

SECCIÓN III

CAPÍTULO 20

DROGAS UTILIZADAS EN EL TRATAMIENTO DE LAS DISLIPOPROTEINEMIAS

S. M. MACIN

Los niveles sanguíneos de colesterol elevados, están relacionados con un riesgo mayor de aterosclerosis y por lo tanto una mayor incidencia de enfermedad coronaria y cerebrovascular, responsables de la mitad de las muertes en los países desarrollados.

El riesgo de enfermedad coronaria crece progresivamente con los niveles de colesterol, particularmente cuando las cifras plasmáticas superan los 200 mg/dl. Hay evidencias sustanciales de que, al descender los niveles de colesterol, se puede reducir la incidencia de enfermedad coronaria.

Debemos recordar el rol del colesterol en la enfermedad aterosclerótica vascular, se dice que la misma es una reacción de la arteria a tres tipos de daño:

-daño tipo I solamente afecta al endotelio. Morfológicamente es normal, pero funcionalmente no lo es.

-Daño tipo II: el endotelio desaparece, el daño es mas profundo y atrae plaquetas que se adhieren al endotelio.

-Injuria tipo III: se refiere a rotura de una placa aterosclerótica dando lugar a los síndromes coronarios agudos (angina inestable, infarto agudo de miocardio, muerte súbita).

Lo que es importante en el estadio I, es saber cómo comienza la placa aterosclerótica (ATC). La misma comienza por un mecanismo llamado shear stress, en realidad es oscilación de velocidades, en lugares geométricos del árbol arterial donde los vasos se separan o existe una gran angulación, es decir en un lugar la velocidad va muy rápido y al lado la velocidad va muy lenta, y esa turbulencia genera un stress en el endotelio que se caracteriza por una distorsión de la célula endotelial, disminuyendo su vida media, aumentando la permeabilidad de las moléculas de la sangre, y disminuyendo la capaci-

dad de las células endoteliales de sintetizar sustancias vasodilatadoras (prostaglandina λ o EDRF). Este fenómeno disfuncionante aumenta cuanto mayor cantidad de factores de riesgo estén presentes (colesterol, tabaco, hipertensión arterial, etc). Por lo tanto la oscilación de velocidades sumado a los factores de riesgo dan origen a los siguientes fenómenos:

-* Las lipoproteínas de baja densidad ingresan al endotelio (LDL y Lp(a)) y se oxidan,

-* los productos oxidados dan lugar a través de una transcripción genética a la síntesis en la célula endotelial de moléculas que adhieren monocitos (MCP1, MCSF), lo que hace que los monocitos ahora expongan sus receptores especiales que atraen a los productos oxidados,

-* ingresando al monocito, que ahora por definición se llaman macrófagos, y ahora como el macrófago tiene dentro éstos productos oxidados se denomina " célula espumosa " o foam cell.

-* el cual tiende a liberar colesterol a la sangre, gracias al HDL, pero si existe un exceso de grasa en la entrada, que supera al de salida en el vaso,

-* entonces los macrófagos se rompen y éstos productos oxidados con los radicales libres se liberan dentro de la arteria y producen una toxicidad desde dentro que hace que la célula endotelial muera. Y entonces se produce una exposición directa de la célula muscular lisa a las plaquetas, al tromboxano, y a la serotonina, generando vasoconstricción.

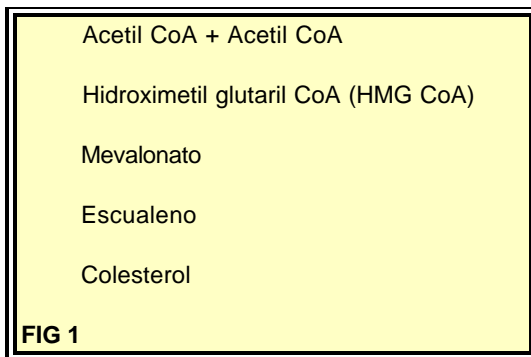
Y el endotelio dañado, los monocitos en actividad, las plaquetas adhiriéndose a una injuria tipo II, cuando el endotelio se ha marchado. Todas estas células liberan factores de crecimiento que producen éste inicio de la placa ATC que es una hiperplasia de la íntima que ha sido precedida por una acumulación de grasa.

Por otra parte no debe olvidarse que el colesterol, es necesario para mantener la fluidez de las membranas de todas las células, que sin el se volverían rígidas, siendo además precursor de la producción de hormonas esteroideas y ácidos biliares.

FISIOPATOLOGIA

El colesterol proviene de 2 fuentes, una tercera parte de los alimentos ingeridos y el resto es sintetizado fundamentalmente en hígado y una pequeña cantidad en intestino.

