



UNIVERSIDAD DEL SURESTE. LICENCIATURA EN MEDICINA HUMANA. CAMPUS COMITAN DE DOMINGUEZ.

TERAPIA MEDICAMENTOSA CON Y SIN ESTATINAS.

Asignatura: Farmacología.

Catedrático: Dr. Luis Enrique Guillen Reyes.

Semestre: 3er Semestre Grupo "D" Unidad 4.

Integrantes:

- Hernández Gómez Liliana
- Toledo Alfaro Lupita Melaine.
- Ugarte Venegas Corazón de Jesús
- Oropeza López Paul María.

Comitán de Domínguez, Chiapas a; Lunes 4 de Diciembre 2023.

La guía **ACC/AHA** (Collage of Cardiology/American Heart Association)de 2014 recomienda el uso de **dosis fijas de estatina** para pacientes en riesgo, en lugar de la titulación para alcanzar metas específicos de las lipoproteínas

TABLA 33-4 ■ Factores de riesgo de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica

Edad

Hombre >45 años o mujer >55 años

Antecedentes familiares de CHD^a prematura

Pariente de primer grado (varón <55 años de edad o mujer <65 años de edad al presentarse el primer episodio clínico de CHD)

Condición de fumador actual

Definido como fumador en los 30 días precedentes

Hipertensión

Presión sistólica ≥ 140 , presión diastólica ≥ 90 , o uso de fármacos antihipertensivos, independientemente del estado de la presión sanguínea

HDL-C baja

<40 mg/dL (<50 mg/dL considerado "bajo" para las mujeres)

Obesidad

Índice de masa corporal $>25 \text{ kg/m}^2$ y circunferencia de la cintura $>102 \text{ cm}$ (hombres) o $>88 \text{ cm}$ (mujeres)

Diabetes mellitus tipo 2^b

Pxs con **antecedentes clínicos conocidos de ASCVD** (Enfermedad cardiovascular aterosclerótica) y a los que presentan **LDL-C** elevada mayor o igual a **190 mg/dL** **se les debe ofrecer estatinas.**

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 a aquellos pacientes que tengan más probabilidad de beneficiarse con el tratamiento.

Recordemos que: PCE (Ecuación de cohorte agrupada) estima el riesgo individual a 10 años, de un paciente, de desarrollar ASCVD con base en la edad, género, colesterol total, HDL-C, raza, presión sanguínea sistólica, condición de fumador y antecedentes de diabetes e hipertensión.)

La terapia con estatina de intensidad apropiada, basada en la evidencia, constituye el sello de garantía de la terapia medicamentosa para las dislipidemias.

- Son **inhibidores competitivos de la HMG-CoA reductasa**
- Cataliza un paso temprano y limitante del proceso de biosíntesis del colesterol.
- Altas dosis de las estatinas más potentes = reducir los niveles de triglicéridos provocados por niveles elevados de la VLDL

MECANISMO DE ACCION

- Efecto principal “reducción de los niveles de LDL”
- A través de una región similar al **ácido mevalónico** que **inhibe de forma competitiva la HMG-CoA reductasa CoA a mevalonato.**
- Inhiben un paso temprano y limitante de la biosíntesis del colesterol.
- Afectan los niveles de colesterol en sangre, **al inhibir la síntesis del colesterol hepático** = incremento en la expresión del gen del receptor de LDL.
- Eliminación de precursores de LDL (VLDL y IDL) y disminuir la producción de VLDL hepática.

ADME

- VO absorción intestinal variable (30–85%).
- Todas, (excepto **la Simvastatina y Lovastatina**), son adm **en forma de ácido β -hidroxilo**, que es la forma que inhibe la reductasa HMG-CoA.
- La **Simvastatina y Lovastatina** son adm como lactonas inactivas que han de ser transformadas en el hígado en sus respectivos ácidos β -hidroxilo.
- Extensa captación hepática de primer paso de todas las estatinas **(transportador de aniones orgánicos OATP1B1)**.
- **Atorvastatina y la Rosuvastatina** vidas medias más prolongadas y se pueden tomar a otras horas del día para optimizar la adherencia.

