



FARMACOLOGÍA DE LAS DISLIPIDEMIAS

INTRODUCCION

- Los **triglicéridos** y el **colesterol** son **componentes esenciales del organismo**.
- Para su transporte en sangre han de ser “envasados” en forma de complejos macromoleculares denominadas **lipoproteínas**:

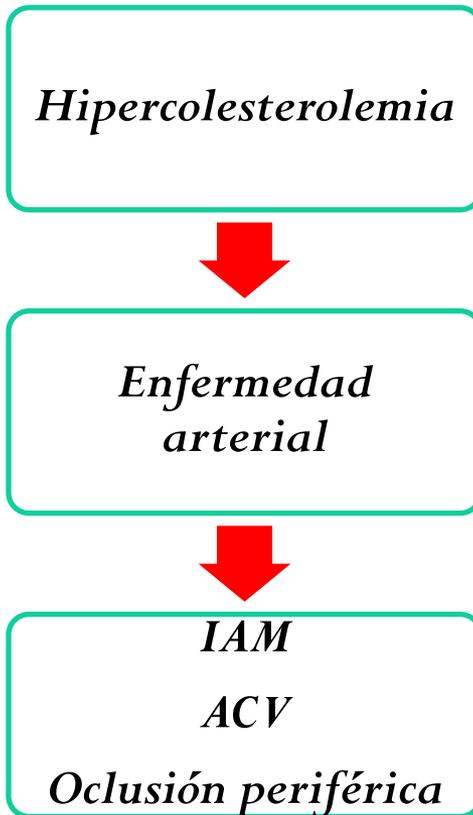
Pequeñas cantidades de éstos lípidos son rodeados por una capa de fosfolípidos en la cual también se depositan proteínas (apoproteínas).

- **Dislipidemias:** Cualquier alteración metabolismo de los lípidos, lo que se traduce clínicamente →→ Alteración de las concentraciones de lípidos y lipoproteínas en la sangre.

Las cifras de COL sérico y de ciertas lipoproteínas →→ Factor predictivo de la morbimortalidad por enfermedad cardiovascular (ECV).

- Las concentraciones elevadas de lipoproteínas ricas en COL contribuyen al desarrollo de la enfermedad arterial.

El COL es responsable del 60% de las enfermedades de corazón y del 40% de los infartos cerebrales.



- Responsables de 1/3 de las muertes en los países industrializados. EEUU → → 500.000 muertes/año y más de 5×10^6 tienen síntomas en algún momento. Costos directos e indirectos de la enfermedad > 60 mil millones de \$/año.

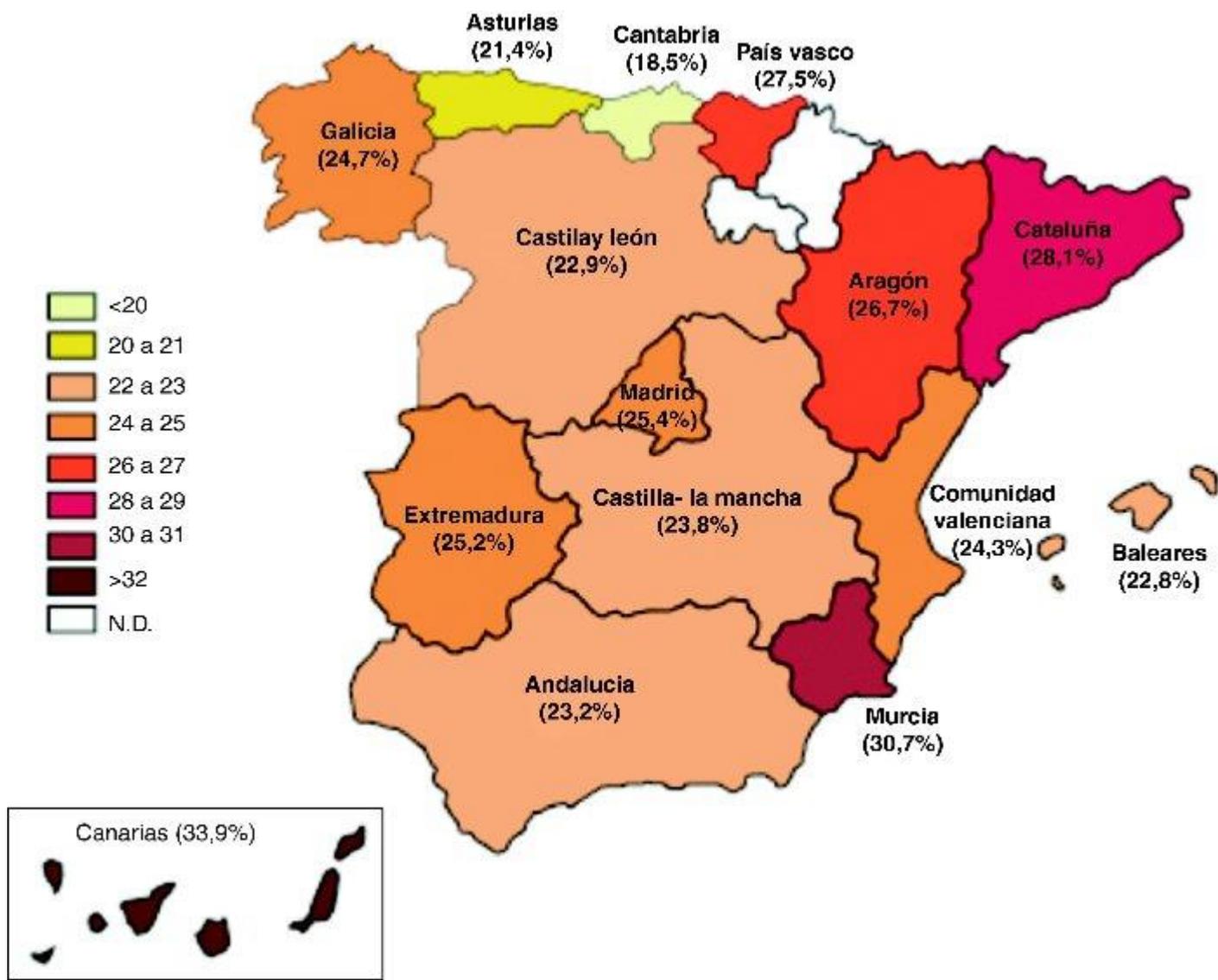
- Según estudio **HISPALIPID (2006)**, la **prevalencia** de la HCL en **España es del 24.3 %**

- Colesterol de españoles: → →

50-60 % > 200 mg/dl
20-25% > 250 mg/dl

- $\frac{1}{4}$ de las consultas en atención primaria están relacionadas con el colesterol
- El 75 % de los afectados se encuentra diagnosticado y tratado, pero solo el 20% alcanza los objetivos de prevención impuestos por Atención Primaria.

- El 87% de los dislipémicos tienen otros factores de riesgo cardiovascular (HTA, sedentarismo, obesidad, diabetes, tabaquismo y antecedentes de enfermedad coronaria en familiares inmediatos).
- 37% de los pacientes dislipémicos presentan alguna enfermedad cardiovascular asociada
- Solo el 33% de los pacientes esta bien controlado y en los de alto riesgo solo el 15%.

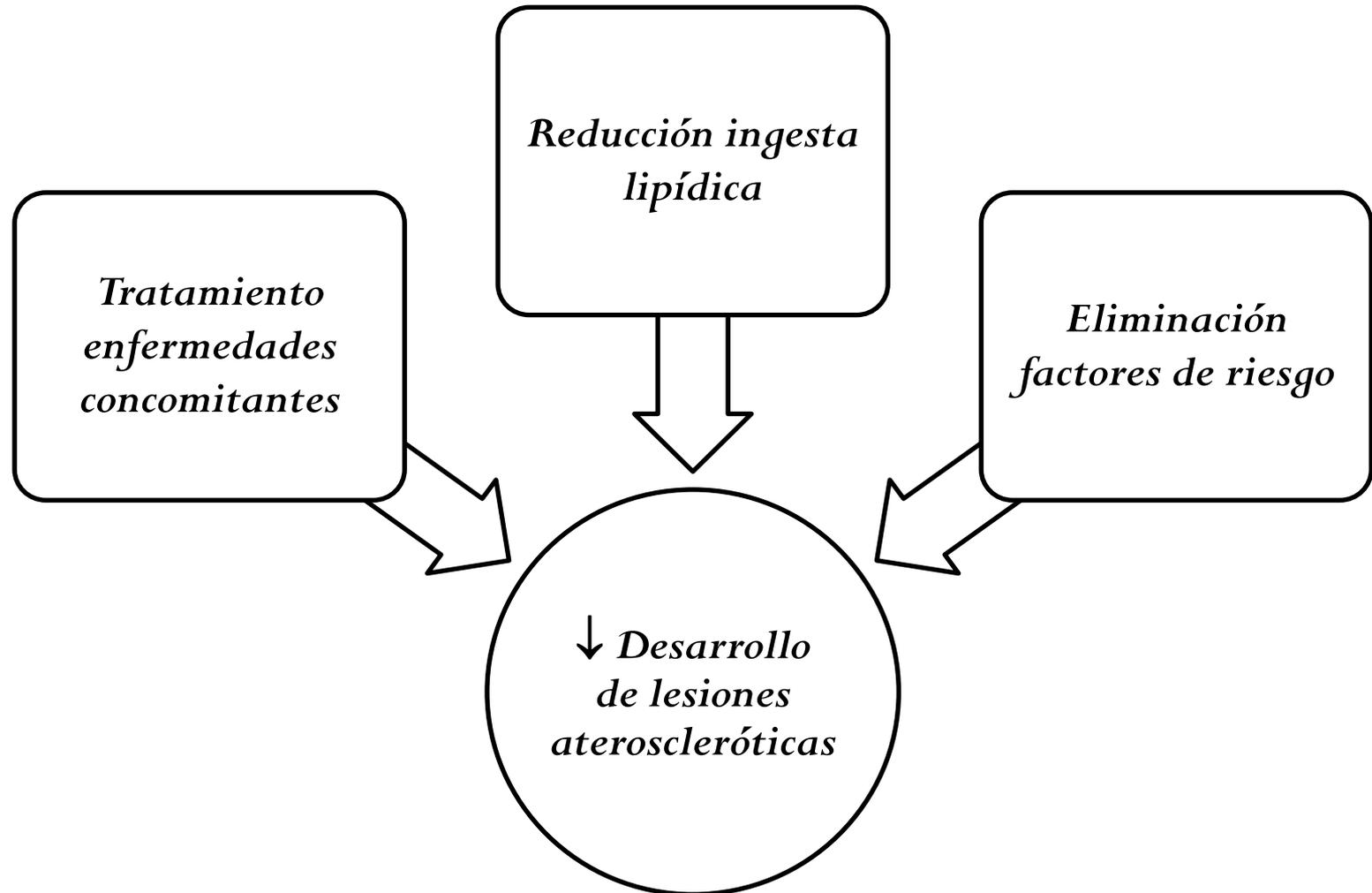


- Si, según estudio **HISPALIPID**, la **prevalencia** de la HCL en **España** es del **24.3%**, **en Canarias está casi 10 puntos por encima de la media nacional (33.9 %)**.
- Un **35%** de los **escolares** tienen valores **CT > 170 mg/dl** y alrededor del **10%** cifras de **CT > 200mg/dl**.

