

# ¿Qué debería saber el médico de familia sobre...?

## Metabolismo del colesterol y mecanismos de acción de los fármacos hipolipemiantes

Jordi Vilaseca Canals

Médico de familia. ABS Sant Josep. CAP Just Oliveras. Institut Català de la Salut. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona. España.  
Correo electrónico: 16730jvc@comb.cat

### Puntos clave

- El órgano regulador principal del metabolismo lipídico es el hígado.
- La era genómica actual ha abierto multitud de líneas de investigación en el desarrollo de nuevos fármacos.
- Los oligonucleótidos permiten bloquear las funciones de determinados genes.
- Las estatinas continúan siendo el grupo farmacológico fundamental en el tratamiento hipolipemiante.

**Palabras clave:** Metabolismo lipídico • Tratamiento farmacológico • Farmacología.

### Introducción

El uso de fármacos para reducir el colesterol plasmático se inició con el clofibrato en la década de 1950. En aquellos años, a la vez que aparecieron en Estados Unidos y Gran Bretaña las primeras publicaciones que ponían en evidencia que los pacientes con enfermedad coronaria tenían elevadas concentraciones plasmáticas de colesterol, en Francia se descubrió que unos trabajadores agrícolas que habían estado expuestos a un insecticida tenían el colesterol en plasma notablemente bajo. Este insecticida era un análogo de clofibrato.

Estos hallazgos, después de diversas vicisitudes condujeron a que, unos pocos años después y auspiciado por la Organización Mundial de la Salud, se planeara el primer ensayo realizado nunca antes, de prevención primaria, en hombres sanos, utilizando un fármaco, el clofibrato, para disminuir el colesterol total (CT) en plasma con la finalidad de prevenir la enfermedad coronaria. Este ensayo fue el *WHO cooperative trial on primary prevention of ischaemic*

*heart disease with clofibrate to lower serum cholesterol* y sus resultados se publicaron en 1978.

Este ensayo confirmó la hipótesis básica de que la reducción de las concentraciones elevadas de colesterol en plasma (un 9% en este ensayo) podía disminuir la incidencia de la enfermedad coronaria a expensas de una reducción en la incidencia de infartos no mortales (un 25%), una reducción que fue mayor en el grupo de pacientes con colesterol más elevado. No obstante, la mortalidad coronaria no varió y se produjo un aumento de la mortalidad total motivo por el cual finalmente este fármaco fue desaconsejado.

Los fármacos hipolipemiantes actualmente disponibles poseen diferentes mecanismos de acción y tienen un efecto final distinto sobre las lipoproteínas. Aunque para el médico práctico no sea necesario conocer con precisión la manera en que actúan, para aquellos que están interesados en este campo, profundizar en el conocimiento del metabolismo lipídico permite, entre otras cosas, entender el significado de las magnitudes que habitualmente determina el laboratorio clínico en la evaluación del metabolismo lipoproteico. Por

ejemplo, comprender la fórmula de Friedewald cuando se utiliza para estimar la concentración de colesterol transportado por las lipoproteínas de baja densidad (LDL). Cuando se mide la concentración de triglicéridos (TG) en la sangre, como las lipoproteínas responsables del transporte de los TG son básicamente las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), el resultado obtenido es la concentración de TG transportados por las VLDL. En el contenido de las VLDL se estima que, cuando no hay anomalías, hay una cierta cantidad de colesterol (esterificado). Esta cantidad de colesterol representa la quinta parte del contenido, el 20% de su masa total, razón por la cual en la fórmula se dividen los TG por 5 (cuando las unidades son miligramos y por 2,21 cuando son mmol/L). Esta proporción del 20% deja de mantenerse cuando existe un exceso de TG en sangre, razón por la cual, en la hipertrigliceridemia, especialmente cuando alcanza los 400 mg/dL, no puede aplicarse la fórmula.