La síntesis hepática de colesterol comienza con la acetil coenzima A de la cual obtiene todos sus átomos de carbono, luego de una cascada de reacciones se produce la 3 hidroxil-3 metil glutaril-coenzima A (HMG-CoA), que por acción de la enzima reductasa de HMG-CoA produce mevalonato que finalmente va a producir colesterol (figura 1)



Los lípidos plasmáticos son insolubles en medio acuoso sanguíneo. Para ser vehiculizados, son incorporados a estructuras macromoleculares complejas, llamadas lipoproteínas. Estas tienen un centro o núcleo lipofílico formado por lípidos no polares (triglicéridos y ésteres de colesterol), y una superficie o interfase hidrofílica formada por lípidos polares (fosfolípidos y colesterol libre) y proteínas llamadas apoproteínas. El tamaño de las lipoproteínas es variable y su función es transportar grasa de ingesta y/o síntesis endógena hacia los lugares de depósito y/o de catabolismo. Las apoproteínas no solo contribuyen a la solubilización de las grasas para su vehiculización, sino que cumplen funciones específicas:

- 1) Actúan como cofactores de enzimas
 - Apo II: de lipoproteína lipasa
 - Apo A1: de lecitin colesterol acil transferasa. Componente de la LP(a)
 - Apo H: como modulador de LPL

- Apo A II: de la triglicérido lipasa hepática
- 2) Actúan como "ligandos" de las lipoproteínas a los receptores
 - Apo B 100 fija LDL al receptor
 - Apo E : fija remanentes de quilomicron a su receptor hepático y fija partículas con Apo E a receptores para LDL o receptores B-E
 - Apo AI: fija lipoproteínas de alta densidad (HDL) a receptores AI
- 3) Constituyen componentes estructurales de las partículas lipoproteicas
 - Apo B 48 : para la formación de quilomicrones
 - Apo B 100: para la formación de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL)
 - Apo AI: para la formación HDL
- 4) Actúan como intercambiadores de componentes de las lipoproteínas
 - Apo D: transportaría compuestos lipídicos de una lipoproteína a otra.

Las apoproteínas se distribuyen de la siguiente manera:

- Apo A: Se encuentra principalmente en la HDL y quilomicrones.
- Apo B 100: es el componente más importante de las LDL y se encuentra también en las VLDL.
- Apo B 48: es un componente de los quilomicrones.
- Apo C: se distribuyen en quilomicrones, VLDL y HDL.
- Apo E: se encuentran en VLDL, IDL, partículas residuales de quilomicrones y ciertas HDL.

Por ultrafiltración se puede separar 5 grupos o clases de lipoproteínas:

Los Quilomicrones, VLDL, IDL, LDL, y HDL con diferentes tamaños, densidad y composición de lípidos y apoproteínas, desempeñando cada una un papel definido en el transporte de lípidos (Figura II).

Quilomicron: es la lipoproteína de mayor tamaño (750 - 6000 Å) y la más liviana. Se origina en el epitelio del intestino delgado a partir de la grasa proveniente de la dieta. Entra a la circulación sanguínea a través de la vías linfática. Su función primaria es actuar de vehículo de transporte de grasa exógena (triglicéridos, colesterol, vitaminas liposolubles) hacia los tejidos periféricos y el hígado. Contiene apoproteínas B48, A1, Apo E, Apo A2, y Apo A4. Su tamaño varía en función de la magnitud de la ingesta grasa. En condiciones normales se halla presente sólo después de la ingestión de una comida con

grasa y es el responsable de la turbiedad que adquiere el suero en este período. Su pre-

sencia en el plasma en ayunas es anormal.

Fig. II: PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS DE LAS LP HUMANAS

LP	Electroforesis	densidad	lípidos	Apo	origen	funciones transporte
Q	en origen	0, 95	TR exo	AIV B48	intestinal	TR exo
VLDL	pre-beta	0, 95- 1.006	TR exo	B 100 CI, E CII	hígado	TR exo
IDL	beta	1. 006-1.009	C y T exo	B 100 E	VLDL	C endog.
LDL	beta	1. 009-1.063	C exo	B 100	IDL	C endog.
HDL	alfa	1. 063-1.210	PI y C	AI, AII, CII, E	hígado, intestino Q y VLDL	remoción colesterol tejidos extrahepáticos

El quilomicron de por sí no es aterogénico, pero la acumulación de su producto remanente, se cree, puede acompañarse de mayor riesgo.

VLDL (Very density lipoprotein, lipoproteína de muy baja densidad) o pre beta lipoproteína. Es mas pequeña que el quilomicron, oscilando su tamaño entre 280 y 750 Å. Contiene Apo B 100 y Apo E. Se genera en el hígado. Es vehículo de transporte de triglicéridos de origen endógeno hacia los tejidos periféricos. Normalmente se encuentra en el plasma en el período posprandial mediato hallándose sólo en pequeña cantidad en ayunas.

El sustrato fundamental para su formación lo constituyen los carbohidratos y el alcohol de la dieta, como así mismo una llegada importante de ácidos grasos al hígado por excesiva lipólisis periférica. En cantidades elevadas enturbia el suero. Su incremento se acompaña de mayor prevalencia de aterosclerosis aunque su papel directo en la aterogénesis es controvertido.

IDL (Intermediate density lipoprotein, lipoproteína de densidad intermedia), proviene del metabolismo de VLDL.

Está compuesta de partes iguales de colesterol y triglicéridos y 20 % de fosfolípidos. Contiene Apo B100 y Apo E. La elevación de IDL predispone a enfermedad ATC coronaria prematura como a enfermedad vascular periférica. Se eleva en la mujer después de la menopausia igualando la incidencia de éstas enfermedades a las del hombre. Su tenor disminuido antes de la menopausia estaría

relacionada a los niveles de estrógenos y por lo tanto a su efecto protector.