- Toda terapia que mejore el nivel sérico de las lipoproteínas y que reduzca el riesgo de enfermedad arterial:

Salvará vidas y disminuirá el alto coste económico de las enfermedades cardio y cerebro vasculares.

- La eficacia del tratamiento reductor de lípidos será óptimo cuando paralelamente se actúe sobre:



EL TRANSPORTE DE LIPOPROTEÍNAS EN LA SANGRE

- Los lípidos (TG, FL, COL) son principios inmediatos que el organismo emplea como:

Almacén de energía

Componentes estructurales de las membranas celulares

Materia prima para la elaboración de compuestos importantes (*ácidos biliares, hormonas esteroideas y moléculas transmisoras de señales intercelulares (PG y leucotrienos).*)

- Los lípidos son transportados en el plasma como lipoproteínas

COMPOSICIÓN LIPOPROTEÍNAS

Cubierta hidrofílica de sustancias polares: FL y COL libre.



Núcleo central de lípidos hidrofóbicos: TG y ésteres COL.



Apoproteínas

FUNCIONES DE LAS APOPROTEÍNAS

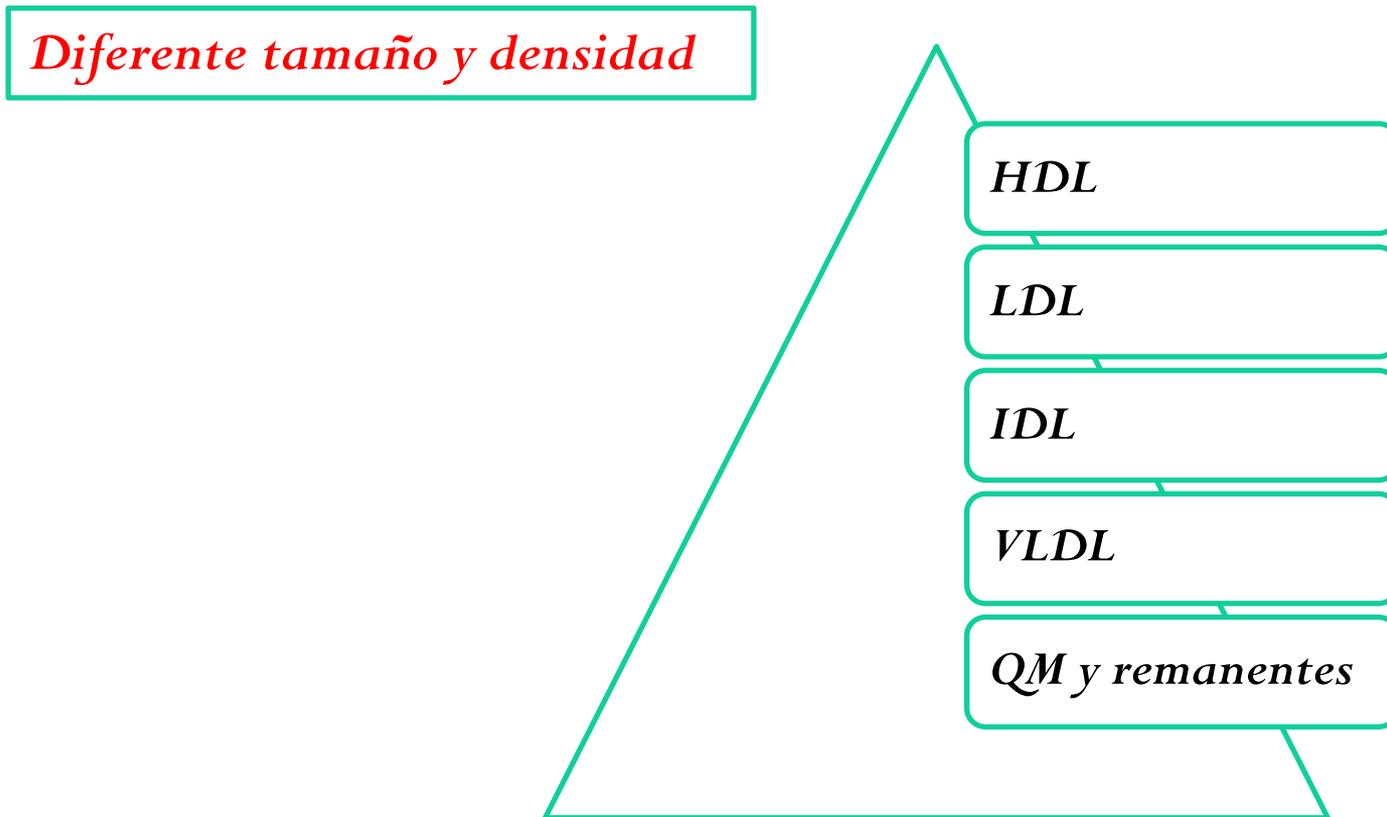
Estabilidad estructural

Ligandos para receptores celulares

Cofactores para enzimas implicadas en el metabolismo de las lipoproteínas

TIPOS DE LIPOPROTEÍNAS

- Existen **5 clases de lipoproteínas** que se diferencian en la proporción relativa de los lípidos que componen el núcleo y en el tipo de apoproteína.



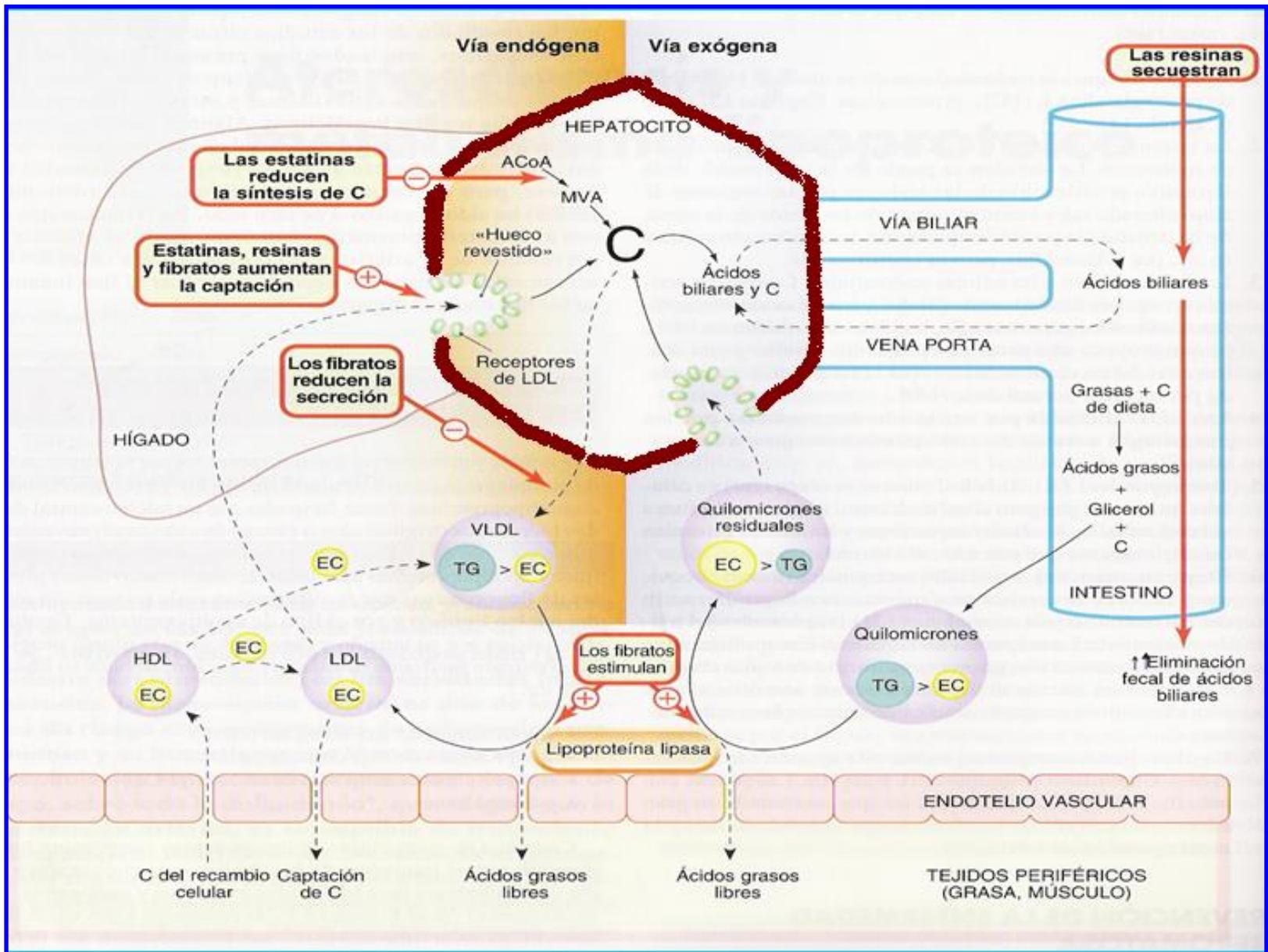
- Cada una de las lipoproteínas posee un papel específico en el transporte de los lípidos a través de la circulación.
- Existen 2 vías diferentes de transporte para los lípidos.

Exógena → → Posprandial

Endógena → → Ayuno

VÍA EXÓGENA

- Por la **dieta** incorporamos **TG** y **COL** que son **absorbidos** hacia las células intestinales **como AGL y COL libre**.
- En las células de **la mucosa del intestino**, los **AGL** y el **COL** son **reesterificados** e incorporados a la sangre en el centro de unas partículas: **quilomicrones**.
- La cubierta de superficie de éstas partículas está cubierta de fosfolípidos, colesterol libre y apolipoproteínas.



