

FÁRMACOS HIPOLIPEMIANTES

Prof. Miguel A. Morales Segura
mmorales@med.uchile.cl

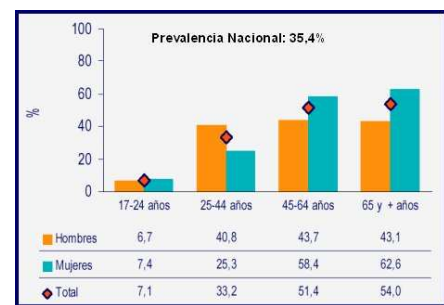
¿Cuál es la primera causa de muerte en países industrializados?

ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

PREVALENCIA DE HIPERCOLESTEROLEMIA EN CHILE:
35,4%

FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

- DISLIPIDEMIA
- HIPERTENSIÓN
- OBESIDAD
- TABAQUISMO
- DIABETES
- DIETA
- SEDENTARISMO
- HISTORIA FAMILIAR
- EDAD
- SEXO
- OTROS



Hipercolesterolemia en Chile: Encuesta Nacional de Salud – MINSAL, 2004.

TERAPIA HIPOLIPEMIANTE

UMBRAL DE COLESTEROL Y LDL-COLESTEROL PARA LA INICIACIÓN DE TERAPIAS DE DIETA Y FARMACOLÓGICA

CATEGORÍA	TERAPIA DIETÉTICA		TERAPIA FARMACOLÓGICA	
	COLESTEROL TOTAL	LDL-COLEST	COLESTEROL TOTAL	LDL-COLEST
Miligramos /decilitro				
RIESGO CV 0-1	240	160	275	190
RIESGO ≥ 2	200	130	240	160
ENFERMEDAD CV	160	100	200	130

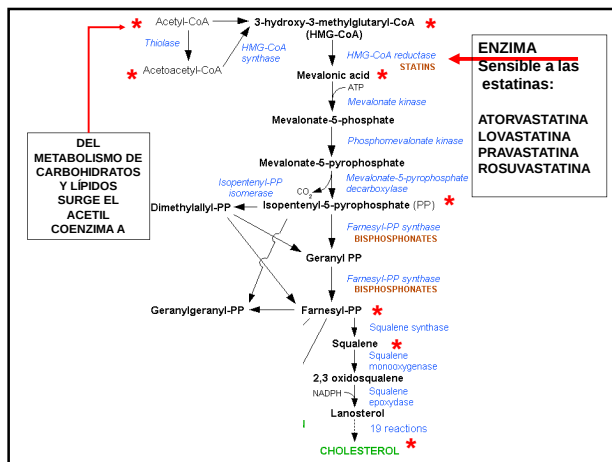
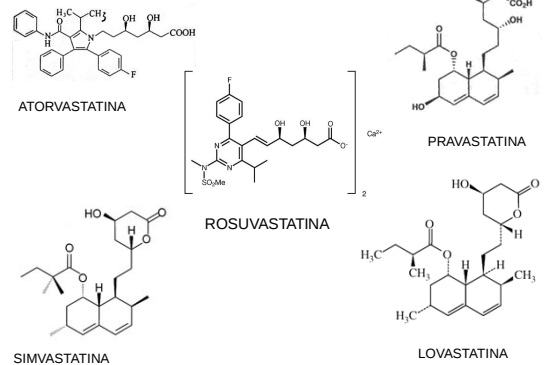
BENEFICIOS DE LA TERAPIA HIPOLIPEMIANTE

REDUCE EL RIESGO DE:

- MORTALIDAD TOTAL
- INFARTO AL MIOCARDIO NO FATAL
- PROCEDIMIENTOS DE REVASCULARIZACIÓN MIOCARDÍOS
- INFARTO CEREBRAL O ATAQUE ISQUÉMICO TRANSIENTE
- DISMINUYE PROGRESIÓN DE ENFERMEDAD CORONARIA
- FAVORECE LA REGRESIÓN DE LESIONES ATROESCLERÓTICAS

FÁRMACOS HIPOLIPEMIANTES

Estatinas: Son en la actualidad las drogas de primera línea para tratar las elevaciones del colesterol.