LDL (Low density lipoprotein, lipoproteína de baja densidad) o beta lipoproteína. Es una partícula pequeña (210-250 Å) y no enturbia el suero. Contiene Apo B 100. Su formación se realiza en condiciones fisiológicas a partir de VLDL teniendo como paso previo a la IDL. Constituye el principal reservorio de colesterol en el plasma (60-70 %). Está compuesta de un núcleo de colesterol rodeado de una lipoproteína denominada Apo B 100.

Su función primordial es transportar el colesterol sintetizado en el hígado hacia los tejidos periféricos. Es la lipoproteína mas aterogénica cuando se encuentra elevada. Las condiciones que hacen que explique su aterogenicidad son :

- Su pequeño tamaño y por lo tanto fácil penetración.
- Su gran carga de colesterol.
- Su riqueza en Apo B, que facilita su unión con el material intersticial y célula endotelial.

Actualmente se descubrió una nueva lipoproteína la **LP(a)**, con componentes similares a los de LDL (se considera que es una variante genética de ésta última), contiene colesterol, fosfolípidos y Apo B 100. La LP(a) se diferencia de las LDL, por la existencia de una segunda proteína o apolipoproteína A (apo a). Se cree que la apo A se une en forma covalente a la Apo B 100 mediante un único enlace disulfuro. Su valor normal en plasma es menor de 30 mg/dl. Se encontró un alto grado de homogeneidad entre la apo(a) y el plasminógeno, una serin-proteasa plasmática que desempeña un papel fundamental

en el sistema fibrinolítico. Esta serinproteasa es prácticamente idéntica a la apo(a). Sin embargo en el residuo de arginina donde el activador hístico del plasminógeno y otros activadores escinden el plasminógeno para producir la enzima activa plasmina, la apo(a) contiene serina, lo que la hace resistente a la escisión y activación subsiguiente. Por tanto se considera a la LP(a) como una partícula lipoproteica con un potencial tanto trombogénico como aterogénico. Diversos estudios han sugerido que debido a su similitud estructural con el plasminógeno la PL(a) puede interferir con los procesos relacionados con la generación de plasmina y la lisis del coágulo, además puede competir para la unión del plasminógeno con su receptor de la membrana celular. Además la LP(a) puede atravesar el endotelio e intervenir en el proceso de ATC, como vimos anteriormente.

HDL (high density lipoprotein, lipoproteína de alta densidad) o alfa lipoproteína. Se origina en el hígado, en el intestino y en el catabolismo periférico de los quilomicrones y VLDL. Es muy pequeña (menor de 250 Å). Contiene 30 % de colesterol, 25 % de fosfolípidos, 45 % de proteínas y pequeña cantidad de triglicéridos. Desempeña su papel fundamental en el transporte de colesterol, removiéndolo de los tejidos periféricos. Las mujeres tienen niveles mayores de HDL que los hombres. Se eleva con la administración de estrógenos y con la actividad física. La concentración de HDL presenta una relación inversa con la cardiopatía isquémica, siendo deseables niveles elevados de ésta lipoproteína.

Como señalamos el colesterol y los triglicéridos del plasma son transportados en lipoproteínas. Estas sustancias pueden provenir de la dieta o de la síntesis endógena.

El colesterol y los triglicéridos de la dieta son incorporados en el intestino en forma de quilomicrones (quilomicron naciente, el cual es rodeado de apoproteína B 48 y otras Apo A en el retículo endoplásmico de la célula, las partículas así formadas se concentran en las vesículas del aparato de golgi y de allí son secretadas a la circulación linfática) y de ésta manera son transportados en la sangre, y en su recorrido los quilomicrones adquieren apoproteínas adicionales (Apo E y diversas Apo C) procedentes de las HDL y pierden Apo A (I y IV). Los quilomicrones modificados así interactúan con lipoproteín lipasa (enzima

fijada a la superficie endotelial del los capilares, tejido adiposo, célula muscular y otros tejidos extrahepáticos) produciendo la hidrólisis de los triglicéridos ingresando los ácidos grasos liberados a las células. A medida que los triglicéridos desaparecen de las partículas, los lípidos de la superficie y las apoproteínas C y A son transferidas a las HDL. Con la pérdida de apo CII (cofactor de la lipoproteín lipasa) se reduce la afinidad de la partícula en cuestión para la lipoproteín lipasa, sin que pueda competir con efectividad frente a otras partículas. Los quilomicrones remanentes son fijados por receptores, que reconocen la Apo E, que junto con la Apo B 48 constituyen la dotación apoproteica de éstas partículas, en la membrana del hepatocito, ingresando a la célula donde libera el colesterol.