Destino del colesterol en la célula hepática

Almacenarse

Oxidarse a ácidos biliares

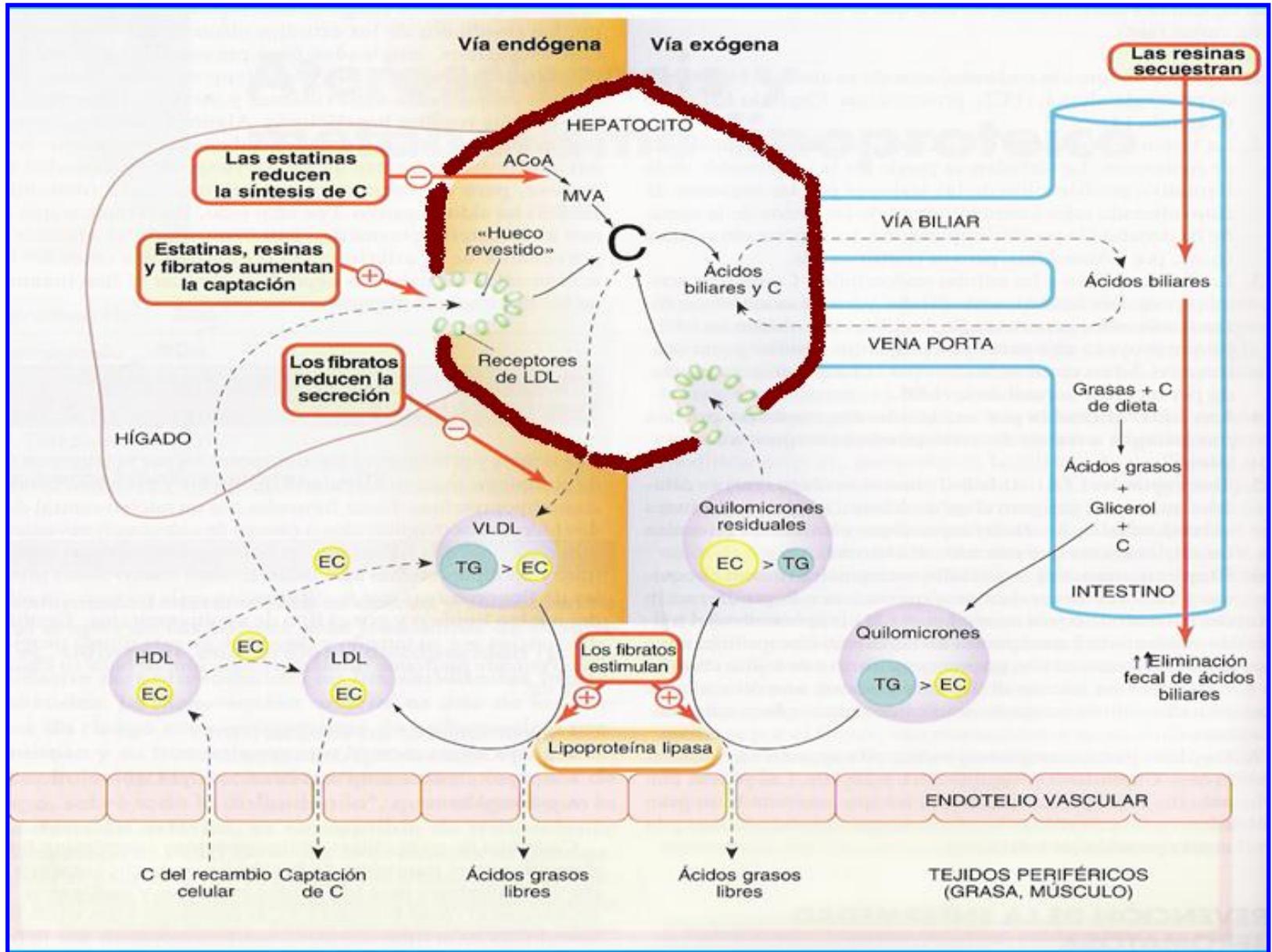
Secretarse inalterado por la bilis

Liberarse en forma de VLDL

→ → Entrando a formar parte de la vía endógena

VÍA ENDÓGENA

→ → El **COL** (captado del plasma o de síntesis ex novo) y los **TG** sintetizados ex novo se secretan y son transportados como **VLDL**.



LCAT

PTCE

La habilidad para regular el número de receptores de LDL mediante dieta y fármacos constituye la base de casi todas las técnicas para disminuir las concentraciones de estas lipoproteínas

LIPOPROTEÍNAS (RESÚMEN)



QM

Transportador de energía de los TG de la dieta hasta el músculo estriado y el tejido adiposo /// Fuente de COL y vitaminas liposolubles procedentes de la dieta al hígado.



VLDL

Transportador de energía derivada de cualquier fuente que contenga calorías al músculo estriado y adiposo /// Precursor de las LDL.



LDL

Transportadores de COL hacia todas las células que lo necesitan.



HDL

Transportadores inversos de COL o lipoproteínas recolectoras, porque recogen el COL para ser transferido hasta el hígado.

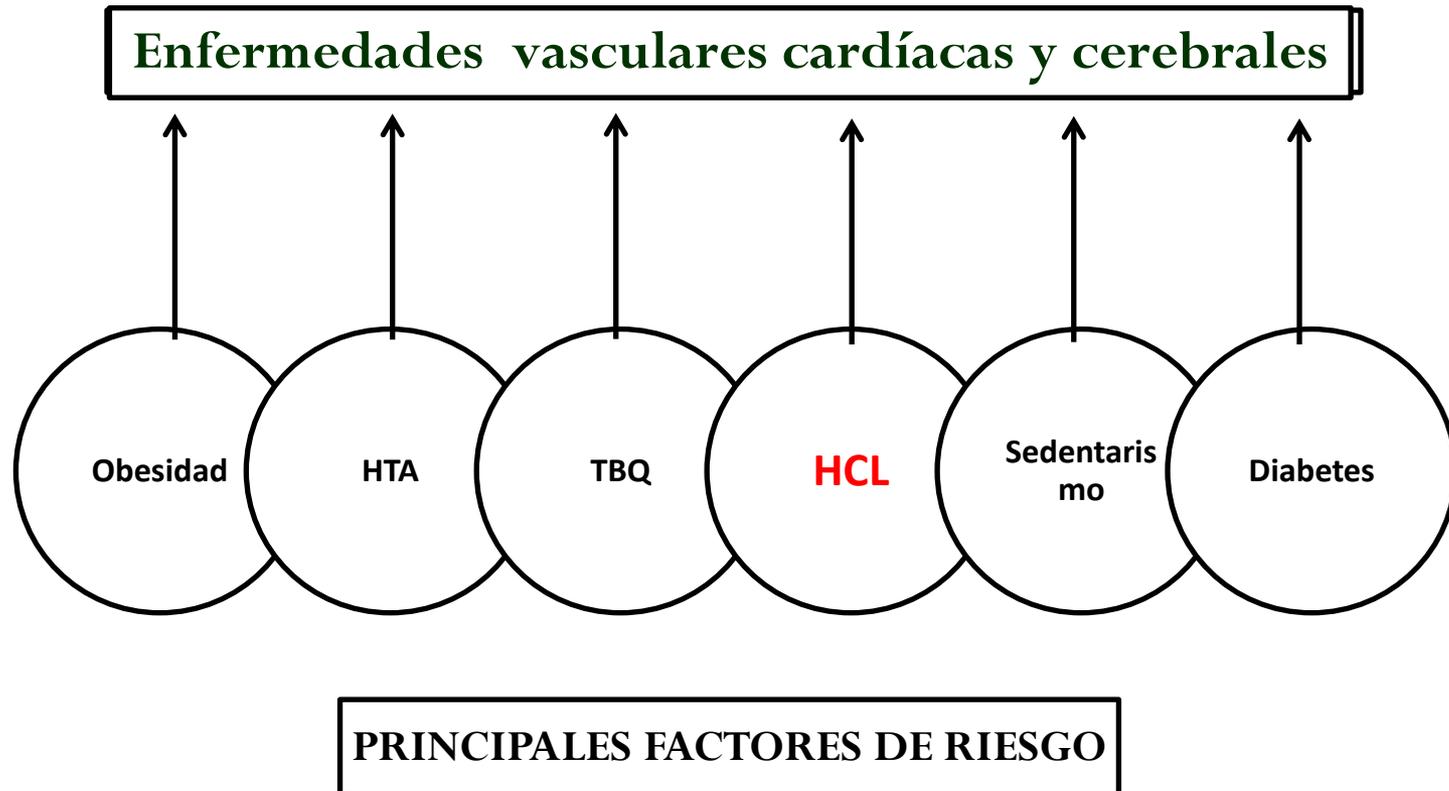
IMPORTANCIA DE LAS HIPERLIPOPROTEINEMIAS

- Las hiperlipoproteinemias son alteraciones del metabolismo lipídico que cursan con un aumento de los niveles plasmáticos de COL, TG o ambos.
- Afectan a más del 10% de la población de los países occidentales y se producen por:

↑ Síntesis de las lipoproteínas

↓ Degradación de las lipoproteínas

Suponen un importante problema sanitario, ya que constituyen factores de riesgo para el desarrollo de ciertas patologías.



PATOLOGÍAS RELACIONADAS CON LAS HIPERLIPOPROTEINEMIAS

Aterosclerosis

*Cardiopatía
isquémica*

*Oclusión
arterias
cerebrales*

*Oclusión
arterias
periféricas*

Pancreatitis

Xantomas



Claudicación intermitente



Xantomas: depósitos de TG en la piel y los tendones

ATEROSCLEROSIS

- La palabra aterosclerosis proviene de los vocablos griegos *athero* (pasta) y *skleros* (duro), y es un trastorno arterial frecuente, que **afecta a las arterias de tamaño medio y grande.**
- Evoluciona a lo largo de varias décadas de manera asintomática. **Cuando los síntomas aparecen indican una enfermedad avanzada o complicada con trombosis.**
- Caracterizada por el depósito de **placas amarillentas de COL, de lípidos y de restos celulares en la superficie interna de las paredes de las arterias.**

Aunque existen otros factores, las concentraciones elevadas de LDL aceleran enormemente el desarrollo de la aterosclerosis.

- Al formarse estas placas, las **paredes** de los vasos se hacen **más gruesas**, **menos elásticas**, **se fibrosan y se calcifican**, estrechándose su luz y reduciéndose la circulación en los **órganos y áreas** que están irrigados por estas arterias.

Ello es la causa fundamental de la cardiopatía coronaria, angina de pecho, IAM y de otros trastornos cardíacos.

ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS

MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial)

- Dieta rica en grasas y aumento niveles plasmáticos CT y LDL, →→→
Aterosclerosis y la incidencia de episodios coronarios.

Framingham Heart Study

- Niveles bajos de HDL como factor de riesgo de CI, así como la presencia de otros factores de riesgo.
- Por ello el cociente LDL/HDL se considera un factor predictivo de RCV.

Lipids Research Clinics Programs

- ↓ LDL y TG → Retrasan la progresión -e incluso puede llegar a reducir el tamaño- de la placa de ateroma y por tanto la incidencia y mortalidad de la cardiopatía isquémica.

ENSAYOS CLÍNICOS

Prevención primaria

- **4S** (Scandinavian Simvastatin Survival Study)
- **CARE** (Cholesterol and Recurrent Events)
- **LIPID** (Long term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease)

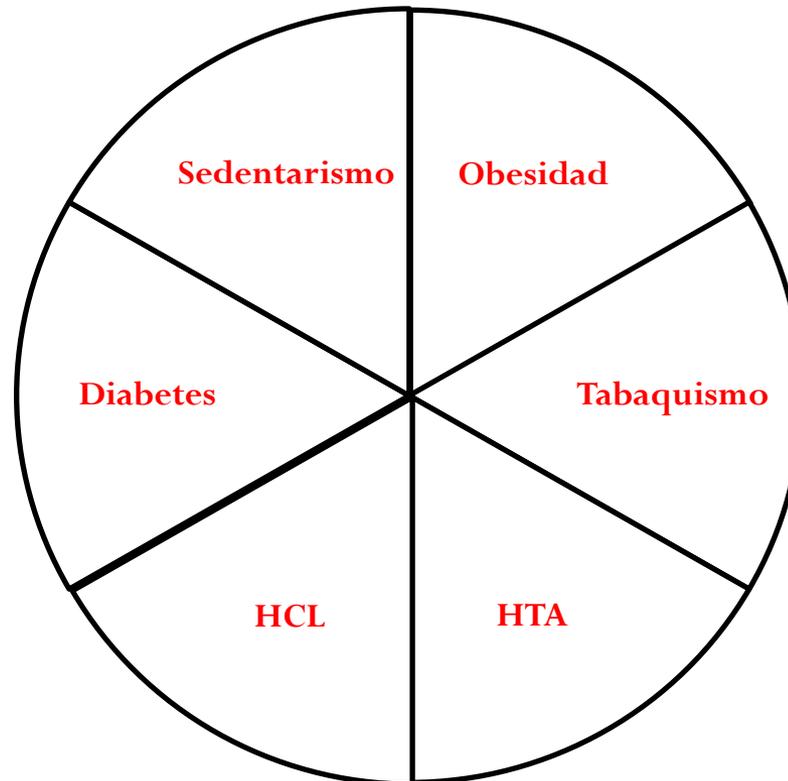
Prevención secundaria

- **WOSCOPS** (West of Scotland Coronary Prevention Study)
- **AFCAPS** (Air Force Coronary Atherosclerosis Prevention Study)

El control de la HCL es crucial tanto en la prevención 1ª, como 2ª de las ECV

Modificación hábitos dietéticos y cambios en el estilo de vida

Controlar los 6 factores principales de riesgo de enfermedad arterial coronaria



TIPOS DE DISLIPIDEMIAS

- La manera más simple de clasificar las HLP es la terapéutica, basada en la determinación de las concentraciones plasmáticas de CT y TG.

Hipercolesterolemia

- *CT > 200mg/dl*

Hipertrigliceridemia

- *TG > 200mg/dl*

Hiperlipemia mixta o combinada

- *CT y TG > 200mg/dl*

- Necesario establecer algún tipo de clasificación que ofrezca más información.

Dislipidemias

```
graph TD; A[Dislipidemias] --> B[Primarias]; A --> C[Secundarias]; B --> B1[Determinadas por factores genéticos + ambientales]; C --> D[Enfermedades]; C --> E[Ingesta]; C --> F[Fármacos]; D --> D1[Diabetes, obesidad, alcoholismo, insuficiencia renal crónica, síndrome nefrótico, hipotiroidismo.]; F --> F1[Diuréticos, β-bloqueantes, estrógenos, anticonceptivos orales, glucocorticoides, retinoides.];
```

The diagram is a hierarchical flowchart. At the top is a box labeled 'Dislipidemias'. A line from this box branches into two boxes: 'Primarias' on the left and 'Secundarias' on the right. From 'Primarias', a line leads to a box containing the text 'Determinadas por factores genéticos + ambientales'. From 'Secundarias', a line branches into three boxes: 'Enfermedades', 'Ingesta', and 'Fármacos'. From 'Enfermedades', a line leads to a box containing the text 'Diabetes, obesidad, alcoholismo, insuficiencia renal crónica, síndrome nefrótico, hipotiroidismo.'. From 'Fármacos', a line leads to a box containing the text 'Diuréticos, β-bloqueantes, estrógenos, anticonceptivos orales, glucocorticoides, retinoides.'.

Primarias

Determinadas por factores genéticos + ambientales

Secundarias

Enfermedades

Diabetes, obesidad, alcoholismo, insuficiencia renal crónica, síndrome nefrótico, hipotiroidismo.

Ingesta

Fármacos

Diuréticos, β -bloqueantes, estrógenos, anticonceptivos orales, glucocorticoides, retinoides.

- Dislipemia diabética

↑ Lipólisis

↑ Síntesis hepática de VLDL

↑ Niveles circulantes de TG

↓ HDL

- Frecuentemente van combinadas una HPL 1^{ria} con una 2^{ria}.
- En las 1^{rias} la elevación de las lipoproteínas tiene una **base genética y familiar**. En algunos casos están relacionada con **factores ambientales** (dietéticos) y estilo de vida.

- La clasificación clásica de las hiperlipoproteinemias o **fenotípica** sigue el esquema de Fredrickson (1967) basada en el desplazamiento electroforético de las lipoproteínas y luego mejorada por un **comité de expertos** de la ONU (1970).
- **Se agrupan en 6 fenotipos según:**

Tipo de lipoproteína afectada

Según las concentraciones plasmáticas aumentadas de TG y/o COL.

CLASIFICACIÓN FREDERICKSON/OMS DE LAS HIPERLIPOPROTEINEMIAS

Fenotipo	Lípidos elevados	Lipoproteína elevada	Riesgo de Aterosclerosis	Tratamiento farmacológico
I	TG	Quilomicrones	-	Ninguno
IIa	CT	LDL	Elevado	Estatina ± ezetimiba
IIb	CT y TG	LDL y VLDL	Elevado	Fibratos, estatina
III	CT y TG	IDL	Moderado	Fibratos
IV	TG	VLDL	Moderado	Fibratos
V	TG	VLDL y Quilomicrones	-	Fibratos, aceites de pescado, estatina

- **Características de la clasificación fenotípica:**

Pronóstico terapéutico, pero no un diagnóstico

No diferencia entre las HPL 1ª y 2ª

No tiene en cuenta la etiología, ni los valores de HDL

El patrón fenotípico es inestable o variable y modulado por la dieta y otros factores ambientales, farmacológicos, etc.

- Existe una clasificación basada en las alteraciones genéticas y fisiopatológicas, que permite diferenciar entre las formas primarias y las secundarias, aunque es **de escasa utilidad práctica**.
- Entre las HPL primarias las formas más frecuentes ($> 99\%$) son:

Hipercolesterolemia poligénica (HCL P)

Hiperlipidemia familiar combinada (HPL FC)

Hipercolesterolemia familiar (HCL F)

HCL poligénica (IIa)

La más frecuente (80% de todas las HCL primarias). Afecta 20% población.

Causa desconocida (poligénica), está relacionada con factores ambientales (dietéticos) y estilo de vida.

Aparece a partir de los 20-25 años.

HPL familiar combinada

Aproximadamente, el **10-20%** de los pacientes con **cardiopatía isquémica** presenta este tipo de dislipemia.

Es la más frecuente de las hiperlipemias genéticas que predispone a enfermedad coronaria prematura → → **Alta incidencia de CI.**

Se desconocen los genes involucrados en la enfermedad.

Los afectados pueden presentar diferentes fenotipos de HPL que pueden variar a lo largo del tiempo (Pueden estar elevados el CT y/o TG).

HCL familiar (IIa)

Es la alteración del metabolismo lipídico mejor conocida.

Hereditaria autosómica dominante y de transmisión monogénica.

Existe déficit de receptores de la LDL $\rightarrow \rightarrow \uparrow$ LDLc plasmáticos.

Las formas homocigotas (muy raras) $\rightarrow \rightarrow$ Ateromatosis coronaria muy precoz. **Los pacientes suelen morir antes 20 años.**

VALORES DE REFERENCIA, FACTORES DE RIESGO DE ENFERMEDAD ARTERIAL CORONARIA Y PREVENCIÓN PRIMARIA

VALORES DE REFERENCIA

- Por su importancia como factor de riesgo de eventos cardiovasculares, se suelen aceptar unos niveles establecidos como referencia y que son:

CT: < 200 mg/dl

LDL: < 130 mg/dl

Triglicéridos: < 150 mg/dl

HDL: > 45 mg/dl

LDL/HDL: < 3

FACTORES DE RIESGO DE ENFERMEDAD ARTERIAL

Estilo de vida (Modificables)	Características bioquímicas o fisiológicas (Modificables)	Características personales (No modificables)
Dieta rica en grasas saturadas, colesterol y calorías	COL >200mg/dl LDL >130 mg/dl HDL < 35 mg/dl	Edad > 45 años en el hombre y >55 años en la mujer
Tabaquismo	Hipertensión arterial	Menopausia
Consumo excesivo de alcohol Sedentarismo	Obesidad > del 30% del peso ideal Diabetes mellitus	Historia familiar o personal de enfermedad arterial coronaria u otra enfermedad vascular arteriosclerótica

PREVENCIÓN PRIMARIA

- **Identificar** en la población a **aque**llos pacientes con riesgo de sufrir un episodio **cardiovascular** e intervenir sobre ellos, aplicando las pautas de actuación más eficaces.

- **Estrategia** → → **Medir y valorar el RIESGO INDIVIDUAL ESTIMADO de padecer una enfermedad cardiovascular (RCV) y en función de ese riesgo establecer los objetivos de intervención**, pasando a un menor nivel de exigencia la actuación sobre aquellos individuos cuyo riesgo estimado sea bajo.