- Biodisponibilidad sistémica de las estatinas y sus metabolitos hepáticos varían entre 5 y 30% de las dosis administradas.
- Los metabolitos, (excepto **la fluvastatina y la pravastatina**), tienen cierta **actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa**
- En plasma, más de 95% de las estatinas y sus metabolitos **están unidos a proteínas**, (pravastatina y sus metabolitos, que están unidos sólo en un 50%).
- Concentraciones plasmáticas máximas de estatinas se alcanzan en 1-4 h.
- La $t_{1/2}$ de los compuestos originales es de 1-4 h.

- Atorvastatina y Rosuvastatina, vidas medias de aproximadamente 20 h. (contribuir a su mayor eficacia para reducir el colesterol)
- Simvastatina, $t_{1/2}$ de aprox 12 h.
- El hígado biotransforma todas las estatinas.
- >70% de los metabolitos son **excretados por el hígado**, con **eliminación heces**

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

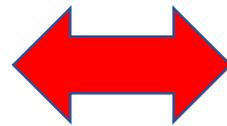
LDL <70 es el objetivo óptimo para px con CDH (Enfermedad coronaria del corazón) o con equivalentes en riesgo

EFFECTOS DE LAS ESTATINAS SOBRE LOS NIVELES DE LDL-C

La relación dosis respuesta para todas las estatinas pone en manifiesto que la eficacia de la disminución de la DLC-C constituye un logaritmo lineal la DLC-C SE REDUCE APROXIMADAMENTE 6 % con valor base con cada duplicación de la dosis.

- Se alcanzan en un periodo máximo de 7-10 días.

Las estatinas son efectivas con en casi todo los pacientes con niveles de LDL-C altos.



Con excepción de los pacientes con ho FH, los cuales presentan respuestas muy atenuadas a las dosis usuales de las estatinas .



EFECTOS ADVERSOS E INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS *HEPATOTOXICIDAD*

- Es rara e impredecible con una tasa de casi un caso por cada millón de personas- años de uso.



La guía ACC /AHA recomienda medir la ALT en el valor base, antes de iniciar la administración de estatinas.

MIOPIA

- Constituye el principal efecto adverso asociado al usos de las estatinas.

Se refiere a un amplio espectro:

- dolencias MUSCULARES LIGEROS DEBILIDAD O MIALGIA hasta la RABDOMIOLISIS que amenaza la vida.

El **gemfibrozilo** con mayor frecuencia se asocia con la miopía inducida por estatina,



El riesgo de que produzcan efectos musculares adversos aumenta en proporción con la dosis de estatina y concentraciones en el plasma

Los factores que inhiben al catabolismo de las nistatinas están asociados con el incremento del riesgo de miopía.

1. *Edad*
2. *Enfermedad renal*
3. *Periodos perioperatorios.*
4. *Problemas de hipertiroidismo tratado*

OTRAS CONSIDERACIONES



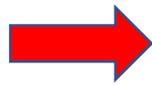
- La elección de las *estatinas* deben hacerse de forma específica para cada paciente y con base en factores tales como costo, interacción medicamentosa y posibles efectos adversos e intensidad deseada.
- La *rovustatina* y la *provastatina* pueden tolerarse mejor que otras estatinas y su empleo debe considerarse en pacientes con antecedentes de mialgias causadas por otras estatinas.
- La dosis diaria de simvastatina no debe excederse 20 mg en pacientes que toman amlodipino o anidaron. Según la FDA 2012 no debe usarse la simvastatina en combinación con ciclosporina inhibidores de la proteasa HIV. ERITROMICINA O GEMFIBROZILO.
- Las *ESTATINAS* en dosis altas pueden incrementar el riesgo de diabetes

SECUESTRADORES DE ACIDO BILIAR

la colestiramina y el colestipol secuestradores de acido biliar, están entre los fármacos hipolipidimedicos mas antiguos y probablemente sean, los mas seguros ya que no se absorben en los intestinos.

❑ Mecanismo de acción

Tienen cargas positivas altas y se fusionan con los ácidos biliares de carga negativa, debido a su gran tamaño las resinas no son absorbidas y los ácidos biliares adheridos se excretan en las heces.



