

Diagnóstico y manejo de las dislipidemias

González Hidalgo Germán, Médico Internista Ángeles Metropolitanano

Abril 2019

Las lipoproteínas se clasifican por su densidad, de la más pesada a la más ligera, en quilomicrones de 1000 nm. (contienen triglicéridos exógenos Apo B48, Apo C11 y Apo E) que son metabolizados en el hígado y son transformadas en lipoproteína VLDL de muy baja densidad: 70 nm (con triglicéridos endógenos y Apo B100, Apo C11 y Apo E). Esta molécula pierde los triglicéridos en los tejidos periféricos pasando de IDL lipoproteína de densidad intermedia a LDL lipoproteína de baja densidad: 20 nm, conservando la Apo B100. El colesterol LDL es la partícula más aterogénica en el endotelio vascular. Existen metas según el riesgo cardiovascular (SCORE que toma en cuenta la edad, sexo, tabaquismo e hipertensión sistólica). Otras escalas agregan el antecedente de enfermedad vascular (EVC, IAM, enfermedad arterial periférica e IRC con FG < de 30ml.) para considerar alto riesgo y antecedentes familiares de enfermedad vascular prematura antes de los 60 años en mujeres y 50 años en hombres que podrían dar indicio de hipercolesterolemia familiar.

Otra molécula muy aterogénica con gran parecido al colesterol LDL es la lipoproteína (a) que tiene aproximadamente el mismo peso molecular que LDL, presenta en la superficie una proteína semejante al plasminógeno, produciendo un efecto pro-trombótico y pro-inflamatorio, y está relacionada a una mutación hereditaria.

La lipoproteína más ligera es el colesterol HDL, éste forma parte del ciclo de recuperación de colesterol LDL del endotelio periférico, requiere mantener niveles mínimos de 40 mg y optimo por arriba de 60mg con el ejercicio cotidiano.

Para entender las causas de la elevación de lipoproteínas, pueden dividirse en primarias o hereditarias y secundarias o asociadas a otras patologías.

La hipercolesterolemia familiar monocigóta es una patología caracterizada por niveles muy elevados de colesterol LDL (>190) desde la infancia, lo que genera enfermedad cardiovascular prematura y sobre todo enfermedad coronaria antes de los 55 años en hombres y antes de los 60 años en mujeres, desarrollando en el 30% xantomas tendinosos y la presencia de arco corneal en menores de 45 años. Para facilitar su diagnóstico, se aplican los Criterios de la Red de Clínicas de Lípidos Holandesas que pide 8 puntos para un diagnóstico de alta probabilidad, dándole el mayor puntaje a los niveles elevados de colesterol LDL.

P. Mata et al

Tabla 2 Criterios de la red de clínicas de lípidos holandesas para el diagnóstico de hipercolesterolemia familiar

<i>Historia familiar</i>	
Familiar de primer grado con enfermedad coronaria prematura (hombres <55 años y mujeres < 60 años) y/o Familiar de primer grado con niveles de cLDL > 210 mg/dl	1
Familiar de primer grado con xantomas tendinosos y/o arco corneal < 45 años y/o Familiar < 18 años con cLDL \geq 150 mg/dl	2
<i>Antecedentes personales</i>	
Paciente con enfermedad coronaria prematura (hombres < 55 años y mujeres < 60 años)	2
Paciente con enfermedad cerebrovascular o arterial periférica prematura (hombres < 55 años y mujeres < 60 años)	1
<i>Examen físico</i>	
Xantomas tendinosos	6
Arco corneal < 45 años	4

Análisis de laboratorio	
cLDL \geq 330 mg/dl	8
cLDL 250-329 mg/dl	5
cLDL 190-249 mg/dl	3
cLDL 155-189 mg/dl	1
Análisis genético	
Mutación funcional en el gen del <i>LDL</i> , <i>APOB</i> o <i>PCSK9</i>	8
Diagnóstico de HF:	
Certeza: \geq 8 puntos; probable: 6-7 puntos; posible: 3-5 puntos	
De: WHO publication No. WHO7HGN/FH/CONS/99.2 ¹³ .	

La hipercolesterolemia familiar combinada se caracteriza por la variabilidad en los niveles de colesterol y triglicéridos a lo largo de la vida del paciente y de sus familiares, cursando también con enfermedad cardiovascular prematura (< de 60 años) y niveles de colesterol LDL mayores de 60, debiendo descartar las dislipidemias secundarias (obesidad, diabetes mellitus, hipotiroidismo, alcoholismo, síndrome metabólico). Una clave para distinguirla es la elevación de la Apo B > a 120 mg.

