

Terapia medicamentosa con estatinas

Nombre de los integrantes.

Diana Citlali Cruz Rios

Evangelina Yaquelin Roblero Roblero

Hania Paola Domínguez Franco

Materia: Farmacología

Docente: Dr. Luis Enrique Guillen Reyes

Grado. 3ro. Grupo. C

Fecha: 01-12-2023

Interpretación de los niveles óptimos de la lipoproteína

TABLA 33-6 ■ Clasificación de los niveles de lípido plasmático (mg/dL)	
Sin HDL-C	
<130	Deseable
130-159	Por encima de lo deseable
160-189	En límite alto
190-219	Alto
≥220	Muy alto
HDL-C	
<40	Bajo (se considera <50 mg/dL como bajo para las mujeres)
>60	Alto (deseable por el riesgo negativo)
LDL-C	
<70	Óptimo para riesgo muy alto ^a
<100	Deseable
100-129	Por encima de lo deseable
130-159	Límite alto
160-189	Alto
≥190	Muy alto
Triglicéridos	
<150	Normal
150-199	En límite alto
200-499	Alto
≥500	Muy alto

La guía ACC/AHA de 2014 recomienda el uso de dosis fijas de estatina para pacientes en riesgo

Pacientes con antecedentes clínicos conocidos de ASCVD y que presentan LDL-C elevada mayor o igual a 190 mg/dL se les debe ofrecer estatinas.

Para la prevención primaria en pacientes de 40-79 años de edad con LDL entre 70-189 mg/dL, se recomienda el uso de la PCE con el objeto de identificar más probabilidad de beneficiarse con el tratamiento

Mecanismo de acción.

Reducir los niveles de LDL

Las estatinas afectan los niveles de colesterol en sangre:

- Al inhibir la síntesis del colesterol hepático
- Incremento en la expresión el gen del receptor de LDL
 1. Inhibe de forma competitiva la HMG-CoA reductasa
 2. Reduce la conversión de HMG-CoA reductasa a mevalonato
 3. Las estatinas inhiben un paso temprano y limitante de biosíntesis de colesterol

ADME

Administración oral

Absorción intestinal

Simvastatina y lovastatina, administradas por ácido beta-hidroxilo: forma que inhibe la HMG-reductasa

Captación hepática por el transportador de aniones orgánicos (OATP1B1)

La atorvastatina y la rosuvastatina tienen vidas medias más prolongadas (20 hrs)

Biodisponibilidad 5-30%

Todos sus metabolitos tienen cierta actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa (excepto fluvastatina y pravastatina)