Como resultado de este se reduce el contenido de colesterol hepático, estimulándose la producción de receptores de LDL, efecto similar al de las estatinas.



- **PREPARACION Y USO:**

- La colestiramina (4g/dosis) y el colestipol (5g/dosis) en polvo se mezcla agua o jugo.
- Se recomienda tomar antes del desayuno o cena comenzando 1 cucharada o una bolsita dos veces al día incrementando dosis después d varias semanas.

- **EFFECTOS ADVERSOS E INTERACCIONES CON OTRO MEDICAMENTOS:**

- Las resinas son seguras, ya que no son absorbidas por el sistema y como se administran en forma de sales de cloruro raras veces se reportan casos de acidosis hiperclorémica.
- La colestiramina y el colestipol esta contraindicados en casos de pacientes con hipertrigliceridemia ya que estas resinas aumentan los niveles de ticliceridos.



EFECTOS TERAPEUTICOS

❖ Reducción de triglicéridos por estatinas.

Los niveles de triglicéridos superiores a 250 mg/dL se reducen sustancialmente con las estatinas.

❖ Efectos de las estatinas sobre los niveles de HDL-C

Pxs con niveles elevados de LDL-C y niveles de HDL-C apropiados para el género (40-50 mg/dL para varones, 50-60 mg/ dL para mujeres), incremento en la **HDL-C de 5-10%**, independientemente de la dosis o el tipo de estatina empleada.

Pxs con niveles reducidos de HDL-C pueden tener efectos divergentes sobre los niveles de HDL-C.

Ésteres etílicos del ácido graso omega-3

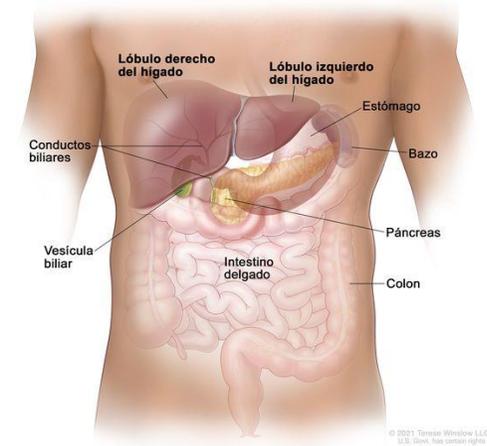
Conocidos como ésteres etílicos EPA y DHA

Mecanismo de acción: Reducen los triglicéridos de VLDL y se utilizan como suplementos de la dieta para tratar pacientes adultos con hipertrigliceridemia grave

Dosis oral diaria recomendada : pacientes con hipertrigliceridemia grave es de de 3-4 g/d administrados con alimentos

ADME

El intestino delgado absorbe EPA y DHA, que son oxidados principalmente en el hígado
La t_{1/2} de eliminación es de 50-80 h aproximadamente



Uso terapéutico

- Para individuos con enfermedades cardíacas o con niveles altos de triglicéridos.
- Las mezclas 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 significativamente, pero que sí reduzcan los triglicéridos
- Productos de prescripción con omega-3 tienen indicaciones de la FDA relativas a niveles de triglicéridos de 500 mg/dL o superiores, muchas organizaciones profesionales abogan por limitar dichos productos a pacientes con niveles de 1 000 mg/ dL o mayores, quienes están expuestos a un riesgo mayor de pancreatitis

Reacciones adversas e interacciones medicamentosas

- Artralgias
- Náuseas
- Eructo de pescado
- Dispepsia
- Aumento de LDL.

Inhibidores de PCSK9

Mecanismo de acción

- 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, dando como resultado una mayor concentración de LDL en plasma
- Las mutaciones de pérdida de función de PCSK9 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**

- ❑ 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 de la circulación y que disminuyan los niveles de LDL

ADME

- ❑ **Administración:** inyección subcutánea, ya sea cada 2 semanas o una vez al mes, según la dosis.
 - ❑ **El evolocumab:** 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
 - ❑ **Alirocumab:** (75 mg o 150 mg) se administra cada 2 semanas.
-
- ❖ Los niveles de LDL-C en plasma se pueden medir cada 4-8 semanas, después del inicio de la terapia o de los cambios de dosis.
 - ❖ Estos medicamentos inhiben la disponibilidad de PCSK9 durante 2-3 semanas posteriores a la administración (el tiempo promedio de la eliminación es 11-20 días), después de lo cual los niveles de LDL comienzan a subir.