- En la práctica **la evaluación del RCV se realiza mediante unas tablas de riesgo o de Framingham** que integran de manera conjunta los factores de riesgo conocidos y en el que a cada factor implicado en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular se le otorga un valor específico.
- **El RCV individual**, expresa en **porcentaje la probabilidad de sufrir un accidente coronario en los próximos 10 años.**

Puntos	Riesgo (%)						
< 1	< 2	9	5	17	13	25	27
2	2	10	6	18	14	26	29
3	2	11	6	19	16	27	31
4	2	12	7	20	18	28	33
5	3	13	8	21	19	29	36
6	3	14	9	22	21	30	38
7	4	15	10	23	23	31	40
8	4	16	12	24	25	32	42

- **Calculo del RCV estimado** con las tablas que disponemos:

$RCV \geq 20\%$ → → *Población "diana" o de alto riesgo (grupo de intervención)*

$RCV \leq 20\%$ → → *Población de riesgo moderado*

$RCV \leq 10\%$ → → *Población de riesgo bajo*

- En la práctica, el individuo de bajo riesgo lo podemos definir como el que presenta:

CT < 200 mg/dl (LDL < 120 mg/dl)

HDL > 45 mg/dl en el hombre y de 55 mg/dl en la mujer

TAS < 120 mm de Hg y TAD < 80 mm de Hg

No fumador

No padece diabetes mellitus

- **Identificación e intervención en aquellos pacientes de riesgo:**

Determinación del CT en hombres > 35 años y mujeres > 45 años; posteriormente **cada 5-6 años hasta llegar a los 75.** Investigar en todos los sujetos con **CT>250 mg/dl** o en valores límites pero con factores de riesgo cardiovascular (FRCV). En caso de DM incluso con valores < 200 mg/dl.

Investigar FRCV (presencia de ECV y otros factores de riesgo) + **tipificar la alteración lipídica**

- ❖ **Anamnesis** (antecedentes familiares y personales).
- ❖ **Exploración física** (talla, peso, TA, IMC, exploración general).
- ❖ **Analítica sobre el perfil lipídico** (TG, HDL, LDL)

TRATAMIENTO DE LAS HIPERLIPIDEMIAS

PREVENCIÓN PRIMARIA

- **OBJETIVO** → → ↓ Hiperlipidemia para prevenir la morbilidad y mortalidad especialmente cardiovascular.

- En función del RCV los objetivos pueden variar.

RCV alto: Dieta 2 meses y si $LDL > 160$ mg/dl → → Tratamiento farmacológico. **Objetivo: $LDL < 160$ mg/dl.**

RCV moderado: Dieta 3 meses; si $LDL > 190$ mg/dl → → Tratamiento farmacológico. **Objetivo: $LDL < 190$ mg/dl.**

RCV bajo: Evitar que el paciente pase al nivel de riesgo moderado. Son pacientes sin ningún FRCV importante.

PREVENCIÓN SECUNDARIA

- En personas que han sufrido un episodio isquémico o presentan manifestaciones clínicas de CI.
- **Objetivo** → → Estabilización de la placa aterosclerótica, mediante la instauración lo antes posible del tratamiento hipolipemiente hasta conseguir **LDL < 115 mg/dl**.

LDL > 130 mg/dl → → dieta + tratamiento farmacológico.

LDL 115-130 mg/dl → → dieta + posible tratamiento farmacológico

TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

- **Reducción de grasas en la dieta**, sobre todo las **grasas saturadas**.
→ Ayuda a mantener el número de receptores de LDL elevado.

Control dietético ideal: 20-30% grasas, 55-60% HC y 15-25% proteínas.

Máximo grasas 35% (10% AGS, 15% AGM y 10% AGP).

AGS → ↓ Síntesis de receptores para las cLDL → ↑ LDL y CT

AGM → ↓ LDL y CT → Cardiosaludable

AGP-6 → ↓ LDL y HDL. Sufren peroxidación → Potencial daño

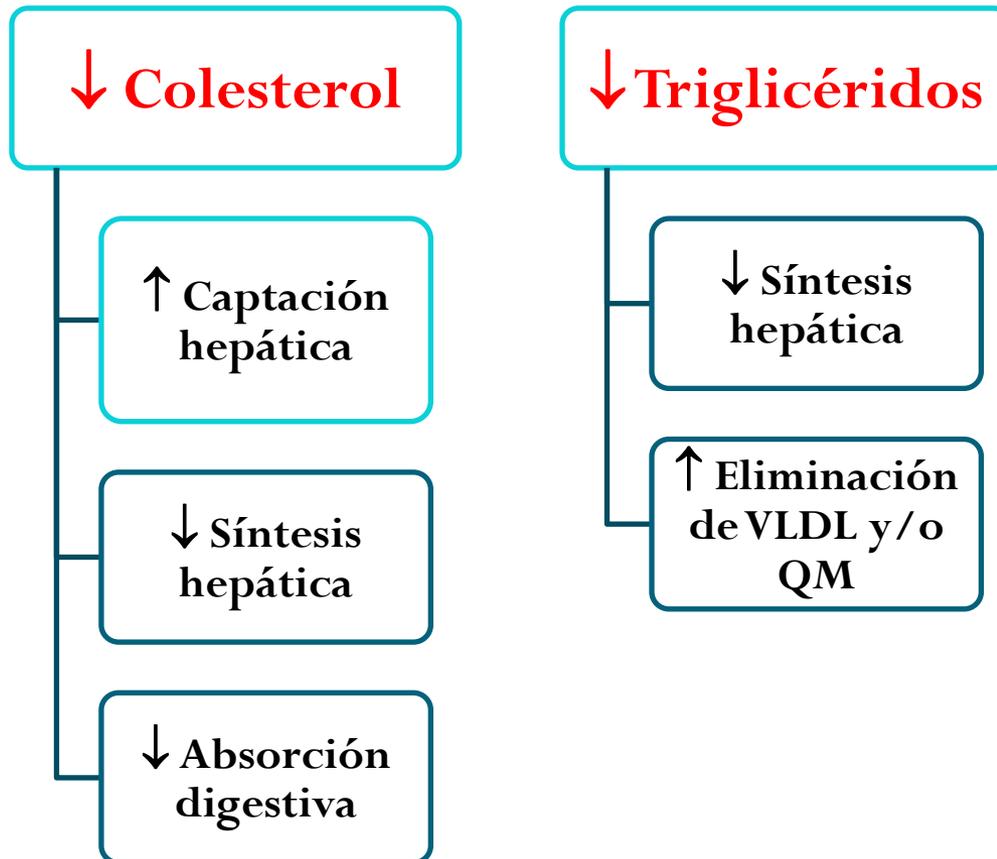
AGP-3 → ↓TG, antitrombóticos y antiinflamatorios → Cardioprotección

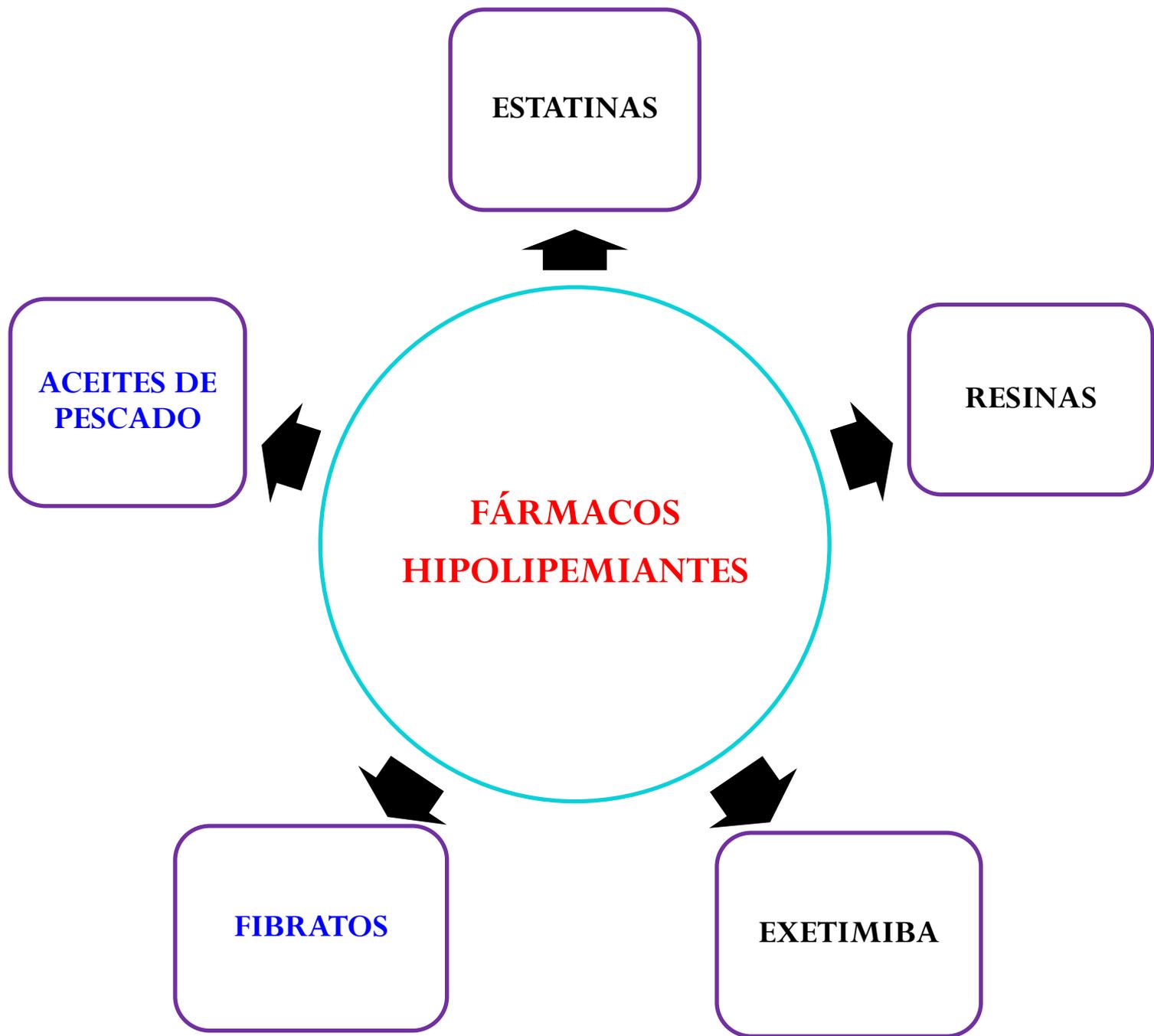
- **Eliminación factores de riesgo:** Tabaquismo, hipertensión, sobrepeso y la falta de ejercicio físico → ↓ Niveles totales de CT e ↑ niveles HDL).
- El consumo moderado de alcohol → ↑ HDL.
- **Fibra vegetal**, especialmente fibra soluble (psillium, avena, pectinas) → ↓ CT y LDL (5%), y TG, pero sin afectar a los HDL.
- **Vitaminas antioxidantes (C y E)** → → Frutas y verduras frescas → ↓ Riesgo cardiovascular.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

- **HLP secundaria** (diabetes, hipotiroidismo, o consumo de fármacos como corticosteroides) → → **Corregir su causa.**
- Tratamiento farmacológico específico si los cambios de estilo de vida y dieta no resultan suficientes.