Concentraciones plasmáticas 1-4 hrs

T 1/2: 1- 4 hrs

Simvastatina: T 1/2 de 12 hrs

EFECTOS ADVERSOS E INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

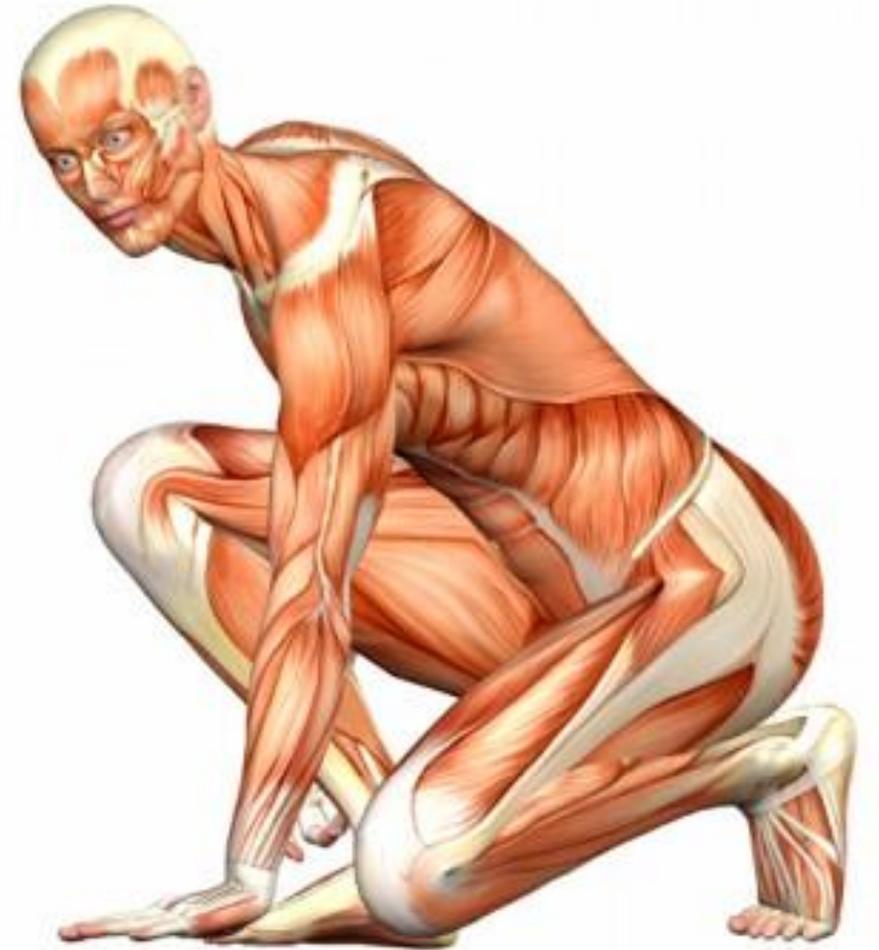
HEPATOTOXICIDAD

- La hepatotoxicidad grave es rara e impredecible, con una tasa de casi un caso por cada millón de personas-años de uso.
- Medir la ALT en el valor base, antes de iniciar la administración de estatinas.
- 2012, la FDA no ha vuelto a recomendar la monitorización rutinaria de la ALT u otras enzimas hepáticas con posterioridad al inicio de la terapia con estatinas>no parecen ser efectivos para detectar o prevenir lesiones hepáticas graves



MIOPATÍA

- La miopatía constituye el principal efecto adverso asociado al uso de las estatinas.
- La miopatía se refiere a un amplio espectro de dolencias musculares, que van desde los dolores musculares ligeros o debilidad (mialgia), hasta la rabdomiólisis que amenaza la vida.



FACTORES QUE INHIBEN EL CATABOLISMO

- Edad Avanzada (Especialmente >80 Años De Edad)
- Disfunción Hepática O Renal
- Periodos Perioperatorios
- Tamaño Corporal Pequeño
- Hipotiroidismo No Tratado.

Las interacciones más frecuentes de la estatina ocurren con los fibratos:

- Gemfibrozilo (38%)
- Ciclosporina (4%)
- Digoxina (5%)
- Warfarina (4%)
- Antibióticos De Amplio Espectro (3%)
- Antifúngicos Azoles (1%).

Otros fármacos que aumentan el riesgo de miopatía inducida por las estatinas incluyen:

- La Niacina (Raro),
- Inhibidores De La Proteasa Del HIV,
- Amiodarona
- Y Nefazodona
- El gemfibrozilo, el fármaco que con mayor frecuencia se asocia con la miopatía inducida por estatina

- La coadministración de gemfibrozilo casi duplica la concentración en plasma de los ácidos de hidroxilo de las estatinas.
- Al administrar estatinas con niacina, es probable que la miopatía sea provocada por un aumento en la inhibición de la síntesis del colesterol del músculo esquelético

Los fármacos que afectan la oxidación de las estatinas son aquellos que son metabolizados fundamentalmente por CYP3A4:

- Antibióticos De Amplio Espectro (P. Ej., Eritromicina),
- Antifúngicos Azoles (P. Ej., Itraconazol),
- Ciclosporina,
- Nefazodona —Un Antidepresivo De Fenilpiperazina—
- Inhibidores De La Proteasa De HIV
- Amiodarona

- La atorvastatina, la lovastatina y la simvastatina son metabolizadas principalmente por CYP 3A4 y 3A5.
- Gran parte (50-80%) de la fluvastatina es metabolizada a metabolitos inactivos por la CYP2C9, pero CYP3A4 y CYP2C8 también contribuyen a su metabolismo.

- La pravastatina, sin embargo, no es metabolizada de modo apreciable por el sistema CYP y es excretada sin cambios en la orina.
- Debido a que la pravastatina, la fluvastatina y la rosuvastatina no son metabolizadas de forma apreciable por CYP3A4, es poco probable que estas estatinas puedan provocar la miopatía al ser usadas con uno de los fármacos que predisponen a este efecto adverso.

OTRAS CONSIDERACIONES

1. Rosuvastatina y la pravastatina pueden tolerarse mejor que otras estatinas y su empleo debe considerarse en pacientes con antecedentes de mialgias causadas por otras estatinas.
2. La absorción de lovastatina aumenta cuando se toma con los alimentos.
3. No debe usarse la simvastatina en combinación con ciclosporina, inhibidores de la proteasa del HIV, eritromicina o gemfibrozilo.
4. La dosis diaria de simvastatina no debe exceder 20 mg en pacientes que toman amlodipina o amiodarona.