Usos terapéuticos

- Los inhibidores de PCSK9 reducen el LDL-C, de forma dependiente de la dosis, hasta en un 70%, al usarse como monoterapia, o hasta un 60% en pacientes que ya están recibiendo terapia con estatinas.
- 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
- Pacientes con ASCVD conocida y LDL >70, a pesar del tratamiento con estatinas de intensidad moderada a alta, la adición de evolocumab redujo aún más el riesgo de los episodios de ASCVD, pero no de la muerte.

Reacciones adversas e interacciones medicamentosas

- Se ha identificado un pequeño (<1%) riesgo de efectos neurocognitivos en pacientes tratados con inhibidores de PCSK9, en comparación con el placebo.
- No incrementan sustancialmente el riesgo de miopatías, al ser utilizados como monoterapia o en combinación con las estatinas.
- Ligero aumento en el riesgo de infecciones, nasofaringitis, infecciones del tracto urinario o infecciones respiratorias superiores

Inhibidor de la transferencia de triglicéridos microsomales

Lomitapida

Mecanismo de acción: El mesilato de lomitapida es la primera droga que actúa inhibiendo la MTP, que es esencial para la formación de VLDL.

ADME: Se administra con agua y sin alimentos (o al menos 2 h después de la cena), porque la administración con comida puede aumentar el riesgo de reacciones GI adversas.

Es metabolizada por CYP3A4 y está contraindicada con los inhibidores de CYP3A4.

Usos terapéuticos

- Reduce LDL-C, colesterol total, apo B y lipoproteínas sin HDL-C, en pacientes con hoFH
- Reduce la LDL hasta en un 50% y debe usarse en combinación con la terapia de estatina de mayor tolerancia.

La dosis oral inicial recomendada (5 mg/d) es titulada ascendentemente cada 4 semanas, hasta alcanzar la dosis máxima de 60 mg diarios

Reacciones adversas e interacciones medicamentosas

- Diarrea significativa
- Vómito
- Dolor abdominal en la mayoría de los pacientes.

□ preocupaciones con la hepatotoxicidad y la esteatosis del hígado

- En ensayos clínicos, un tercio de los pacientes experimentó aumento de ALT o AST de más de tres veces por encima del límite superior normal.
- La lomitapida también aumenta la grasa hepática, con o sin incremento concomitante en las transaminasas.
- Embriotóxica

Inhibidor de la síntesis de apolipoproteína B-100

Mipomersen

Mecanismo de acción: Se une al mRNA de apo B-100 en una secuencia específica, lo que da lugar a la degradación o alteración del mRNA de apo B-100 y, por tanto, reduce la expresión de la proteína apo B-100.

ADME:

- Dosis recomendada es de 1 mL de una solución de 200 mg/ mL, inyectada subcutáneamente una vez a la semana.
- Metabolizado por las endonucleasas en los tejidos para formar oligonucleótidos cortos que quedan disponibles para ser metabolizados nuevamente por las exonucleasas.
- La t_{1/2} es 1-2 meses.
- La reducción máxima de LDL se produce después de 6 meses de tratamiento. Está contraindicado en individuos que padecen enfermedad hepática.

Uso terapéutico

- Suplemento de las medicaciones reductoras de los lípidos y la dieta en pacientes con hoFH.
- Con este tratamiento, los niveles de LDL se reducen de 30-50%, aunque las tasas de discontinuación con este fármaco resultaron altas en los ensayos clínicos

Reacciones adversas e interacciones medicamentosas

- Las reacciones en el sitio de la inyección son frecuentes (80%) e incluyen eritema, dolor, escozor y hematoma
- Otras reacciones adversas frecuentes son síntomas parecidos a la gripe (30%), fatiga y cefalea (15%)
- Ensayos clínicos se observaron aumentos en las enzimas hepáticas de más de tres veces por encima del límite superior normal, en un 10-15% de los pacientes

FUENTE BIBLIOGRAFICA:

Goodman & Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 13° edición.