El colesterol y los triglicéridos sintetizados en el hígado son liberados en forma de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) La Apo necesaria para la secreción de las VLDL nacientes es la Apo B 100 en lugar de la Apo B 48. Las VLDL que, además de Apo B 100, contienen Apo C y Apo E que intercambia con las HDL, sufren la acción lipolítica de la lipoproteín lipasa y los ácidos grasos liberados se incorporan a los tejidos periféricos. La disminución del tamaño de las partículas que suponen la hidrólisis de triglicéridos se acompaña de pérdida de constituyentes de la capa periférica (fosfolípidos y Apo C que son transferidas a las HDL). Así se forman las lipoproteínas de densidad intermedia (IDL), las cuales ingresan al hepatocito con la participación de la lipasa hepática al perder la casi totalidad de los triglicéridos y apoproteínas, excepto la Apo B 100 se transforman en lipoproteínas de baja densidad(LDL), que contienen el mayor porcentaje de colesterol plasmático. Esta lipoproteína se une a receptores específicos del hepatocito y otros tejidos para ser degradados. Golstein y Brown, ganadores del premio Nóbel, demostraron que estos receptores de LDL son vitales para la incorporación de colesterol a las células. Cuando las células necesitan colesterol para sus necesidades específicas (síntesis de membranas, hormonas, ácidos biliares,) producen receptores de LDL que fijan a esas lipoproteínas y de ésta manera obtienen el colesterol que necesitan. Cuando ya no necesitan colesterol, disminuye la síntesis de receptores y por ende la incorporación de colesterol.

NIVELES DESEABLES DE COLESTEROL

Golstein y Brown definen como nivel apropiado al nivel de colesterol LDL plasmático que permite el óptimo funcionamiento de los receptores LDL y permite a las células disponer de suficiente colesterol para mantener el crecimiento e integridad celular. En diferentes células humanas estudiadas in vitro se ha visto que, a nivel celular, basta con 2, 5 mg/dl de colesterol LDL y, teniendo en cuenta el gradiente de concentración entre el plasma y el líquido intersticial corresponde a unos 25 mg/dl de colesterol LDL circundante. En las poblaciones con un estilo de vida occidental, el colesterol total y el colesterol LDL se elevan luego del primer año de vida, y en el adulto normal llega a superar 5 veces el nivel apropiado, de modo que las primeras alteraciones se producen ya en la infancia y en la adolescencia.

En la siguiente tabla pueden verse los valores deseables de colesterol

Colesterol total	deseable límitrofe elevado	Menos de 200 mg/dl 200-239 mg/dl > o igual 240 mg/dl
Colesterol de LDL	deseable límitrofe de alto riesgo	Menos de 130 mg/dl de 130-159 mg/dl Mayor de 160 mg/dl
de HDL	deseable	Mayor de 40 mg/dl
Triglicéridos	deseable	Menor de 200 mg/dl
Colesterol total/HDL=4. 5 (Índice de Castelli), menor o igual		

Los valores observados se consideran normales para individuos sin patología vascular definida, ya que en aquellos individuos que han padecido un evento vascular (coronario o cerebral), aunque las cifras de colesterol estén por debajo de éstos valores se consideran elevados para éste individuo y merece tratamiento agresivo a fin de modificar dichos valores.

DROGAS UTILIZADAS PARA EL TRATAMIENTO DE LAS DISLIPIDEMIAS

1-Resinas de intercambio iónico

- * Colestiramina
- * Colestipol

2-Inhibidores de la reductasa de HMG Coa :

- * Lovastatin(Mevlor, Sivlor)
- * Sinvastatina(Socor)
- * Pravastatina(Pravacol)
- * Mevastatina

3-Fibratos

- *Gemfibrozil(Hipolixan, Lopid, Gemfibrozil RO, Gedum 300)
- * Clofibrato (Atromids, Elpi 500)
- * Bezafibrato (Bezalip)
- * Fenofibrato (Procetoken)

4-Acido nicotínico

5-Probucof

6-Ácidos eicosapentaenoico y decosahexaenoico (Regulip)

7-Sustancias antioxidantes: vitamina E y C

Veremos a continuación los prototipos de cada grupo y las diferencias, si existen, entre las distintas drogas.

1-Resinas de intercambio iónico

* Colestiramina, Colestipol

Química:

Estas drogas son ácidos débiles, insolubles en agua, y resistentes a la acción de las enzimas gastrointestinales, no absorbiéndose cuando se administra por vía oral

Mecanismo de acción :

Forman complejos insolubles con los ácidos biliares interrumpiendo la circulación entero-hepática de los mismos. La excreción de los ácidos biliares aumenta entre 3 a 15 veces. Esta pérdida ocasiona un incremento en la síntesis hepática con el consiguiente aumento del catabolismo del colesterol.

Además dado que los ácidos biliares son necesarios para la absorción intestinal de colesterol hay cierta pérdida fecal adicional de esteroles neutros. La pérdida neta de ácidos biliares y esteroles neutros desde el hígado lleva a 2 (dos) cambios compensadores en el metabolismo hepático: un aumento del número de receptores LDL en la superficie celular y un aumento de la actividad de 3 hidroxil-3 metoxi glutaril Coa reductasa, la enzima que controla la síntesis de colesterol. Ambos mecanismos restablecen la homeostasis en el hígado.

do, proporcionando mayor cantidad de colesterol para la conversión en ácidos biliares.

