos biliares (resinas)

Este grupo de fármacos se unen y secuestran en el intestino a los ácidos biliares que contienen colesterol, esto disminuye la producción de receptores para lipoproteínas de baja densidad en el hígado, con un aumento consecuente de la eliminación del colesterol sanguíneo para la síntesis de nuevos ácidos biliares, estos fármacos casi siempre se utilizan como auxiliares de las estatinas en pacientes que requieren un mayor descenso de lipoproteínas de baja densidad y

de un aumento del 3 al 5% en el colesterol de lipoproteínas de alta densidad. (colestiramina, colestipol, colesevelam) interrumpen la circulación entero hepática. La excreción fecal de ácidos biliares aumenta entre 3 y 15 veces y el *pool* hepático de colesterol se reduce, y acelera el aclaramiento plasmático de estas lipoproteínas, disminuyendo hasta un 20% el colesterol LDL.

Flores nos menciona que descienden las concentraciones plasmáticas de colesterol a pesar de que aumenta su síntesis en el hígado e intestino, descienden las LDL del plasma, y aumenta su catabolismo en los tejidos, quizá porque, al disponer las células de menos colesterol, aumente el número de receptores LDL. Disminuyen también los depósitos tisulares de colesterol (xantelasma, etc). El descenso de LDL se acompaña a veces de un aumento de VLDL y triglicéridos. Lo que las guías de práctica clínica nos dan a conocer como evidencia es que a dosis de 24 gr se asocia a una reducción de C-LDL de 23.5mg/dl, sin una disminución significativa en el riesgo de enfermedad cardiaca coronaria

6. Ácido nicotínico.

Es una vitamina del complejo B hidrosoluble, congere de la niacina, bloquea la síntesis y liberación hepática de las lipoproteínas de muy baja densidad, lo que no solo reduce las VLDL si no también la de IDL y LDL, también aumenta la concentración de HDL desde un 15 a un 35% Su mecanismo de acción principal es que disminuye la producción hepática de las VLDL e incluso aumenta su recaptura y depuración por parte del hígado. Esto baja a la larga las concentraciones séricas de IDL y LDL. La niacina también es un potente inhibidor de lipasa intracelular del tejido adiposo. En dosis farmacológicas es un eficaz agente hipolipemiante de amplio espectro, ya que reduce los valores de VLDL, LDL, apo-B y Lp(a), elevando los de HDL. Actúa a nivel hepático y del tejido adiposo, disminuyendo el flujo de ácidos grasos hacia el hígado. Los triglicéridos disminuyen hasta el 40% y el LDL, el 20%, mientras que el HDL puede elevarse hasta 35%.

Lo que Flórez nos menciona de este grupo de fármacos es que a dosis elevadas, el ácido nicotínico reduce los triglicéridos del plasma y el colesterol de las VLDL el 40%, disminuye el colesterol de las LDL el 20% y eleva el colesterol de las HDL el 20%. En conjunto, pues, disminuye tanto los triglicéridos como el colesterol. El ácido nicotínico reduce la producción y la secreción hepáticas de VLDL y, por consiguiente, la producción de LDL. Basándonos en Pierre Mitchell, la dosis recomendada es de 1 a 2 g tres veces al día (dosis máxima 6 g/día)

Bibliografía

Chéry, P. M. (2013). *Manual de Farmacología Basica y Clínica*. Mexico,D.F.: Mc Graw Hill.

Florez, J. (5ta Edicion). *Farmacología Humana*. SAntander: Elsevier.

M, M. S., J, A. T., I, G. A., E, R. M., & M., A. A. (2017). Inhibicion de PCSK9: Una nueva alternativa para reducir el colesterol y prevenir enfermedad aterosclerosa. *Scyelo*, 12.

Porth, C. M. (2014). *Fisiopatología* . España: Wolter Kluwer.

Social, I. M. (2016). Diagnostico y tratamiento de dislipidemias. *Guia de práctica clínica 2016*, 67.