5. No se debe usar más de 10 mg de simvastatina en combinación con diltiazem o verapamilo.
6. La atorvastatina es, generalmente, la estatina de elección para los pacientes con disfunción renal grave.
7. Empleo de atorvastatina, lovastatina y simvastatina en niños de 11 años en adelante.
8. Se aprueba la pravastatina para niños de 8 años en adelante.

ÉSTERES ETÍLICOS DEL ÁCIDO GRASO OMEGA- 3

MECANISMO DE ACCION

- Los ácidos grasos omega-3, comúnmente conocidos como ésteres etílicos EPA y DHA > reducen los triglicéridos de VLDL > se utilizan como suplementos de la dieta para tratar pacientes adultos con hipertrigliceridemia grave.

LA DOSIS ORAL DIARIA RECOMENDADA:

- 3-4 g/d administrados con alimentos.



ADME

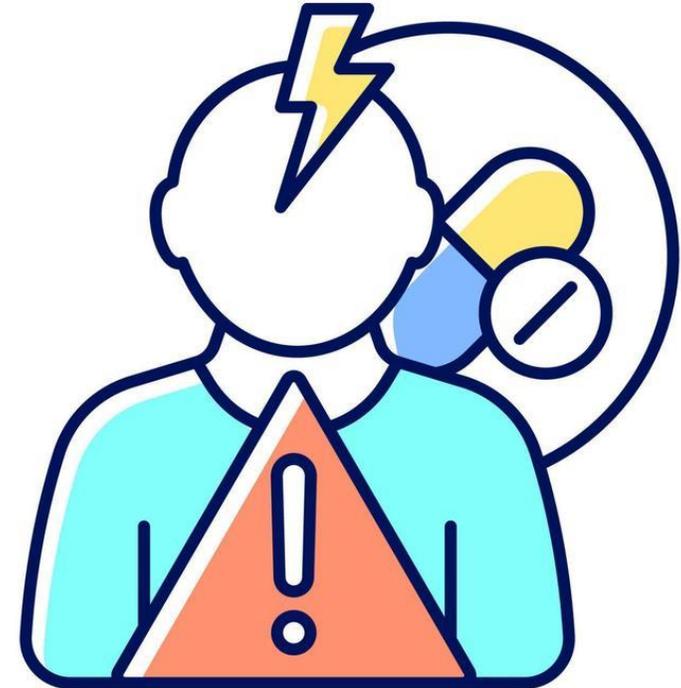
- El intestino delgado absorbe EPA y DHA, que son oxidados principalmente en el hígado, de manera similar a los ácidos grasos derivados de las fuentes dietéticas.
- T_{1/2} de eliminación es de 50-80 h aproximadamente.

USO TERAPEUTICO

- Aceite de pescado contienen ácidos grasos omega-3 se encuentran entre los suplementos nutricionales, herbales y vitamínicos OTC que con más frecuencia son adquiridos anualmente por los consumidores.
- Existen varios productos que contienen una combinación de EPA y DHA han aumentado el LDL-C en pacientes con hipertrigliceridemia severa.
- Mientras que los estudios con productos a base de EPA sola sugieren que puede ser que no incrementen la LDL-C

REACCIONES ADVERSAS

- Artralgias
- Náuseas
- Eructo De Pescado
- Dispepsia
- Aumento De LDL.



Monitorizar a los pacientes que toman anticoagulantes, ya que los ácidos grasos omega-3 pueden prolongar el tiempo de sangramiento.

INHIBIDORES DE PCSK9

MECANISMO DE ACCION

- La proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 es una proteasa que se une al receptor de LDL en la superficie de los hepatocitos y potencia la degradación lisosómica del receptor de LDL.
- Las mutaciones de pérdida están asociadas con la reducción de LDL y la disminución del riesgo de ASCVD.
- Las mutaciones que incrementan la expresión de PCSK9 aumentan los niveles de LDL y dan lugar a un riesgo mayor de episodios de ASCVD.