(Lovastatina, Pravastatina, Simvastatina, Atorvastatina, Fluvastatina, Rosuvastatina)

Acciones farmacológicas

- 1.- Inhibidores de la HMG- CoA reductasa
- 2.- Aumentan el número de receptores de partículas que contienen apoB-100 (VLDL, IDL, LDL).
- 3.- Aumentan la extracción de LDL desde la sangre hacia el hepatocito
- 4.- Disminuyen los triglicéridos

(Rosuvastatina)

Acciones farmacológicas

Rosuvastatina además de lo anterior,

- 5.- Inhibe la síntesis hepática de VLDL
- 6.- Produce metabolitos que mantienen la propiedad inhibitoria de HMG-CoA reductasa.
- 7.- No reduce el colesterol-HDL en pacientes con hipercolesterolemia homocigota y heterocigota familiar.

Tabla 55-5. Características farmacocinéticas de las estatinas

	Lovastatina	Simvastatina	Pravastatina	Fluvastatina	Atorvastatina
Absorción (%)	30	60-85	35	98	?
Efecto del alimento sobre absorción (% de AUC)	↑ 50	=	↓ 30	↓ 15-25	↓ 13
Fijación a proteínas (%)	≥ 95	95-98 ^a	≥ 45	≥ 99	≥ 98
Extracción hepática (% de dosis absorbida)	≥ 70	≥ 80	45	≥ 70	?
Paso de la BHE	Si	Si	No	No	?
t _{1/2} (h)	3	1,9 ^b	3	1,2	14 ^c
Excreción renal (%)	30	13	60	6	< 2
Enzima metabólica	CYP3A4	CYP3A4	CYP3A	CYP2C9	CYP3A4 (metabolitos activos)

^a Para producto original y metabolito β-hidroxilado.

^b Para el principal metabolito activo.

^c Para la atorvastatina sola.

AUC: área bajo la curva; ↑: aumento o reducción porcentual.

Tabla I
Niveles de LDL-c (mmol/l), en pacientes que toman lovastatina sola y en pacientes que además toman fibra.
De Richter WO, Jacob, BG y cols. The Lancet 1991;
338 Sep 14:706

LDL-c mmol/l			
Paciente	L	L + P (+ 4 sem)	L + (8 sem)
A (F, 49)	4,27	4,79	4,14
B (F, 61)	3,81	5,80	4,14
C (F, 49)	5,36	8,50	4,82

Paciente	L	L + O (+ 4 sem)	L + (8 sem)
A	4,30	4,95	4,14
D (M, 55)	5,75	8,13	5,98

L = Lovastatina, P = Pectina, O = Salvado de avena.

ESTATINAS

Indicaciones

- Prevención secundaria (Atenúa)
- Prevención primaria (Anticipa)
- Hipercolesterolemia familiar
- Hipercolesterolemia secundaria a diabetes o síndrome nefrótico.

Contraindicaciones

- Enfermedad hepática pre-existente
- Insuficiencia renal severa
- Embarazo y lactancia
- Interacciones
 - Propranolol: reduce biodisponibilidad de lovastatina
 - Warfarina: incremento protrombina por simvastatina.
 - Gemfibrozilo: cerivastatina ocasionó muerte (retirada del mercado)

LAS ESTATINAS NO SOLO REDUCEN LOS LÍPIDOS SANGUÍNEOS

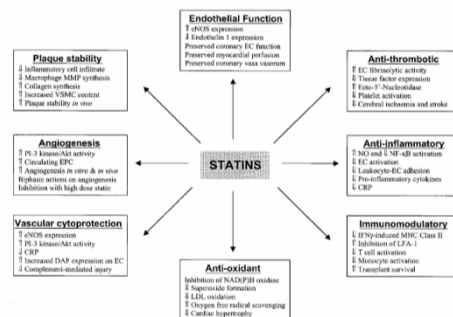


Figure 2 Pleiotropic effects of statins on the vasculature
A wide range of effects of statins on the vasculature have been reported, including anti-inflammatory, immunomodulatory, pro-angiogenic and antithrombotic actions. Many of these appear to be dependent, at least in part, on cholesterol-independent actions of the statins.

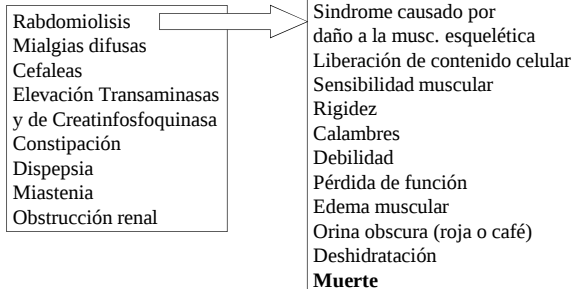
EFICACIA COMPARATIVA DE ESTATINAS

Tabla 3. Dosis de estatinas y equivalentes en la reducción de LDL.