El mayor número de receptores hepáticos de LDL lleva a una mayor captación de LDL desde el plasma, dando como resultado una menor concentración plasmática de LDL ω -lesterol. La efectividad de la resina depende de la capacidad de las células hepáticas de aumentar el número de receptores de LDL

Efectos colaterales:

El más común es la constipación, pudiendo generar bolo fecal y agravar la presencia de hemorroides. Otros efectos gastrointestinales adversos incluyen dolor abdominal, flatulencia, náuseas, vómitos, diarrea. En altas dosis puede ocasionar esteatorrea lo que interfiere con la absorción de vitaminas liposolubles así como de vitamina K, pudiendo por ésta razón existir mayor tendencia al sangrado así como mayor tendencia a la osteoporosis debido a un impedimento en la absorción de vitamina D.

Además puede ocasionar rash en piel y prurito en la lengua y región perianal.

Dosis y vía de administración

:

Estas drogas son administradas por vía oral, y como vimos no son absorbidas sino que se unen a los ácidos biliares y se excretan por materia fecal.

La dosis de colestiramina es de 4-24 mg por día, mientras que el colestipol es de 5-30 mg por día, repartidas en 4 tomas diarias, con las comidas y antes de acostarse.

Las mismas deben ser disueltas en agua o jugo de frutas antes de la ingesta.

Usos terapéuticos:

-Enfermedad cardíaca isquémica:

Trabajos de gran escala como el Lipid Research Clinic Coronary Primary Prevention Trial demostró un descenso en el riesgo de ésta enfermedad en un 19 % , sin embargo en nuestro país no se comercializa.

-Colitis asociada a antibióticos:

La colestiramina se liga a la toxina del *Clostridium difficile* y ha sido sugerida como una alternativa a la vancomicina para el tratamiento de ésta entidad.

-Hiperlipemia familiar:

Ha sido demostrada efectiva en el tratamiento de la hiperlipemia familiar heterocigota ,

gracias al aumento de los receptores LDL en el hepatocito.

-Desórdenes biliares:

Ha sido reportada con efecto benéfico en el tratamiento de la hiperbilirubinemia no hemolítica no obstructiva congénita.

Interacciones con otras drogas:

Las resinas pueden unirse a otros compuestos en el intestino disminuyendo su absorción, tales como cumarínicos, tetraciclinas, fenilbutazona, tiroxina, tiazidas, digoxina, etc.

2-inhibidores de la reductasa de HMG Coa :

Lovastatin:

Química

Estas drogas tienen en su estructura un anillo hexahidronaftaleno con 2 apéndices: un éster metilbutirato y un ácido hidroxilo que puede formar un anillo lactona. Así el lovastatin y sinvastatin tienen un grupo metilo en posición 6, mientras que el pravastatin tiene un grupo hidroxilo en esa posición. Esto hace que las 2 primeras drogas sean lipofílicas y el ciclo lactona es abierto en el hígado por hidrólisis química o enzimática dando origen a un betahidroxiácido que es la forma activa de la droga, mientras que pravastatin es hidrofílico o sea soluble en agua y la droga administrada es la forma activa de la misma y no necesita su modificación.

Mecanismo de acción:

Es un potente inhibidor competitivo de la enzima HMG CoA reductasa (hidroxil metil glutaril coenzima A reductasa), la enzima que controla la biosíntesis de colesterol en el hígado, lo cual a su vez desencadena un aumento compensador de la síntesis de receptores hepáticos de LDL y así disminuye la concentración plasmática de LDL. El lovastatin disminuye el LDL en un 35-42 %, sin afectar los niveles de VLDL ni HDL.

Farmacocinética

La absorción es irregular y es mayor cuando se administra con las comidas. Sufre en hígado un intenso metabolismo de primer pasaje, siendo este el principal sitio de acción. Se dice que la biodisponibilidad de la droga es de un 5 % de la dosis administrada. El 80 % es excretada por bilis y el 10 % por orina. El lovastatin se une fuertemente a las

proteínas plasmáticas, atraviesa la barrera hematoencefálica y placentaria .

La dosis de carga administrada es de 20 a 80 mg/día, una vez alcanzados los valores deseados de colesterol se puede continuar con dosis de mantenimiento de 510 mg/d. Es aconsejable administrarlo a la tarde o noche, y con las comidas, quizás porque el colesterol es sintetizado principalmente a la noche. El pico plasmático ocurre de 2 a 4 horas de administrada . El efecto comienza a verse luego de 2 semanas, con un máximo a las 4 o 6 semanas, desapareciendo el efecto recién al cabo de 4-6 semanas de suspendida la administración de la droga.

Efectos Colaterales:

Los efectos más comunes (2%) se observaron en el tracto gastrointestinal (diarrea, dolor abdominal, estreñimiento, flatulencia). Puede haber aumento de las transaminasas hepáticas, las cuales vuelven a la normalidad una vez interrumpido el tratamiento.

En un 0,5 % se ha descrito miositis, asociado a un aumento de la creatinina fosfoquinasa (CPK), observado fundamentalmente en pacientes que concomitantemente reciben drogas inmunodepresoras, gemfibrozil, ácido nicotínico, y eritromicina. Raramente fue observada rabdomiolisis pacientes con trasplante cardíaco.