- Hay dos inhibidores de PCSK9, alirocumab y evolocumab, anticuerpos anti-PCSK9, que han sido aprobados por la FDA como terapia adicional a la dieta y terapia de tolerancia máxima a las estatinas.
- El evolocumab y el alirocumab son anticuerpos monoclonales completamente humanizados que se unen a PCSK9 libre, lo que interfiere con su unión al receptor de LDL, haciendo que el hígado elimine mayor cantidad de LDL

ADME

Administración > inyección subcutánea>cada 2 semanas o una vez al mes, según la dosis e indicaciones.

- Evolocumab se administra como inyección de 140 mg cada 2 semanas o de 420 mg una vez al mes.
- Para hoFH, el evolocumab (420 mg) se administra una vez al mes o cada 2 semanas, y el alirocumab (75 mg o 150 mg) se administra cada 2 semanas.

Inhiben la disponibilidad de PCSK9 durante 2-3 semanas posteriores a la administración.

CONTRAINDICADO

- Embarazo
- Lactancia

USOS TERAPEUTICOS

- Los efectos de los inhibidores de PCSK9 complementan a los de las estatinas>las estatinas impiden la producción de colesterol y estimulan la producción de receptores de LDL>los inhibidores de PCSK9 facilitan la disponibilidad de más receptores de LDL.
- Inhibidores de PCSK9 reducen el LDL-C, de forma dependiente de la dosis.
- La FDA no ha aprobado el uso de los inhibidores de PCSK9 para el tratamiento de las dislipidemias en los pacientes con intolerancia a estatinas sin ASCVD conocida

- Dado el alto costo del tratamiento con inhibidores de PCSK9, en comparación con el relativamente barato tratamiento con estatinas, se hace necesario realizar estudios de costo-efectividad.
- Por cuestión de rentabilidad, se recomienda el tratamiento con las dosis de estatina y ezetimiba mejor toleradas, previo al inicio del tratamiento con inhibidores de PCSK9.

REACCIONES ADVERSAS

- (<1%) riesgo de efectos neurocognitivos
- Se produce un ligero aumento en el riesgo de infecciones
- Incluyendo La Nasofaringitis
- Infecciones Del Tracto Urinario
- Infecciones Respiratorias Superiores.
- El efecto adverso más frecuente es la reacción en el sitio de la inyección



REACCIONES ADVERSAS

- (<1%) riesgo de efectos neurocognitivos
- Se produce un ligero aumento en el riesgo de infecciones
- Incluyendo La Nasofaringitis
- Infecciones Del Tracto Urinario
- Infecciones Respiratorias Superiores.
- El efecto adverso más frecuente es la reacción en el sitio de la inyección



Secuestradores de los ácidos biliares.

Colestiramida, colestipol y colesevelam

Colestiramida, colestipol.

Mas antiguos

Mas seguros

No se absorben en el intestino

Uso en pacientes de 11-20 años

Mecanismo de acción.

Tienen cargas positivas altas

Se fusionan con los ácidos biliares de carga negativa

Inhibición del proceso de reabsorción de los ácidos biliares

- 1. Interrupción de este proceso**
- 2. Incrementa la síntesis del ácido biliar hepático**
- 3. Reduce el contenido de colesterol hepático**
- 4. Estimulación de los receptores de LDL**
- 5. Aumento en la eliminación de LDL y reducción de niveles LDL-C**
- 6. Compensación parcial de HMG-CoA reductasa**

Efectos sobre los niveles de lipoproteinas

Reduccion de LDL-C, depende de la dosis.

Colestiramida:

Dosis de 8-10 mg reducción de 12-18% de LDL-C

Dosis máxima de 24 mg, reducción de 25% de LDL-C, con efectos adversos

Colestipol:

Dosis de 10-15 mg reducción de 12-18% de LDL-C

Dosis máxima de 30 mg reducción de 25%, efectos adversos GI

Colesevelam: dosis máxima alcanza la reduccion de 18%

Preparaciones y usos.

Colestiramida 4g/dosis

Colestipol 5g/dosis

En polvo se mezcla con un líquido

Se toma como solución ó se mezclan con hielo triturado en una batidora.

Antes del desayuno y la cena

Comenzando con una cucharada o una bolsita dos veces al día

Incrementando la dosis después de varias semanas o en periodos largos (según la necesidad y tolerancia)

Efectos adversos e interacciones con otros medicamentos.

Constancia de la presentación del medicamento (polvo, tableta)

Distensión de abdomen

Dispepsia

Constipación

Colestiramida u colestipol interfieren en la absorcion de otros fármacos:

1. Tiazidas
2. Digoxina
3. Warfarina

Efectos adversos e interacciones con otros medicamentos.