	ATORVASTATINA	FLUVASTATINA	LOVASTATINA	PRAVASTATINA	SIMVASTATINA
Dosis	10 mg	80 mg	40 mg	40 mg	20 mg
Reducción LDL	34-38%	36-40%	30-35%	26-34%	24-40%

RIESGOS ASOCIADOS AL USO DE ESTATINAS

Lovastatina, atorvastatina, simvastatina, etc.
Lipitor, Nimicor, Leucol, Vasomed, Vasotel, Zocor, etc.

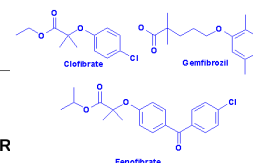


INTERACCIONES DE ESTATINAS

- Los macrólidos, antifúngicos, verapamilo y el zumo de pomelo inhiben el citocromo P450 aumentando las concentraciones de estatinas.
- Los barbitúricos, carbamazepina, rifampicina o troglitazona inducen el citocromo P450 reduciendo las concentraciones de estatinas.
- Los fibratos y nicotinatos aumentan el riesgo de miopatía.
- Las estatinas interactúan con acenocumarol aumentando su efecto anticoagulante. Pravastatina al metabolizarse por otra vía es la que tiene menor riesgo.

FIBRATOS

(Ciclofibrato, Fenofibrato, Gemfibrozilo, Bezafibrato)



- 1.- REDUCEN LOS TRIGLICÉRIDOS POR (20 – 50%)
 - A) INCREMENTO DE LA LIPOPROTEINLIPASA,
 - B) INHIBEN LA SÍNTESIS DE ÁCIDOS GRASOS Y LOS OXIDAN REDUCEN LAS LIPOPROTEÍNAS CON ALTO CONTENIDO DE TRIGLICÉRIDOS (VLDL).
- 2.- AUMENTAN EL HDL-COLESTEROL (10 – 15%)
- 3.- EFECTOS VARIABLES SOBRE LAS LDL-COLESTEROL

EFFECTOS ADVERSOS DE FIBRATOS

- MALESTARES GASTROINTESTINALES
- AUMENTAN LOS CÁLCULOS A LA VESÍCULA
- MIOPATÍAS (AUMENTO DE CPK)

• INTERACCIONES

- CON MEDICAMENTOS ANTICOAGULANTES
- CON ESTATINAS (RABDOMIOLISIS Y FALLA RENAL)

RESINAS DE UNIÓN A ÁCIDOS BILIARES (Colestiramina, Clorhidrato de Colestipol)

- 1.- INTERCAMBIO DE ANIONES: ESTAS RESINAS INTERCAMBIAN IÓN CLORO POR ÁCIDOS BILIARES DE CARGA NEGATIVA.
- 2.- AUMENTA LA EXCRECIÓN DE ÁCIDOS BILIARES
- 3.- AUMENTA LA CONVERSIÓN DE COLESTEROL EN ÁCIDOS BILIARES
- 4.- AUMENTA EL NÚMERO DE RECEPTORES DE PARTICULAS QUE CONTIENEN apoB-100 (VLDL, IDL, LDL).

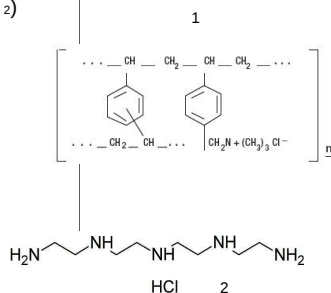
97% DE ÁCIDOS BILIARES SE RESORBE HACIA LA CIRCULACIÓN ENTEROHEPÁTICA; SÓLO UN PEQUEÑO % SE EXCRETA EN LAS HECES.

Se utilizan conjuntamente con cambios en la dieta.

Secuestradores del ácido biliar (colestiramina 1 y colestipol 2)

Efectos adversos:

- estreñimiento
- distensión abdominal
- dolor de estómago
- gases
- malestar estomacal
- vómito
- diarrea
- pérdida del apetito
- acidez estomacal
- indigestión



EZETIMIBE (Ezetrol)

Mecanismo de acción

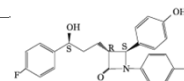
Inhibe la absorción de colesterol en el intestino delgado.