Puede haber tendencia a sangrados en pacientes que concomitantemente reciben anticoagulantes orales por su tendencia a ser desplazados de su unión a las proteínas.

No deben ser administradas durante el embarazo por su tendencia a producir malformaciones (anormalidades vertebrales, fístula esófago traqueal, y displasia radial).

Se ha descrito cambios en la agudeza visual y opacidad del cristalino. Sin embargo algunos ensayos dudan de que éste efecto colateral sea producido por ésta droga.

Usos terapéuticos:

-Enfermedad coronaria: Existen trabajos publicados que demuestran regresión de las placas ATC en enfermos tratados con lovastatin.

-Hipercolesterolemia familiar heterocigota:

Disminuyen notablemente los valores de colesterol cuando se utiliza ésta droga más dieta.

-Diabetes mellitus.

Esta entidad es frecuente que curse con cifras de colesterol elevado, se ha visto que la reducción de los valores de glucemia asociados a el uso de lovastatin mejora las cifras de colesterol.

-Síndrome nefrótico:

Este síndrome es frecuente que curse con cifras elevadas de colesterol y triglicéridos. El uso de lovastatin demostró descenso en los valores de VLDL y LDL.

Interacciones:

Eritromicina, gemfibrozil, agentes inmunosupresores potencian el efecto colateral observado a nivel de músculos. Desplaza a los anticoagulantes de su unión a las proteínas plasmáticas.

3-Fibratos:

Gemfibrozil:

Esta droga reduce fundamentalmente los triglicéridos (45 - 50 %). El colesterol desciende en un 10-15 %, y aumenta el HDL en un 20-26%.

Mecanismo de acción:

No es del todo conocido. Posiblemente actúen inhibiendo la secreción hepática de VLDL . Además inhibe la lipólisis de triglicéridos almacenados en el tejido adiposo y disminuye la captación de ácidos grasos por el hígado. Ambas acciones llevan a un menor aporte de ácidos grasos al hígado, con disminución en la síntesis y secreción de VLDL, y por lo tanto menor cantidad de LDL colesterol en plasma y menor incidencia de eventos aterogénicos.

Farmacocinética:

Es absorbido bastante bien en el tracto gastrointestinal. El pico máximo se obtiene en 1 a 2 horas. La vida media es de 1,5 horas. El 98 % se une a proteínas plasmáticas. El 70 % es excretado por riñón en forma de metabolitos conjugados y el resto por las heces. La dosis recomendada es de 600 a 1200 mg/d.

Efectos adversos:

Puede observarse molestias gastrointestinales leves (náuseas, dolor abdominal). Ha sido relatado disminución de la libido. Puede existir exacerbación de la psoriasis en pacientes tratados con éstas drogas. Mareos y visión borrosa también han sido descritos. Existe una predisposición a la aparición de cálculos biliares. Puede ocurrir aumento de las transaminasas hepáticas.

Usos terapéuticos:

-Enfermedad coronaria: el estudio de Helsinki demostró una reducción del 34 % de eventos cardíacos fatales y no fatales.

Hipertrigliceridemias: Es útil en las dislipidemias asociadas a hipertrigliceridemia, ya que la reducción de los mismos es muy manifiesta.

Interacciones :

Potencia el efecto de los anticoagulantes orales por desplazamiento de su unión a las proteínas

Miopatías se han observado cuando son utilizadas conjuntamente con gemfibrozil y lovastatin.

Clofibrato

Mencionaremos las diferencias con el gemfibrozil.

Así se han descrito miopatías particularmente en pacientes con hipoalbuminemia.

Menos frecuentemente se vio aumento de peso, mareos, cefalea, fatiga, rash cutáneo, prurito, alopecia, impotencia, anemia y leucopenia.

Se ha reportado raramente insuficiencia renal y neumonitis eosinofílica.

Bezafibrato

Puede observarse un descenso en los niveles de glucemia de un 4-10 % en pacientes diabéticos.

Es una droga que está contraindicada en el fallo renal dado que en éstos pacientes la vida media se prolonga de 2 horas hasta 20 horas pudiendo acelerar el deterioro de la función renal.

4-Acido nicotínico:

Es un compuesto derivado de la pteridina. Grandes dosis reducen la concentración de triglicéridos por disminución de VLDL (el descenso se aprecia en 1 a 4 días de administrado, El LDL disminuye mas lentamente en 5 a 7 días de iniciado el tratamiento.

Mecanismo de acción:

No es del todo conocido. Se cree que inhibe la lipólisis en tejidos periféricos, produce menor esterificación de triglicéridos en el hígado y mayor actividad de lipoproteína lipasa.

Efectos adversos:

Ocasiona vasodilatación periférica, con rash cutáneo y eritema.

Disturbios gastrointestinales como dolor epigástrico, náuseas y diarrea.

Raramente ocurre urticaria, angioedema, y brocaespasmo.

Puede ocasionar elevación de las enzimas hepáticas

Farmacocinética:

Es absorbido bastante bien por el tracto gastrointestinal, el pico máximo ocurre a las 2 horas y la vida media es de 2 horas. La dosis recomendada es de 3-6 g/d.