Constancia de la presentación del medicamento (polvo, tableta)

Distensión de abdomen

Dispepsia

Constipación

Colestiramida u colestipol interfieren en la absorción de otros fármacos:

1. Tiazidas
2. Digoxina
3. Warfarina

Resinas que se fijan a ácidos biliares (secuestradores de ácido biliar)

Colestiramina
Colestipol
Colesevelam

- Probablemente los fármacos más seguros para reducir los lípidos (carecen de absorción sistemática)
- Recomendados para pacientes de 11-20 años de edad

- Efectos secundarios GI comunes: distensión abdominal, dispepsia, constipación
- Colestiramina y colestipol se unen e impiden la absorción de muchos fármacos; administrar todos los demás fármacos 1 h antes o 3-4 h después de una dosis de resina de ácido biliar
- La hipertrigliceridemia es una contraindicación para el uso de colestiramina y colestipol; ellos ↑ los niveles de triglicéridos

Niacida (ácido nicotínico)

Características.

1. Vitamina hidrosoluble
2. Funciona después de su conversión a NAD, aparece como una amida.
3. Administración por vía oral
4. Afecta los niveles de los lípidos

Mecanismo de acción

1. Tejido adiposo
2. Inhibe la lipólisis de triglicéridos mediante la HSL
3. Reduce el transporte de ácidos grasos y síntesis de triglicéridos
4. Efecto sobre los receptores acoplado a la proteína G (GPR109A) a su vez con Gi = inhibe la producción de AMP cíclico de los adipocitos

Mecanismo de acción

Hígado.

Reduce la síntesis de triglicéridos por la inhibición y esterificación de los ácidos grasos= degradación de Apo B

Esta reducción: disminuye la producción de VLDL (responsable de la disminución de los niveles de LDL)

Niacina fortalece la actividad de LPL= promueve la eliminación de quilomicrones y triglicéridos de VLDL

ADME

Absorbidas casi completamente

Concentración en plasma 30-60 min

T 1/2: 60 min requiere de 2 a 3 veces al día

Dosis bajas se absorbe en el hígado y en la orina conserva ácido nicotínico

Dosis altas se excreta una porción mayor del fármaco en forma de ácido nicotínico intacto

Efectos sobre los niveles de lipoproteína plasmática

Dosis de 2-6 g/día reduce los triglicéridos en un 35-50%, efecto máximo 4-7 días

Dosis de 4.5-6 g/día reducción de 25% en niveles de LDL-C, efecto máximo en 3-6 semanas

Uso terapéutico.

De hipertrigliceridemia y LDL-C alta

Formas:

1. **Cristalina**. Tabletas, disueltas rápidamente

- **50-500 mg** no requiere receta
- Puede **aumentar** la dosis escalonadamente **c/ 7 días hasta la dosis de 1.5-2 g**
- 2-4 semanas se deben medir niveles de transaminasas, albúmina sérica, glucosa en ayunas y ácido úrico
- En dosis estable se debe extraer sangre cada 3-6 meses para monitorear

2. **Liberación sostenida**. **Preparaciones** que continuamente **liberan durante 6-8 hrs después de la ingesta.**

- Dosis total diaria de 2 g, >2 g causa hepatotoxicidad

ER tratamiento de la dislipidemia con transcripción

Reacciones adversas.

1. Enrojecimiento

2. Dispepsia

3. Prurito en la cara y el tronco superior

4. Erupción cutánea

5. Acantosis nigricans

6. Piel seca

7. Náuseas

8. Vómito

9. Diarrea

10. Hepatotoxicidad: elevación de las transaminasas y la hiperglucemia



Ácido nicotínico

Niacina

- Afecta favorablemente todos los parámetros de los lípidos; el agente más eficaz para aumentar la HDL-C; también reduce los triglicéridos y baja la LDL-C
- *No debe administrarse a embarazadas*
- El enrojecimiento, prurito e indigestión limitan la conformidad del paciente
- Episodios raros de náuseas, vómitos y diarreas
- Hepatotoxicidad, manifiesta como ↑ transaminasas en suero
- Hiperglucemia y resistencia a insulina inducidas por la niacina; monitorizar glucosa en sangre semanalmente hasta alcanzar estabilidad, en pacientes con diabetes conocida o sospechada
- El uso concurrente de niacina y estatina puede ocasionar miopatía y está contraindicado
- Contraindicada en caso de antecedente de úlcera péptica
- La gota es una contraindicación relativa

Inhibidor de la síntesis de apolipoproteína B-100

Mipomersen

Mecanismo de acción.