Otro ejemplo lo constituye el interés de la medición del colesterol no HDL, es decir, el colesterol transportado por todas las lipoproteínas excepto el transportado por las lipoproteínas de alta densidad (cHDL). Cuando la fórmula de Friedewald no puede aplicarse, el cálculo del colesterol no HDL (colesterol no HDL = CT – cHDL) informa del colesterol transportado por las lipoproteínas que contienen apolipoproteína B-100 y que tienen un potencial aterogénico (LDL, VLDL y VLDL remanentes o lipoproteínas de densidad intermedia [IDL]). El colesterol no HDL es predictivo de enfermedad coronaria y constituye una diana terapéutica que puede sustituir al cLDL cuando este no puede medirse.

## Metabolismo lipídico y desarrollo de fármacos

Con el objetivo clínico de reducir el riesgo residual de los pacientes que ya están tratados con fármacos hipolipemiantes se han desarrollado dos tipos de estrategias. Por un lado, se proponen estrategias terapéuticas muy intervencionistas, ya sea buscando reducciones acentuadas del colesterol transportado por lipoproteínas de baja densidad (cLDL) mediante el uso de fármacos potentes en monoterapia o en combinación, a dosis altas. Este tema no se trata en este artículo.

Por otro lado, se investiga el desarrollo de nuevos fármacos a partir de la mejor comprensión del metabolismo lipídico. En la era genómica actual, el descubrimiento de anomalías genéticas que producen cambios en el metabolismo permite la investigación de nuevos fármacos que inhiben o estimulan los elementos implicados en ellas y que pretenden obtener cambios lipídicos favorables. Un ejemplo de ello es el desarrollo de ezetimiba y la confirmación posterior de que el hallazgo de mutaciones asociadas a una menor actividad de la proteína de Niemann-Pick C1-like 1 (NPC1L1), que comportan una menor absorción de colesterol a nivel intesti-

nal, estaba asociado a una menor incidencia de cardiopatía isquémica.

Otro ejemplo son los fármacos inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) (alirocumab, evolocumab) a partir del descubrimiento que la inhibición de su unión con el receptor LDL impide la degradación de este con lo que produce una mayor expresión de receptores en la superficie del hepatocito y una disminución del CT y del cLDL (fig. 1).

En la actualidad son muchas las anomalías genéticas detectadas que generan líneas de investigación que pretenden el desarrollo de oligonucleótidos (antisentido, que evitan la producción de una determinada proteína) capaces de bloquear la funcionalidad de determinadas proteínas del metabolismo lipídico. Algunos ejemplos son los siguientes:

- Hallazgo de mutaciones asociadas a pérdidas de funcionalidad del receptor de LDL.
- Hallazgo de mutaciones en los genes que codifican las proteínas que inhiben la lipoproteína-lipasa (LPL) provocando que esta tenga mayor actividad.
- Detección de variantes genéticas asociadas a menores concentraciones de colesterol no HDL.
- Desarrollo de oligonucleótidos dirigidos a interferir la síntesis de apoproteína (a) para reducir la Lp(a).
- Búsqueda de péptidos miméticos de la apoA<sub>1</sub> activos en el transporte inverso del colesterol, pero también con otras actividades biológicas como son la antiinflamatoria e inmunomoduladora.

Vale la pena aclarar que se habla de mutación cuando la alteración del gen es infrecuente, entendiéndose como tal cuando se da en menos del 1% de la población; y se habla de polimorfismo cuando esta alteración se da en más del 1%.

## Metabolismo lipoproteico

El hígado es el órgano central del metabolismo lipídico y principal responsable de la síntesis de colesterol a través de los siguientes mecanismos:

1. A partir del colesterol de la dieta, captando los remanentes de quilomicrones.
2. Captación de las LDL mediante los rLDL, pero también captación del colesterol en forma de HDL y de remanentes de VLDL por receptores específicos.
3. Síntesis a partir de la acetil-CoA bajo el control de la enzima limitante 3-hidroxiacetil-CoA coenzima A (HMG-CoA) reductasa a través de una vía metabólica compleja (vía inhibida por las estatinas).

La función de las lipoproteínas es el transporte de lípidos desde los tejidos de origen a los tejidos donde son almacenados o consumidos (fig. 2). Una lipoproteína tiene un envol-

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/5679273>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/5679273>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)