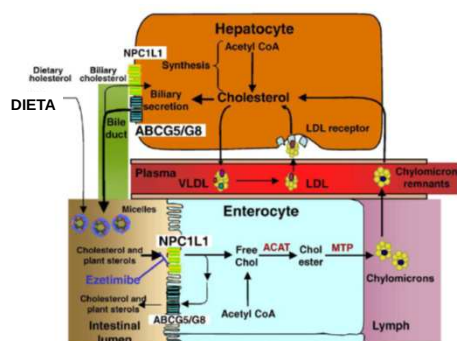
Indicaciones

Terapia combinada con una estatina como tratamiento adyuvante a la dieta en pacientes con hipercolesterolemia primaria.
En monoterapia, en pacientes con hipercolesterolemia primaria que no toleren las estatinas.

Efectos adversos

Dolor abdominal, estreñimiento, náuseas, mialgia, diarrea, flatulencia, cefalea y cansancio.





NPC1L1: Proteína Transportadora de colesterol (Sensible a Ezetimibe)

Biochimica et Biophysica Acta: 2009

POTENCIACIÓN ENTRE HIPOLIPEMIANTES

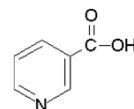
	dosis/día	% disminución LDL	% aumento HDL	% disminución TG
Davidson 2002 (n 668) ²	ezetimiba 10mg	-19	+5	-8
	simvastatina 10-80mg	-37	+7	-17
	ezetimiba + simvastatina	-51	+9	-24
Ballantyne 2003 (n 628) ⁴	ezetimiba 10 mg	-20	+4	-3
	atorvastatina 10-80 mg	-44	+4	-22
	ezetimiba + atorvastatina	-56	+7	-30
Kerzner 2003 (n 548) ³	ezetimiba 10 mg	-19	+3	-3
	lovastatina 10-40 mg	-25	+4	-11
	ezetimiba + lovastatina	-40	+9	-22
Melani 2003 (n 538) ⁴	ezetimiba 10 mg	-20	+4	-2
	pravastatina 10-40mg	-25	+7	-8
	ezetimiba + pravastatina	-39	+8	-18

Tabla 1: Ensayos clínicos de ezetimiba sola y asociada a estatinas.

	dosis/día	% reducción LDL	% aumento HDL	% reducción TG
Davidson 2002 (n 668) ¹	ezetimiba 10mg	-19	+5	-8
	simvastatina 10-80mg	-37	+7	-17
	ezetimiba + simvastatina	-51	+9	-24
Ballantyne 2003 (n 628) ²	ezetimiba 10mg	-20	+4	-3
	atorvastatina 10-80mg	-44	+4	-22
	ezetimiba + atorvastatina	-56	+7	-30
Kerzner 2003 (n 548) ³	ezetimiba 10mg	-19	+3	-3
	lovastatina 10-40mg	-25	+4	-11
	ezetimiba + lovastatina	-40	+9	-22
Melani 2003 (n 538) ⁴	ezetimiba 10mg	-20	+4	-2
	pravastatina 10-40mg	-25	+7	-8
	ezetimiba + pravastatina	-39	+8	-18

1. J Am Coll Cardiol 2002;40:2125-34. 2. Circulation 2003;2409-15. 3. Am J Cardiol 2003;91:418-24. 4. Eur Heart J 2003;24:685-9.

ACIDO NICOTÍNICO



(NIACINA o Vitamina B3)

- 1.- DISMINUYE PRODUCCIÓN DE LIPOPROTEÍNAS DE MUY BAJA DENSIDAD.
- 2.- ACTIVA A LA LIPOPROTEINLIPASA, AUMENTANDO LA DEPURACIÓN DE VLDL.
- 3.- AUMENTA LAS HDL-COLESTEROL
- 4.- NO ALTERA LA TASA DE SÍNTESIS DE COLESTEROL O LA EXCRECIÓN DE ÁCIDOS BILIARES.

Efectos adversos de ACIDO NICOTINICO (Niacina):

(Se usan dosis superiores a 1.000 mg/día, recuerde que la RDA es < 20 mg/día).

- Dolores de cabeza,
- calambres,
- náuseas,
- comezón,
- daño hepático,
- trastornos gastrointestinales,
- azúcar en sangre alta
- latidos del corazón irregulares.