Tratamiento: La recomendación de las Guías Europeas 2016 y de AHA 2018 sobre el tratamiento de pacientes con elevación del colesterol LDL se enfoca en el nivel de riesgo cardiovascular (3):

Personas de muy alto riesgo cardiovascular: SCORE > 10%

Enfermedad Cardiovascular establecida + DM 2

+ IRC con FG < 30 ml minuto

+ Hipercolesterolemia familiar

+Enfermedad vascular

Periférica Meta: Colesterol LDL < 70mg (una reducción del 50% si no puede alcanzarse).

Personas de riesgo cardiovascular Alto: SCORE > de 5%

Diabetes mellitus sin enfermedad cardiovascular

Enfermedad renal crónica moderada FG: 30-60 ml/min

Meta: Colesterol LDL < 100 mg /dl

Personas con riesgo cardiovascular moderado: SCORE < de 5%

Meta: Colesterol LDL < 115 mg/dl

La recomendación de las Guías AHS 2018 para el control del colesterol (6):

Continuar o iniciar altas dosis de estatinas (Atorvastatina 40-80 mg) (Rosuvastatina 20-40 mg) después del ingreso en los pacientes con síndrome coronario agudo sin importar los niveles de colesterol LDL.

Revalorar los niveles de colesterol LDL en 4-6 semanas y ajustar tratamiento.

Si no se logra la meta del colesterol LDL con dosis máxima de estatina tolerada, agregar ezetimiba o un inhibidor de PCSK 9.

Mecanismo de acción de las estatinas:

- 1) Las estatinas inhiben la enzima HMG-CoA reductasa intrahepática reduciendo la concentración intracelular de colesterol del hepatocito.
- 2) El bajo nivel de colesterol intracelular estimula la síntesis de los receptores de colesterol LDL promoviendo la captura de colesterol LDL plasmático.

- 3) El bajo nivel de colesterol intracelular disminuye la secreción de colesterol VLDL.
- 4) Las estatinas tienen un efecto antiinflamatorio endoleial que inhibe la producción del factor de necrosis tumoral alfa y la secreción de interleucina 2. Las estatinas estimulan la producción de óxido nítrico y de interleucina 10 en el endotelio.

Mecanismo de acción de la ezetimiba:

La ezetimiba disminuye la absorción de colesterol en el intestino delgado logrando disminuir el nivel de los quilomicrones.

Existen múltiples estudios que demuestran la disminución del riesgo cardiovascular cuando se logra una reducción del nivel de colesterol LDL menor al 50% (estudio JUPITER) (10).

Los estudios que miden el efecto del apego a largo plazo al tomar Atorvastatina 40 mg durante 7 años en la disminución del riesgo cardiovascular demuestran diferencias de un 10% más de enfermedad coronaria y muerte por todas las causas en los pacientes con un deficiente apego al tratamiento con estatinas (13).

Mecanismo acción de los anticuerpos monoclonales que inhiben la enzima PCSK9

La enzima PCSK9 se une normalmente a los receptores de colesterol LDL en la membrana del hepatocito, promoviendo la degradación del complejo colesterol LDL más receptor al haber logrado incluir el colesterol LDL dentro de la célula (12).

La inhibición de la acción de la enzima PCSK9 por el anticuerpo monoclonal logra que el receptor de colesterol LDL se recicle y regrese a la superficie del hepatocito para recapturar más colesterol LDL (12).

Este mecanismo de acción fue detectado en una hiper-colesterolemia familiar con exceso de enzima PCSK9. Se confirma en beneficio de la pérdida de la enzima PCSK9 en un grupo de afroamericanos en los que existe ausencia de la enzima con registros de colesterol LDL inferiores al 28% y una reducción de eventos cardiovasculares del 88% en 15 años (12).

Existen hasta el momento dos anticuerpos monoclonales, disponibles en el mercado y que han terminado sus estudios Fase 4, que inhiben la enzima PCSK9: Evolocumab 2017 Estudio FOURNIER y Alirocumab 2019 Estudio ODYSSEY.

Ambos estudios son complementarios. Son estudios multicéntricos muy grandes, de 27 000 y 19 000 pacientes doble ciego, que utilizan tratamiento con estatinas de alta potencia (Atorvastatina 40-80 mg y Rosuvastatina 10-20 mg) y en los que no se habían logrado niveles de colesterol LDL por debajo de 70 mg a pesar de haber agregado ezetimiba 10 mg en las primeras cuatro semanas

En el estudio FOURNIER (8) se agregaron en forma aleatoria Evolocumab 150 mg cada 15 días o 420 mg cada 30 días y placebo durante 48 meses. En el estudio ODYSSEY (11) se usó Alirocumab 75 mg cada 15 días y 150 mg cada 15 días en caso de falta de respuesta y placebo durante 36 meses.