ACCIÓN DE LOS FÁRMACOS HIPOLIPEMIANTES





SECUESTRADORES DE ÁCIDOS BILIARES

Colestipol (Colestid ®)

Colestiramina (Lismol ®)

MECANISMO DE ACCIÓN

- Resinas de intercambio iónico que se unen a los ácidos biliares en la luz intestinal y evitan su absorción y su recirculación enterohepática.

- La resina al no absorberse:

Aumenta la excreción fecal de los ácidos biliares

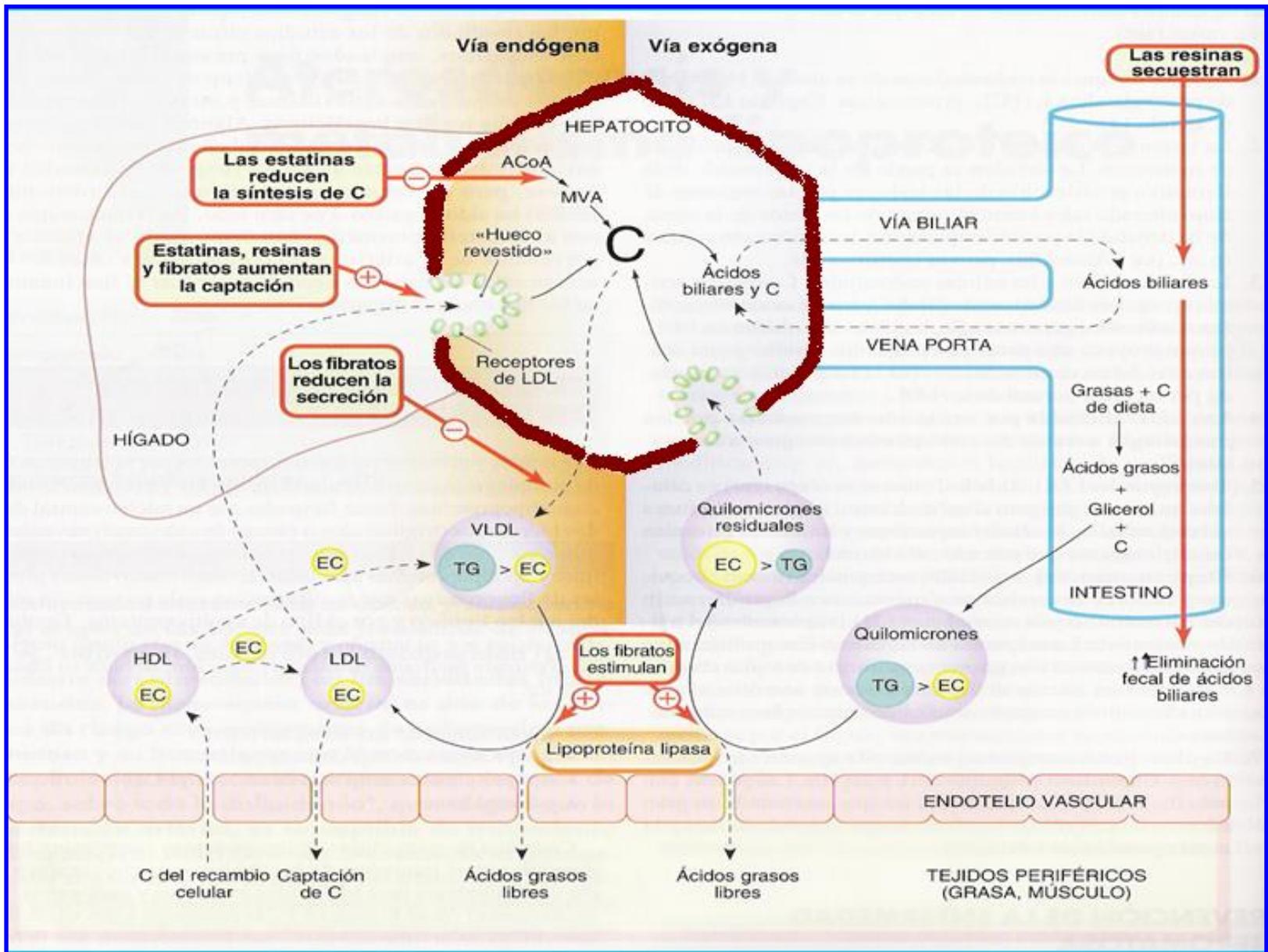
↓
El hígado ↑ síntesis de éstos para reponer los perdidos (↑HMGCoA-reductasa).

↓
Mayor utilización de COL.

↓
↓ COL intrahepático

↓
Aumenta captación hepática → → Incremento población de receptores LDL

↓
↓ Concentración plasmática de COL y LDL



INDICACIONES

- ↑ COL y LDL (hiperlipidemias del tipo IIa y IIb).

Reducen niveles plasmáticos de COL y LDL (20-30%), pero apenas modifican los de los TG y de HDL.

- Resinas + Estatinas → → Muy eficaces reduciendo el COL y LDL hasta un 50% y 70% respectivamente.

EFFECTOS ADVERSOS

- A veces → ↑ VLDL y TG, sobre todo en pacientes con HTG.
- Reducen la absorción intestinal de compuestos lipídicos:

Vitaminas liposolubles: A, D E y K → → Esteatorrea.

Fármacos (digital, anticoagulantes, clorotiacida, etc.).

Solución → → Administración 1 hora antes o 4 después de las comidas.

- **Poco tóxicos** (no se absorben): náuseas, ardor epigástrico, estreñimiento, aumento incidencia de cálculos biliares.
- 5-30 g/día
- **Malas características organolépticas** → → Se suelen combinar con zumo de naranja (son polvos).

INHIBIDORES DE LA HMG-CoA REDUCTASA ("ESTATINAS")

Lovastatina

Pravastatina (Bristacol ®, Lipemol ®, Liplat ®)

Simvastatina (Colemin ®, Zocor ®, Lipociden ®)

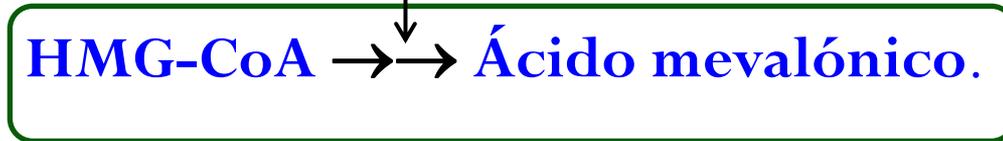
Fluvastatina (Lescol ®)

Atorvastatina (Cardyl ®, Prevencor ®, Zarator ®)

Rosuvastatina (Crestor ®)

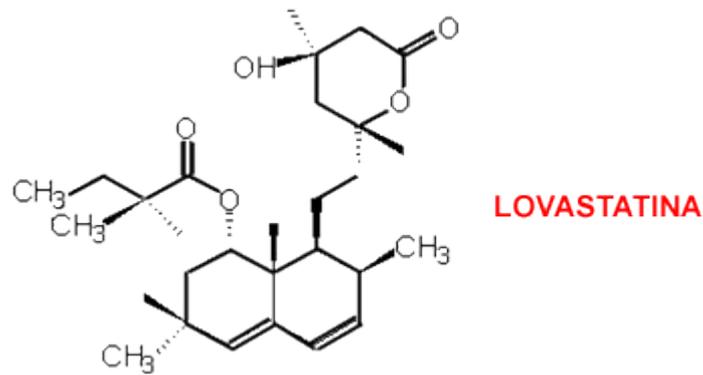
- Los más eficaces y mejor tolerados para tratar las hiperlipemias.

- Principal enzima limitante de la biosíntesis de colesterol es la **3-HMG-CoA reductasa**



- **Estatinas** → → Potentes inhibidores, específicos competitivos y reversibles de la enzima.
- La **afinidad de las estatinas** por la enzima es **10.000** veces **superior** a la del sustrato endógeno.

- **Lovastatina**, primer fármaco de este grupo, aislada del hongo *Aspergillus terreus*; derivados semisintéticos de ella son la **pravastatina** y la **simvastatina**.



- **Atorvastatina, fluvastatina y rosuvastatina** son compuestos sintéticos.