Se necesitan análisis de sangre para supervisar los resultados de la **niacina** regularmente.

TRIGLICÉRIDOS OMEGA 3

Ácido α -linoleico

Ácido eicosapentaenoico (EPA)

Ácido docosahexaenoico (DHA)

Mecanismo de acción

Inhiben la síntesis de triglicéridos en el hígado

Aumentan la oxidación de ácidos grasos,

Disminuyen los TG. (4g/día de EPA y DHA)

Pacientes con TG > 500mg/dl

-31.61%; 95% CI, (-49.58%, -13.64%)

Se encuentran en alta proporción en los tejidos de ciertos pescados (por regla general pescado azul), y en algunas fuentes vegetales como las semillas de lino y las nueces.

Am J Health Syst Pharm. 64(6):595-605, 2007.

TRIGLICÉRIDOS OMEGA 3

EFFECTOS:

ANTIATEROGENICO: por su acción vasodilatadora, prostaglandinas.

ANTIAGREGANTE PLAQUETARIO

DISMINUCIÓN DE cVLDL

AUMENTO DEL HDL COLESTEROL.

AUMENTAN EL COLESTEROL LDL EN ALGUNOS PACIENTES CON HIPERTRIGLICERIDEMIA.

Indicaciones: En hipertrigliceridemia endógena, como suplemento a la dieta, cuando las medidas dietéticas son insuficientes.

Efectos adversos: Los más frecuentes son alteraciones gastrointestinales y náuseas.

Clin Ther. 2007 Jul;29(7):1354-67.

TRIGLICÉRIDOS OMEGA 6 (ácido α -linoleico)

Ácido linoleico, con 18 átomos de carbono.

Representante típico de los Omega 6,

Está presente en cantidades bastante elevadas en los aceites de girasol, maíz, soja y uva.

•Produce descensos significativos del cLDL.

•Su abuso puede resultar perjudicial (prostanoides no beneficiosos a partir de la ciclación del ácido araquidónico).

•Su efecto sobre el cHDL es controvertido.

Ácido oleico

Principal contenido del aceite de oliva.

Protector de la enfermedad coronaria.

Disminuye el colesterol total y cLDL y aumentos en el cHDL.

El aceite de oliva comprende un 55-80% de ácido oleico y el aceite de semilla de uvas un 15-20%.

LITERATURA RECOMENDADA

•Rev Méd Chile 2005; 133: 1483-1492

Nuevos receptores nucleares heterodiméricos: Reguladores metabólicos con impacto en fisiopatología y su proyección terapéutica en dislipidemias y diabetes mellitus

Víctor Cortés, Nicolás Quezada, Attilio Rigotti, Alberto Maiz

•JAMA. 2004;292:2585-2590

Incidence of Hospitalized Rhabdomyolysis in Patients Treated With Lipid-Lowering Drugs

David J. Graham, MD, Judy A. Staffa, Deborah Shatin, Susan E. Andrade, Stephanie D. Schech, Lois La Grenade, Jerry H. Gurwitz, k. Arnold Chan, Michael J. Goodman, Richard Platt.

Monascus purpureus



LEER:

(1) MONASCUS PURPUREUS: ADVERTENCIAS A LOS CONSUMIDORES DE ESTE MEDICAMENTO

(2) MONASCUS PURPUREUS REDUCTOR NATURAL DEL COLESTEROL

www.phytomedchile.cl

EFFECTOS DEL *Monascus purpureus*

- Disminución de lípidos sanguíneos
- Reduce arterioesclerosis
- Mejora función endotelial
 - Acción hipolipemiente
 - Acción antiinflamatoria

¿PORQUÉ EL Mp TIENE ESTOS EFECTOS?