Primer inhibido oligonucleotido antisentido de la síntesis de Apo B-100

1. Se une al mRNA de apo B-100
2. Degradación o alteración del mRNA de apo B-100
3. Reduce la expresión de la proteína apo B-100

ADME

Dosis recomendada 1 mL de una solución de 200mg/mL

Inyectada subcutáneamente una vez a la semana

Metabolizado por las endonucleasas para formar oligonucleótidos cortos, quedan disponibles para ser metabolizados nuevamente por las exonucleasas

T_{1/2}: es de 1-2 meses

Reducción máxima de LDL se produce después de 6 meses de tratamiento

Contraindicado en pacientes que padecen enfermedad hepática

Uso terapéutico

La FDA: suplemento para reducción de los lípidos y la dieta en pacientes con hoFh

Reacciones adversas e interacciones medicamentosas

En el sitio de inyección:

Eritema

Dolor

Escozor

Hematoma

Otras:

Gripe

Fatiga

Cefalea

Inhibidor de la síntesis de apo B-100 (oligonucleótido antisentido)

Mipomersen

- Usado como suplemento de los agentes reductores de lípidos y de la dieta en pacientes con hoFH
- Las reacciones adversas frecuentes incluyen reacciones en sitio de inyección, síntomas parecidos a la gripe, cefalea y elevación de las enzimas hepáticas
- Se usa en conformidad con la estrategia de la FDA para la evaluación y mitigación del riesgo

DERIVADOS DE ÁCIDO FÍBRICO

- El **clofibrato** es un derivado de ácido fíbrico halogenado.
- El **gemfibrozilo** es un ácido no halogenado que se diferencia de los fibratos halogenados.



Mecanismo de acción

Los fibratos se unen a PPAR α y reducen los triglicéridos a través de la estimulación mediada por PPAR α de la oxidación de los ácidos grasos, el incremento de la síntesis de LPL y la disminución de la expresión de la apo C-III.

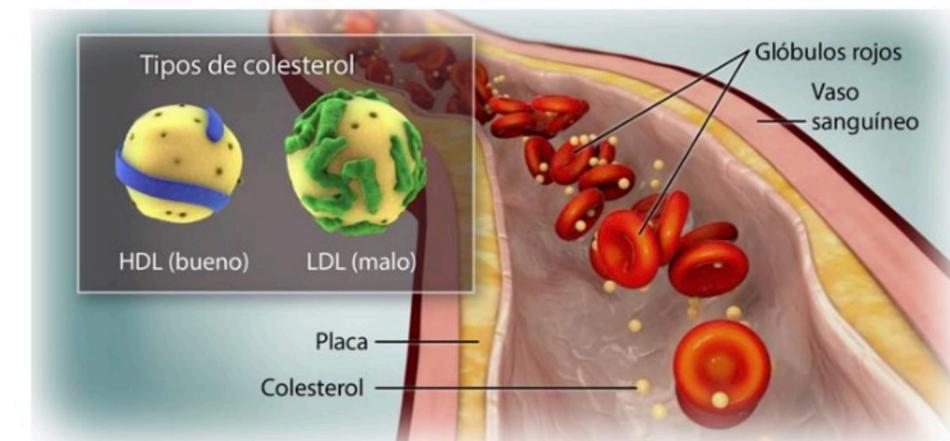
ADME

Los fibratos se absorben rápida y eficientemente (>90%) cuando se administran con las comidas.

Cuando se toman con el estómago vacío, la eficiencia es menor

EFFECTOS SOBRE LOS NIVELES DE LIPOPROTEÍNAS

- dependiendo del perfil inicial de las lipoproteínas.
- la presencia o ausencia de hiperlipoproteinemia genética.
- la influencia ambiental asociada.
- el fibrato específico utilizado.



USO TERAPÉUTICO

Gemfibrozilo:

se administra generalmente como una dosis de 600 mg dos veces al día, tomada 30 min antes del desayuno y de la cena.

El **fenofibrato** se puede adquirir en tabletas de 48 y 145 mg o en cápsulas de 67, 134 y 200 mg.

La sal de colina del ácido fenofíbrico se presenta en cápsulas de 135 y 45 mg

Las dosis equivalentes de formulaciones de fenofibrato son 135 mg de sal de colina, tabletas de 145 mg y cápsulas de 200 mg.

REACCIONES ADVERSAS E INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS.