MECANISMO DE ACCIÓN

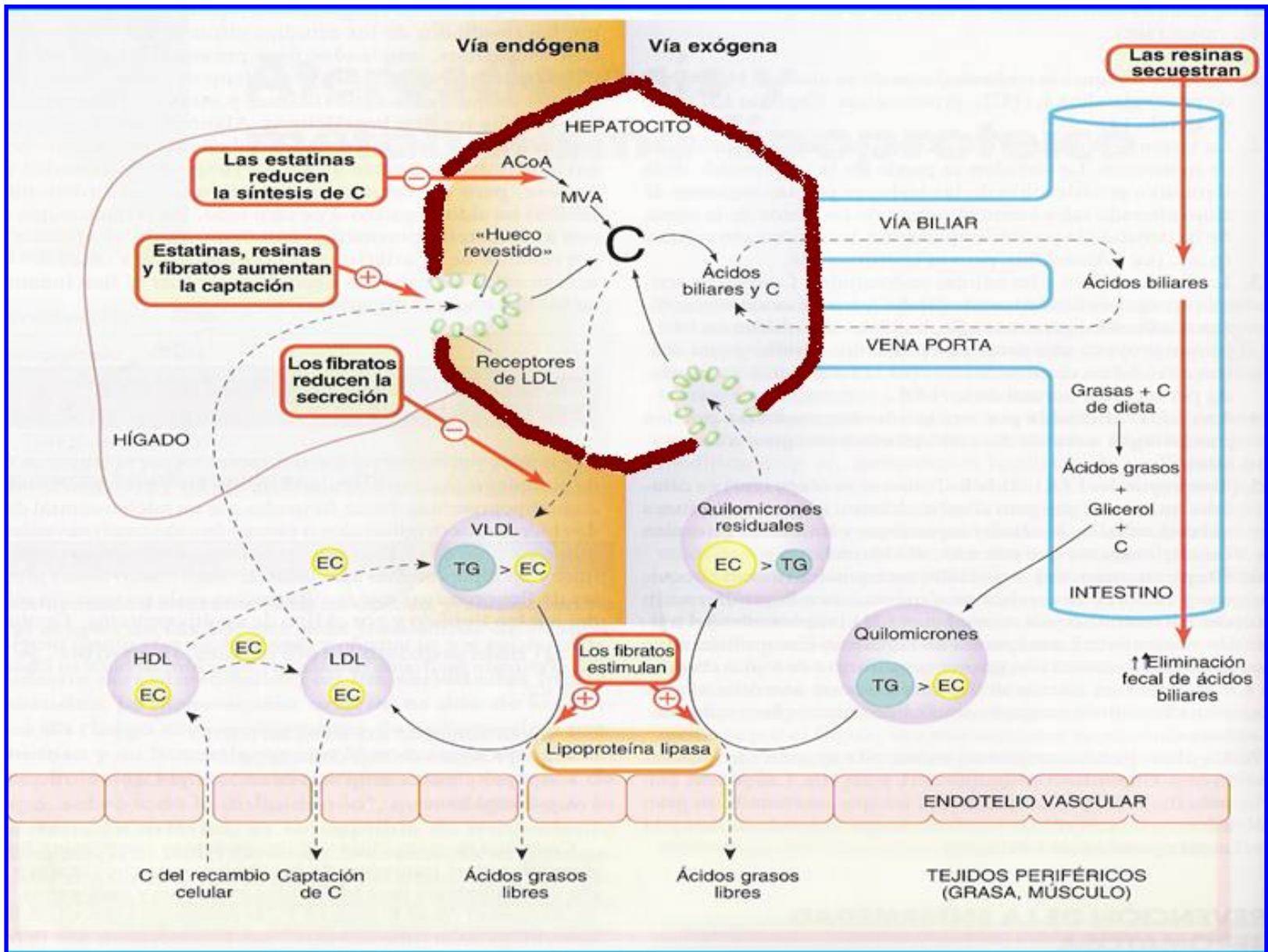
- Bloquean la síntesis hepática de colesterol, provocando una disminución del colesterol intrahepático, lo cual da como resultado un aumento de la expresión del gen que codifica para el receptor de LDL.



- **Consecuencias**

↑ Síntesis y número de receptores de LDL → → ↑ Captación celular de LDL → → ↓ Concentración LDL.

↓ VLDL y TG por ↓ producción hepática de VLDL (el colesterol es un componente necesario).



EFECTO HIPOLIPEMIANTE

↓ Niveles de **CT** (20-45%), **LDL** (25-65%), **TG** y **VLDL** (5-20%)

↑ **HDL** (5-15%).

Efecto máximo a las 2-3 semanas de tratamiento (↓LDL-C)

- Cualquier estatina disminuye los niveles plasmáticos de LDL en no menos del **20-35%** y hasta un **60%** según la dosis.

Rosuvastatina > atorvastatina > simvastatina = lovastatina > pravastatina = fluvastatina.

OTRAS ACCIONES DE LAS ESTATINAS

- **Mejoran la función endotelial**
 - ❖ *Aumentan la producción de NO*
 - ❖ *Actúan como antioxidantes y barredores de radicales libres*

- **Reducen la inflamación**
 - ❖ *Evitan la adherencia y posterior migración de los monocitos.*

- **Acciones antitrombóticas**

- ❖ *Inhiben la agregación plaquetaria y la producción de TAX_2*
- ❖ *Potencian las acciones antiagregantes del NO*
- ❖ *Aumentan la fibrinólisis por \uparrow la síntesis del activador PA-t*
- ❖ *Disminuyen la actividad del inhibidor de este activador (PAI-1)*

- **Protección cardiovascular**

- ❖ *Reducen los niveles titulares de la ECA y de angiotensina II*
- ❖ *Suprimen la mayor respuesta presora en pacientes con hiperlipidemia*

- **Estabilización de la placa de ateroma**

- ❖ *Evitan la adherencia y posterior migración de los monocitos*
- ❖ *Inhiben la captación y acumulación de EC por los macrófagos*
- ❖ *Previenen la oxidación de las LDL*
- ❖ *Atenúan la proliferación de células musculares lisas en la intima vascular*
- ❖ *Inhiben la secreción de metaloproteinasas presentes en las células espumosas (cargadas de colesterol) que podrían intervenir en la rotura de la placa fibrosa.*

- **Inmunodepresión**

- ❖ *Inhiben la activación de los linfocitos T (usadas en leucemia).*

INDICACIONES

- Especialmente útiles en las hiperlipoproteinemias IIa y IIb.
- En la HCL IIa: **Estatinas + Resinas** → ↓ LDL-c (70%)

El secuestro biliar incrementa la demanda de COL para la producción de ácidos biliares, pero al estar inhibida su síntesis, este sólo puede proceder de la captación de las LDL por el hepatocito (hay un aumento del número de receptores para las LDL).

EFFECTOS ADVERSOS → Hipolipemiantes mejor tolerados

- Sólo el 2% de los pacientes deben suspender el tratamiento.
- Molestias gastrointestinales
- Cefaleas
- Insomnio

- **Hepatopatías**

- ❖ Reacción adversa más frecuente y **directamente relacionada con la dosis**
- ❖ La incidencia es de aproximadamente del 1%.
- ❖ Habitualmente es **asintomática**, y se descubre por el aumento de las **transaminasas** (definido como el aumento de tres veces sobre el límite normal).

- **Miopatías**

- ❖ **Mialgia:** Dolores, debilidad y fatiga muscular pero sin elevación de la creatinfosfoquinasa (CPK), o elevación asintomática de la CPK. Su frecuencia esta en torno al 5%.
- ❖ **Miositis:** Sintomatología muscular + elevación de la CPK, siendo grave cuando la CPK supera 10 veces el límite superior de la normalidad. Su incidencia es baja (< 0.1%), pero aumenta con la dosis de estatina

❖ **Rabdomiólisis:** Excepcionalmente (<1 por cada 10^6 de prescripciones), la miopatía inducida por las estatinas puede progresar a rabdomiólisis, enfermedad aguda, fulminante y potencialmente letal, que se caracteriza por:

Síntomas musculares

+

Mioglobinuria (orina oscura)

+

Elevación muy acusada de la CPK (>100)

+

Insuficiencia renal aguda / fracaso renal

- **Exantema eccematoso generalizado**

- ❖ Se ha postulado que **la inhibición de la síntesis de COL en los queratinocitos** puede perjudicar la función barrera de la piel y ocasionar **eczema generalizado**. Se manifiesta por **eritema y descamación de la piel**.

Exantema: Erupción de la piel, de color rojizo y más o menos extensa, que suele ir acompañada o precedida de fiebre; es la manifestación de un gran número de infecciones.

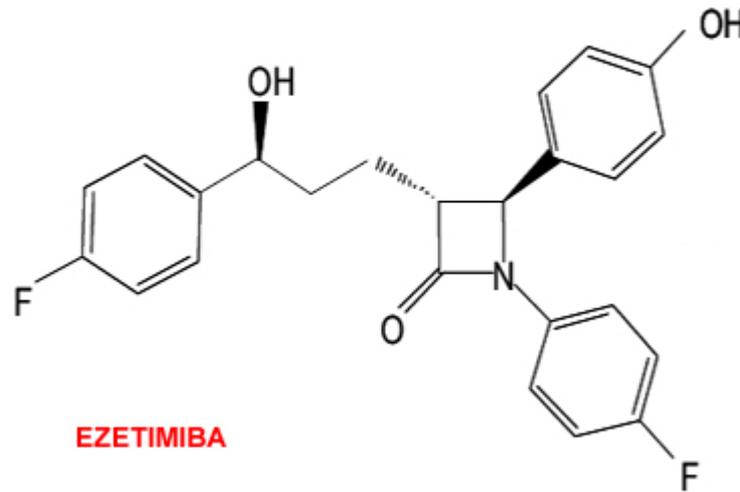
Eccema: Enfermedad de la piel que se caracteriza por la aparición de manchas rojas acompañadas de picor intenso

CONSEJOS Y PRECAUCIONES

- **Toma nocturna** ya que la síntesis de colesterol es mayor por la noche.
- **Medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento y suspender si queda embarazada.**
- **No usar en la lactancia, en niños y en pacientes con hepatopatías o nefropatías graves**

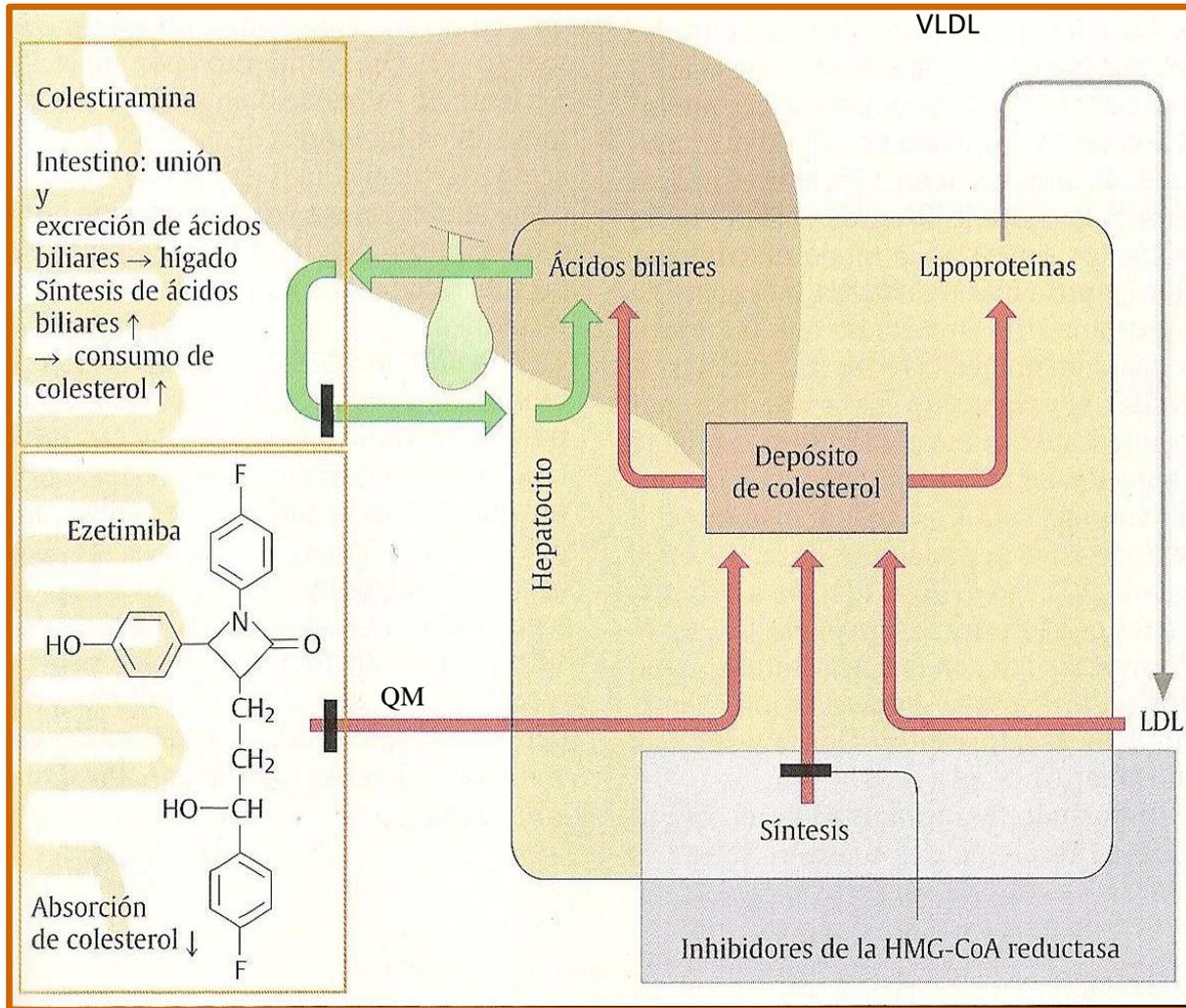
EZETIMIBA (Zetia ®)