5-Probucol

Química:

Consiste en 2 moléculas de hidroxitolueno butilado. Es altamente hidrófobo.

Mecanismo de acción :

probablemente podría reducir la síntesis de LDL o estimular su catabolismo.

Efectos adversos :

En un 10 % de pacientes ocurren efectos gastrointestinales (flatulencia, dolor abdominal, vómitos). Pueden presentarse reacciones de hipersensibilidad. Pueden existir arritmias cardíacas graves como ser torsión de punta secundarias a QT prolongado, en el ECG.

Farmacocinética:

La absorción en el tracto gastrointestinal es variable e irregular, la mayor parte se excreta por las heces. Se acumula lentamente en el tejido adiposo y puede persistir en grasa por 6 meses o más de suspendida la administra-

ción. la dosis recomendada es de 500 a 1000 mg/d.

Indicaciones:

Dislipidemias familiares homo y heterocigotas.

6-Acido eicosapentanoico y docosahexa-noico:

Se obtienen de aceites de pescados que habitan en aguas fría.

Mecanismo de acción :

Inhiben la síntesis de VLDL, produciendo un descenso de los niveles de triglicéridos. Además compiten con el ácido araquidónico, incluso con la ciclooxigenasa y lipooxigenasa, presentando un efecto antitrombótico atribuido al descenso de tromboxano A2 y aumento de prostaglandina I2 generando por lo tanto vasodilatación y antiagregación plaquetaria.

Efectos colaterales

Grandes dosis pueden ocasionar náuseas y eructos. fiebre mialgias y linfadenopatías han sido descritas.

Algunos pacientes han presentado epistaxis con el uso de éstas drogas.

Parecería una droga útil para el tratamiento de las hipertrigliceridemias sin embargo no hay datos suficientes en la literatura que avalen .

7-Sustancias antioxidantes: vitamina E y C:

Estas sustancia bloquean la oxidación de las LDL una vez ingresadas al endotelio vascular. No existen aún trabajos que autoricen su uso en ésta entidad. Existen 2 trabajos prospectivos (del Instituto Nacional de salud y un estudio europeo) destinados a evaluar el impacto de éstas drogas en la progresión de la enfermedad ATC vascular.

DISLIPOPROTEINEMIAS:

Constituyen un conjunto de afecciones caracterizadas por tener alteraciones en el metabolismo lipídico.

Pueden ser primarias o secundarias a otra enfermedad o dieta no adecuada, ésta última es la más frecuente. Revisten importancia las consecuencias nocivas que pueden ocurrir cuando existen éstos trastornos :la enferme-

dad aterosclerótica prematura y las pancreatitis recurrente. Es sabido que la aterosclerosis es más acentuada en presencia de niveles altos de colesterol, además la evolución de la enfermedad es más rápida.

Todos los estudios epidemiológicos han demostrado una relación positiva entre los niveles de colesterol y cardiopatía coronaria, habiéndose demostrado que el riesgo aumenta con concentraciones crecientes de colesterol. Así con concentraciones mayores de 260 mg/dl, el mismo es 5 a 10 veces superior que con valores por debajo de 200 mg/dl. Uno de los estudios más importantes es el Framingham (primer estudio de investigación de los principales factores de riesgo). Se vio que 1 de cada 15 hombres y 1 de cada 16 mujeres presentaban infarto de miocardio antes de los 60 años, y que ello estaba directamente relacionado con la colesterolemia. Así por cada 1% de elevación del colesterol por encima de 200 mg/dl hubo un 10 % de aumento de cardiopatía coronaria en hombres entre 20 y 40 años. Si se comparan individuos de ambos sexos y de todas las edades, por cada 1 % de ascenso de colesterol hubo un 2 % de incremento de cardiopatía (angina, infarto, muerte súbita, miocardiopatía isquémica).

En animales sometidos a dieta rica en colesterol se ha visto que desarrollan aterosclerosis que retrograda luego de 6 meses de sometido a dieta apropiada y descenso en los niveles sanguíneos de colesterol.

Sabemos que el HDL es un factor protector, cuando los niveles de HDL son bajos, aún con cifras de colesterol total relativamente bajas, el riesgo para cardiopatía isquémica es elevado, ocurriendo lo contrario cuando el HDL es alto.

De allí la importancia de descender los niveles de colesterol, ya que pruebas clínicas demuestran que por cada reducción del 1 % del nivel de colesterol sérico arroja una reducción del 2 % en la frecuencia de enfermedad coronaria.

TRATAMIENTO

Antes de iniciar el mismo se debe considerar y descartar las siguientes entidades:

-Presencia de alguna afección (Diabetes, síndrome nefrótico).

-Ingesta de drogas que alteren los niveles lipídicos (tiazídicos, estrógenos, anticonceptivos hormonales, etc)

-La cantidad de colesterol y grasa saturada consumida.