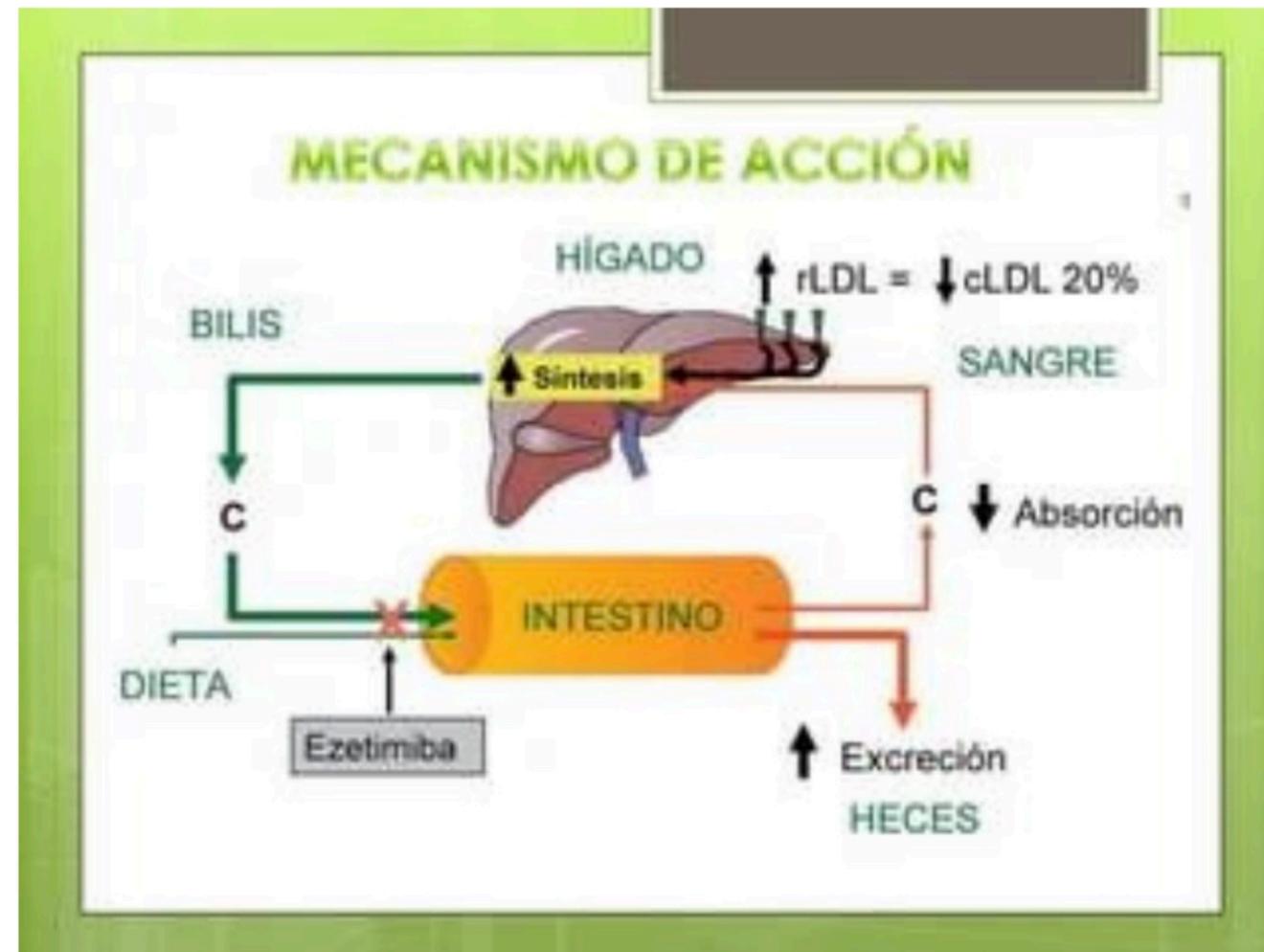
Las reacciones GI adversas se presentan en un 5% de los pacientes.

Reacciones poco frecuentes:

- El salpullido
- urticaria
- pérdida del cabello
- Mialgia
- fatiga
- cefalea
- impotencia y anemia.

INHIBIDOR DE LA ABSORCIÓN DE COLESTEROL

Ezetimiba es el primer compuesto aprobado para disminuir los niveles de colesterol total y LDL-C.



ADME

- Es glucuronidado en el epitelio intestinal y absorbido,



- Pasa a la recirculación enterohepática.