En los estudios se logró una disminución del colesterol LDL de 30 mg en el estudio FURNIER y de 50 mg en el estudio ODYSSEY.

En ambos estudios se evalúa como *end point* primario la disminución del riesgo cardiovascular (MACE), Muerte cardiovascular, IAM, EVC, Hospitalización por angina inestable y revascularización coronaria. Logrando demostrar una reducción del riesgo cardiovascular del 15%. El estudio ODYSSEY demuestra que los pacientes con mayor beneficio fueron los que tenían niveles de colesterol LDL de más de 100 mg al inicio del estudio, con una disminución del riesgo cardiovascular del 24% (11).

El estudio FURNIER demuestra un mayor beneficio en el subgrupo de pacientes con enfermedad vascular periférica, con una disminución del riesgo cardiovascular (8).

Ambos estudios demuestran que tanto el Evolocumab como el Alirocumab son fármacos seguros sin mostrar diferencia con el grupo placebo en las evaluaciones de desórdenes neurocognitivos, sólo existe reacción local en el sitio de la inyección en un 3.8% (5, 11).

En un sub-análisis en el estudio ODYSSEY en el grupo con lipoproteína (a) elevada con valores mayores a 50 mg, se observó que en los pacientes que recibieron Alirocumab disminuyó la lipoproteína (a) un promedio de 5 mg y tuvieron una disminución significativa del riesgo cardiovascular comparado con el grupo placebo en el que no se observó ninguna modificación (11).

Finalmente, podemos decir que los inhibidores de PCSK9 son fármacos muy caros que deberán ser utilizados en pacientes con muy alto riesgo cardiovascular con enfermedad multivascular con LDL de más de 100 mg con tratamiento con estatina a dosis máxima tolerada y en pacientes con hipercolesterolemia familiar y elevación de lipoproteína (a).

BIBLIOGRAFÍA

1. Boileau C The PCSK9 Story CardioPulse Articles
 - a. Eur Heart J. 2016; 37: 134-52.
2. Campo Rafael Estudios Clínicos con inhibidores de la PCSK9
 - a. Rev ColombCardiol. 2017; 24 (52): 13-18.
3. Catapano Alberico L Guía ESC/EAS 2016 sobre el tratamiento de las dislipidemias Rev Esp Cardiol. 2017; 70 (2): 115e1-e64.
4. Cohen J.C Boerwinkle E, Mosley TH Jr et al Sequence variations in PCK9 low LDL and protection against coronary heart disease N Engl. J Med 2006; 354: 1264-72.
5. Giugliano Robert P. Design and rational of the EBBIMGHAUS trial A cognitive study of patients enrolled in the FOURNIER trial Clinical Cardiology 2017; 40 (2): 59-65.
6. 2018AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCN A Guideline on the Management of Blood Cholesterol JACC 2018.11.003
7. Lopez J Kuri Duran LR Velasco M Ruiz G AndoniM Guía de tratamiento Farmacológico de Dislipidemias para el Primer Nivel de Atencion Rev Mex de Cardiología 2013; 24 (3): 103-129 c.
8. Marc S Sabatine MD MPH Robert P Giugliano, MD Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease FOURIER N England J Med 2017;376:1713-22 DOI:10.1056/NEJMoa1615664.

9. Mata P. Alonso R., Ruiz A. González J. BadimonLDias Jet Al Diagnóstico y tratamiento de la Hipercolesterolemia Familiar en España documento de consenso Aten Primaria. 2015; 47 (1): 56-65.
10. Ridker Paul The Jupiter Trial-Results Controversis and Implicatiosn por Prevention CIRC: CARDIOVASC QUAL OUTCOME 2009; 2: 279-285.
11. Schwartz PG Sterg Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome ODYSSEY trial N Engl J Med 2018; 379: 2097-107 DOI:10.1056/NEJMoa 1801 174.
12. Sendon Jose Lopez Una Historia Resumida La inhibición de la PCSK9 y su desarrollo Clínico REV ESP CARDIOL Supl 2017; 17(A): 10-15.
13. Serban et al Risk for MI, CHD, and Mortality with Statin Intolerance JACC 2017; 69 (11): 1386-1395.