Presencia
de
Estatinas

Presencia
de otros
componentes

Principales componentes encontrados en el Mp

Componente	Porcentaje del peso (%)
Almidón del arroz	73,4
Proteínas	5,8
Ácidos grasos Mono y poli insaturados	<1,5
Saturados	<0,5
Fibra	0,8
Monacolínes o Estatinas	0,4
Monacolína K o Lovastatina	0,2
Monacolína K (forma hidroxí ácida)	0,1
Dihidromonacolína	<0,01
Monacolína I	0,03
Monacolína II (forma hidroxí ácida)	<0,01
Monacolína III	0,02
Monacolína IV	0,02
Monacolína V	0,02
Monacolína VI	0,01



Cinnamomum zeylanicum, (Canela)

Pacientes diabéticos
Glucosa en ayuno:
140-400mg/dl
>40 años
1, 3, 6g/día. En polvo,
Cápsulas de 500mg.
Procianidina A

Am J Health-Syst Pharm
Vol 64 May 15, 2007

Daily Cinnamon or Placebo Dose (g)	Day 0	Day 20	Day 40	Day 60
Glucose^a				
Cinnamon 1	11.6	10.5	8.7 ^b	9.7 ^b
Cinnamon 3	11.4	9.9	9.4 ^b	9.9
Cinnamon 6	13.0	10.2 ^b	9.2 ^b	11.4
Placebo 1	12.2	12.7	12.4	12.6
Placebo 3	12.4	11.8	12.7	12.6
Placebo 6	16.7	16.7	16.8	17.0
Triglycerides^c				
Cinnamon 1	2.25	1.92	1.57 ^b	1.67 ^b
Cinnamon 3	2.75	2.74	2.01 ^b	2.10 ^b
Cinnamon 6	2.48	1.81 ^b	1.91 ^b	2.07
Placebo 1	2.31	2.38	2.50	2.45
Placebo 3	2.38	2.42	2.39	2.21
Placebo 6	2.55	2.66	2.52	2.65
Cholesterol^d				
Cinnamon 1	4.91	4.12 ^b	4.32 ^b	4.09 ^b
Cinnamon 3	5.51	4.70 ^b	4.09 ^b	4.03 ^b
Cinnamon 6	5.30	4.63 ^b	4.65 ^b	4.80 ^b
Placebo 1	4.58	4.67	4.58	4.78
Placebo 3	4.81	4.71	5.04	4.94
Placebo 6	5.51	5.69	5.66	5.84
LDL cholesterol^d				
Cinnamon 1	2.66	2.28 ^b	2.48	2.35 ^b
Cinnamon 3	2.77	2.43	2.04 ^b	1.97 ^b
Cinnamon 6	2.87	2.50 ^b	2.59 ^b	2.72
Placebo 1	2.30	2.30	2.20	2.40
Placebo 3	2.56	2.40	2.66	2.79
Placebo 6	3.03	3.15	3.28	3.36

^aTo convert to milligrams/deciliters, multiply by 18.

^bp < 0.05 for comparison with day 0 value.

^cTo convert to milligrams/deciliters, multiply by 88.5.

^dLDL = low-density lipoproteins. To convert to milligrams/deciliters, multiply by 38.6.

Reduce
18-30%

23-30%

12-13%

HIPOLIPEMIANTES NATURALES

ALLIUM SATIVUM (AJO)



CYNARA SCOLYMUS (ALCACHOFA)



SACCHARUM OFFICINARUM L



TRIGONELLA FOENUM-GRÆCUM (FENOGRÉCO)

Otros medicamentos Naturales:

Ajo - Allium Sativum
Alcachofa, alcachofera – Cynara scolymus
Avena - Avena sativa
Gugulón - Commiphora Mukul
Llantén de perro, zaragatona - Plantago psyllium
Olivo - Olea europaea

TAREA:

Averigue las consecuencias que tiene sobre la biodisponibilidad y eficacia de las estatinas la administración simultánea de

- 1) Alcohol,
- 2) Zumo de pomelo y
- 3) Ácidos grasos Omega-3.

Dosing of Lipid-Lowering Agents

Drug	Initial Dose	Maintenance Dose	Maximum Dose
Resins			
Cholestyramine	4 g qd-bid	8-16g/day (given bid or qid)	24 g/day
Colestipol		15-30g/day (given bid or qid)	30g/day
Fibrates			
Gemfibrozil	300mg bid	600mg bid	1500mg/day
Bezafibrate	200mg	200mg tid	600mg
Fenofibrate	200mg	200mg qd	200mg qd
Niacin			
	125mg bid	1.5g-2.0g daily (tid)	2g tid

LITERATURA RECOMENDADA

•Drug Use Review Newsletter
Vol. 8, No. 6 October/November 2003
MISSOURI DUREport STATIN THERAPY

•Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 45:89-118, 2005.
Pleiotropic effects of statins
J.K Liao & U. Laufs

•Clinical Science 105, 251-266, 2003.
Statins and their role in vascular protection
Justin C. Mason