- Inhibidor específico de la absorción intestinal de COL. Interacciona con el transportador de esteroides (proteína transportadora NP1C1) situado en las microvellosidades de las células epiteliales intestinales.



- Interfiere la absorción del COL procedente de la dieta (aproximadamente el 25%) y del procedente de los ácidos biliares (aproximadamente el 75%).

- Hay una menor incorporación de COL a los quilomicrones y un menor aporte hepático de COL intestinal, lo que conlleva un aumento de la expresión de receptores de partículas de LDL y el subsiguiente descenso del COL plasmático.
- No afecta la absorción de: TG, AG, ácidos biliares, progesterona, etinil-estradiol o vitaminas liposolubles A y D.



- **Indicaciones:**

- ❖ **Hipercolesterolemia**

- Asociado: **Ezetimiba** + **Estatinas**. En pacientes no controlados con la estatina sola. Reduce a la 1/3 la dosis habitual de las estatinas

Reduce los niveles de LDL (20%) y asociado a estatinas (50%)

- Monoterapia: como tratamiento coadyuvante a la dieta en pacientes con **sitosterolemia familiar homocigótica***

** Rara enfermedad hereditaria en la que las grasas de las frutas y los vegetales se acumulan en la sangre y los tejidos.*

FIBRATOS

- El **clofibrato** (1962) fue el primer fibrato, pero fue desplazado por otros derivados del ácido fibrico mejor tolerados como:

Gemfibrozilo (Lopid ® y Trialmin ®)

Fenofibrato (Secalip ®)

Binifibrato (Biniwas ®)

Bezafibrato (Eulitop ®).

- ↓TG, VLDL y QM, y ↑ HDL

MECANISMO DE ACCIÓN

1. ↓ Síntesis hepática de TG y la secreción de las VLDL

↑ Actividad de las enzimas implicadas en la β -oxidación mitocondrial de los AG en el hígado y músculo esquelético-

2. ↑ Catabolismo de los TG

↑ Expresión de la LPL endotelial, disminuyendo el contenido de TG de los QM y VLDL.

3. ↓ Lipolisis de los TG en el tejido adiposo

↓ Captación de AG por el hígado →→ ↓ VLDL.

4. ↑ HDL

↑ Producción de HDL nacientes al incrementar la expresión de las apoproteínas apo-AI y apo-AII →→ ↓ Incidencia de IM.

Resultado → →

↓ VLDL y TG (20-50%)

↑ HDL (10-20%)

↓ LDL (10%)

INDICACIONES

- En **dislipidemia mixta con aumento de LDL, TG, y bajos de HDL.**
- Asociadas a estatinas en dislipidemias graves con niveles elevados de VLDL y resistentes al tratamiento. Incremento del riesgo de rabdomiólisis.
- En pacientes con bajos niveles de HDL, como en la dislipemia diabética → → ↓ Niveles de AGL, ↑ HDL y mejoran la sensibilidad periférica a la insulina y el control glucémico

↑ Lipólisis

↑ Síntesis hepática de VLDL

↑ Niveles circulantes de TG

↓ HDL

EFECTOS SECUNDARIOS

- Mialgia
- TGI (nauseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, flatulencia, aumento de la excreción biliar de colesterol, colelitiasis, aumento de las transaminasas).
- Trastornos cutáneos (prurito, exantemas, urticaria, alopecia).
- Trastornos hematológicos (anemia, leucopenia).
- Trastornos neurológicos (cefaleas, inestabilidad, visión borrosa, fatiga).
- Disminución de la libido e impotencia.

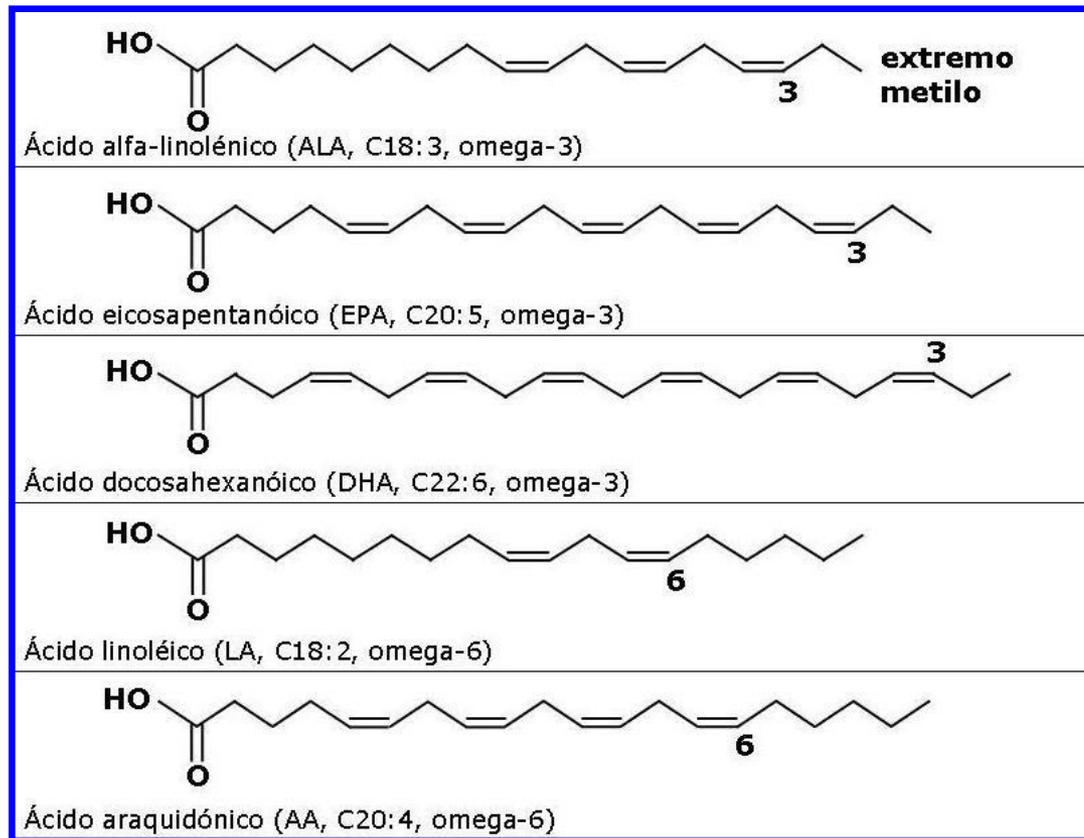
PRECAUCIONES Y CONTRAINDICACIONES

- Asociadas con estatinas siempre bajo supervisión médica.
- ↓ Aclaramiento de los anticoagulantes cumarínicos (monitorizar tiempo de protrombina).
- Pueden desplazar a otros fármacos de su unión a las proteínas plasmáticas (tiroxina, anticoagulantes, anticonceptivos orales, difenilhidantoina) y potenciar sus efectos.

- Riesgo de hemorragias en pacientes anticoagulados, ya que tienen propiedades fibrinolíticas y disminuyen la adhesividad de las plaquetas.
- Contraindicados → → Insuficientes renales o hepáticos, en casos de hipoalbuminemia, alcoholismo crónico y en niños, lactantes y embarazadas.

ACEITES DE PESCADO (Omacor®)

- Los aceites de pescado, ricos en ácidos grasos ω_3 altamente poliinsaturados, como **eicosapentaenoico: C20:5, n-3** y **docosahexaenoico: C22:6, n-3**:



↓ Concentraciones plasmáticas de TG

Eficaces en las hipertrigliceridemias tipo IV y V

La dosis recomendada es **10 g/día**, en forma líquida o cápsulas

- Su mecanismo de acción es desconocido pero:

↓ Síntesis de VLDL y TG

↑ Aclaramiento partículas residuales

↑ HDL

↑ Ligeramente las LDL*

* Contraindicados en caso de hiperlipoproteinemia IIa.

- Datos epidemiológicos indican que su consumo habitual de pescado azul reduce la cardiopatía isquémica y la complementación de la dieta con ácidos omega -3 mejora la supervivencia en pacientes infartados, probablemente por sus potentes efectos antirritmicos.
- Los aceites de pescado presentan otros efectos beneficiosos cardiovasculares:

Antitrombóticos (\downarrow síntesis tromboxano A_2)

Antiarrítmicos

Antiinflamatorios

- El ácido eicosapentaenoico sustituye al ácido araquidónico en las membranas celulares y da lugar a prostanoides con 3 dobles enlaces en sus cadenas laterales en lugar de las 2 habituales).
- TXA_3 es mucho menos activo que el TXA_2 , pero la prostaglandina PGI_3 es similar a la PGI_2 (prostaciclina) en potencia y en inhibición de la función plaquetar.
- La alteración de la biosíntesis de leucotrienos probablemente es el mecanismo subyacente de los efectos antiinflamatorios del aceite de pescado.
- Los resultados de recientes estudios prospectivos controlados, que incluyen un número elevado de pacientes, aconsejan su empleo, siempre que se controle la ingesta calórica.