- 70% es eliminado en las heces



- 10% en la orina

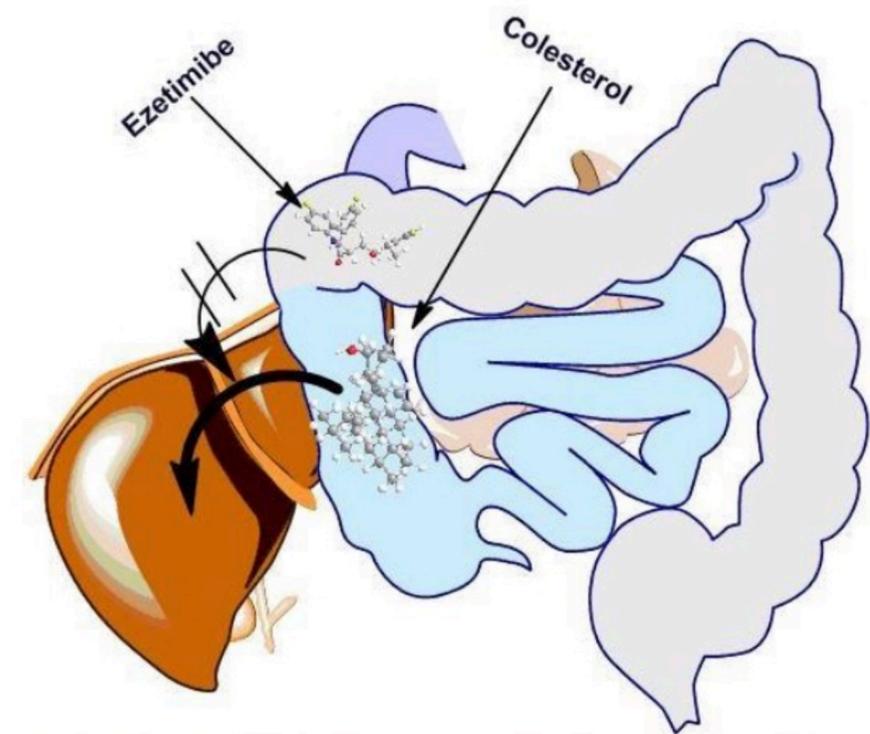
USO TERAPÉUTICO

Disponible en tabletas de 10 mg.

Puede tomarse en combinación con otros fármacos hipolipemiantes, excepto con los secuestradores del ácido biliar.

pacientes con niveles altos de LDL-C.

Una tableta de combinación que contiene ezetimiba (10 mg) y varias dosis de simvastatina (10, 20, 40 y 80 mg).



Ezetimibe inhibe la absorción del colesterol de la dieta desde el intestino delgado hacia el hígado

REACCIONES ADVERSAS E INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

No se han observado reacciones adversas específicas, a no ser las reacciones alérgicas raras.

Contraindicado en:

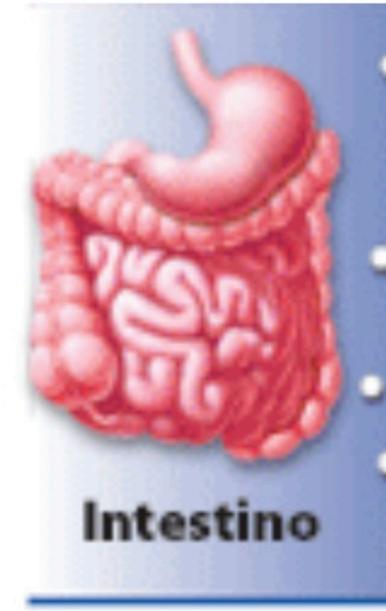
Mujeres gestantes y lactantes



ÉSTERES ETÍLICOS DEL ÁCIDO GRASO OMEGA-3 MECANISMO DE ACCIÓN

Mecanismo de acción

Los ácidos grasos omega-3, comúnmente conocidos como ésteres etílicos EPA y DHA, reducen los triglicéridos de VLDL.



ADME

El intestino delgado absorbe EPA y DHA, son oxidados principalmente en el hígado.

USOS TERAPÉUTICOS

suplementos nutricionales y vitamínicos OTC.

Enfermedades cardiacas.

Niveles altos de triglicéridos.



Contraindicaciones:

Triglicéridos de 500 mg/dL o superiores

Pacientes con niveles de 1 000 mg/ dL o mayores, quienes están expuestos a un riesgo mayor de pancreatitis.