Por último se debe disponer de por lo menos 2 estudios lipídicos mínimos (colesterol, HDL, LDL, y triglicéridos) antes de comenzar el tratamiento. Para iniciar el mismo y evaluar su posterior eficacia, debe enfocarse el tratamiento en:

A) DIETOTERAPIA

B) FARMACOTERAPIA

A) Dietoterapia

Como regla que reconoce pocas excepciones (hipercolesterolemia familiar, y pacientes que han tenido un evento vascular-coronario o cerebral-) NO se debe comenzar el tratamiento farmacológico sin haber intentado la normalización de las diferentes fracciones lipídicas a través de la dietoterapia por un periodo no menor de 4 meses, resultando de la evaluación posterior, la necesidad o no de la indicación farmacológica.

La dieta es el pilar fundamental del tratamiento del colesterol, si no se hace dieta no tiene sentido la farmacoterapia. Muchos individuos han modificado sus dietas y han obtenido reducciones sustanciales en los niveles de colesterol. Como en la mayor parte de la población el problema del colesterol elevado radica en un exceso de alimentación, la modificación de la dieta es el enfoque más racional para éste problema.

Tres tipos de hábito alimentario contribuyen en forma significativa a mantener el colesterol elevado:

1- Muchos individuos consumen 15 a 20% de sus calorías como ácidos grasos saturados.

2-Existe una alta ingesta de colesterol(350-450mg/dl)

3-Hay un excesivo consumo de calorías que excede el requerimiento calórico y comúnmente causa obesidad.

La modificación en la dieta no debe ser transitorio sino permanente y debe ser tal que el total de calorías ingeridas debe mantener el peso deseado y ser balanceado desde el punto de vista nutricional, distribuyéndose de la siguiente manera:

-Carbohidratos:

50 a 60 % del valor calórico, con predominio de polisacáridos.

-Proteínas:

10 a 20 % del valor calórico

-Grasas:

30 del valor calórico, distribuidas así:

10 % ácidos grasos saturados,

10 % ácidos grasos monoinsaturados,

10 % Ácidos grasos poliinsaturados.

-Colesterol:

100 mg / 1000 calorías, sin exceder 250 a 300 mg/d

-Alcohol:

en caso de consumirlo, no debe exceder 5-ml de etanol/d

Calorías totales:

La obesidad no solo está asociada con un nivel alto de colesterol LDL, sino que es un factor de riesgo independiente de enfermedad coronaria. Una recomendación importante es disminuir el aporte calórico para reducir el peso de los pacientes obesos. Al disminuir el peso se puede contribuir a reducir el LDL colesterol y aumentar el HDL. La reducción de peso se verá facilitada con ejercicios programados.

Grasas totales:

No deben exceder el 30 % de las calorías totales.

-Ácidos grasos saturados: deben ser reducidos a menos del 10 % de las calorías totales. Son ricos en ácidos grasos saturados, las grasas animales, (manteca, quesos, leche entera, crema, a de leche, helados, carne vacuna, cerdo). Tres aceites son ricos en ácidos grasos saturados :de palma, maíz, coco.

-Cuando se reducen los ácidos grasos saturados pueden ser reemplazados por ácidos grasos poliinsaturados, sin sobrepasar el 10 % de las calorías totales. Existen 2 tipos de ácidos grasos poliinsaturados : omega 3 y omega 6. El ácido omega 6 mayor es el ácido linoleico. Varios aceites vegetales son ricos en ácido linoleico: aceite de soja, maíz, poroto, girasol. Pero son ricos en calorías totales como todas las grasas y aceites, pudiendo generar sobrepeso.

La mayor parte de los ácidos omega 3 son los aceites de pescado. Los mismos tienen la propiedad de disminuir el tenor de triglicéridos cuando se ingieren en altas dosis.

-El 10 % de calorías totales debe ser provisto por ácidos grasos monoinsaturados, especialmente ácido oleico. Es el mayor ácido graso encontrado en el aceite de oliva, así como en otros vegetales.

-Colesterol. De la dieta no es necesario para el normal funcionamiento del organismo. El exceso de colesterol contribuye a los niveles elevados de colesterol LDL. Las fuentes más ricas son : la yema de huevo, vísceras animales(hígado, cerebro, mollejas)Algunos mariscos son ricos en colesterol(camarones). La carne animal contiene colesterol (vacunos, ovinos, porcinos, , pollo), tanto en los músculos como en la grasa. Por lo que la carne a utilizar debe ser magra y pollo sin piel.

La manteca debe ser reemplazada por margarina, dado su alto tenor de colesterol.

-Proteínas:

Deben contribuir con el 10 % de las calorías totales. El pollo y el pescado son buenas

fuentes de proteínas (desprovisto de grasa), así como la parte no grasa de la leche por lo que los productos lácteos utilizados deben ser descremados. La clara de huevo contiene proteínas, la yema es rica en colesterol. Las nueces contienen proteínas y ácidos grasos no saturados.

-Hidratos de carbono:

Aportan el 50 a 60 % de calorías totales . Cuando se reduce la grasa de la dieta puede ser reemplazada por carbohidratos. Los carbohidratos de la dieta son azúcares simples (mono y disacáridos)

Los hidratos de carbono están presentes en frutas, vegetales, y legumbres (arvejas , porotos), y además contienen vitaminas (A, C, B,) y varios minerales necesarios en la dieta, así como en panes, cereales, arroz, por lo que deben ser incorporados en la dieta.