

Hipercolesterolemia Familiar: Actualización en Diagnóstico y Manejo

La hipercolesterolemia familiar (HF) es un trastorno genético caracterizado por niveles altos de colesterol, específicamente de lipoproteínas de baja densidad (LDL, por sus siglas en inglés o «colesterol malo»), en la sangre. La HF puede causar ataques cardíacos y accidentes cerebrovasculares a una edad más temprana de lo habitual. Existen 2 tipos de hipercolesterolemia familiar, heterocigótica u homocigótica y ambas formas son en la mayoría autosómicas dominantes. La más común es la HF heterocigótica donde solo uno de los alelos está defectuoso y su prevalencia es 1 paciente de cada 250. La HF homocigótica es menos común, más severa, ocurre a edades más tempranas, tienen complicaciones cardiovasculares más severas y su prevalencia es 1 paciente de cada 200, 000. Debido a mejores métodos diagnósticos, la prevalencia ha aumentado significativamente en los últimos años.

El tipo de colesterol que es muy alto en HF se llama colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C). Las personas con HF a menudo se ven perfectamente sanas y pueden tener este trastorno sin darse cuenta. Estos tienen mutaciones en sus genes que limitan la capacidad del cuerpo para eliminar el colesterol, lo que aumenta la cantidad de colesterol en el torrente sanguíneo. Los niveles anormalmente altos de colesterol en el torrente sanguíneo pueden provocar problemas graves y potencialmente fatales con el corazón y los vasos sanguíneos, como ataque cardíaco, accidente cerebrovascular e incluso la muerte. Esto es a causa de la acumulación progresiva de placa que bloquea las arterias.

Diagnóstico y Síntomas

La HF generalmente se diagnostica mediante una prueba de colesterol en la sangre, llamada «panel de lípidos», y la consideración de los antecedentes personales y familiares. Aunque las guías terapéuticas para el manejo de hipercolesterolemia de la Asociación Americana del Corazón (ACC por sus siglas en inglés) publicadas en el 2018 recomiendan que el perfil de lípidos en sangre puede ser evaluado sin estar en ayuna, cuando se sospecha una etiología familiar se debe hacer en ayuna. Los signos de HF también pueden ser visibles durante un examen físico. Estos pueden incluir depósitos amarillos en la piel (xantelasmas), un anillo blanco en la parte coloreada del ojo (arco corneal) en pacientes de edad menor a 45 años y depósitos de colesterol en los tendones de las manos, los codos y los tobillos (xantomas), Figura 1. Recientemente la Asociación Nacional de Lípidos (NLA por sus siglas en inglés) recomienda el uso de pruebas genéticas con el propósito de detectar casos tempranos en familiares de primer y segundo grado. En el caso índice con la condición se evalúa a cual es el tipo de mutación y se busca esta misma en los integrantes de la familia, lo que se conoce como prueba de cribado en cascada.

En las familias donde se ha diagnosticado HF, se aconseja que los niños se hagan la prueba de mutación genética desde alrededor de los 2 años. Esto permite cambios tempranos en la dieta para fomentar una alimentación saludable. Algunos niños con niveles muy altos de colesterol, o que tengan un familiar cercano con ataque cardíaco o accidente cerebrovascular de inicio muy temprano, pueden necesitar tratamiento con medicamentos para reducir su colesterol en la sangre a un nivel más seguro.

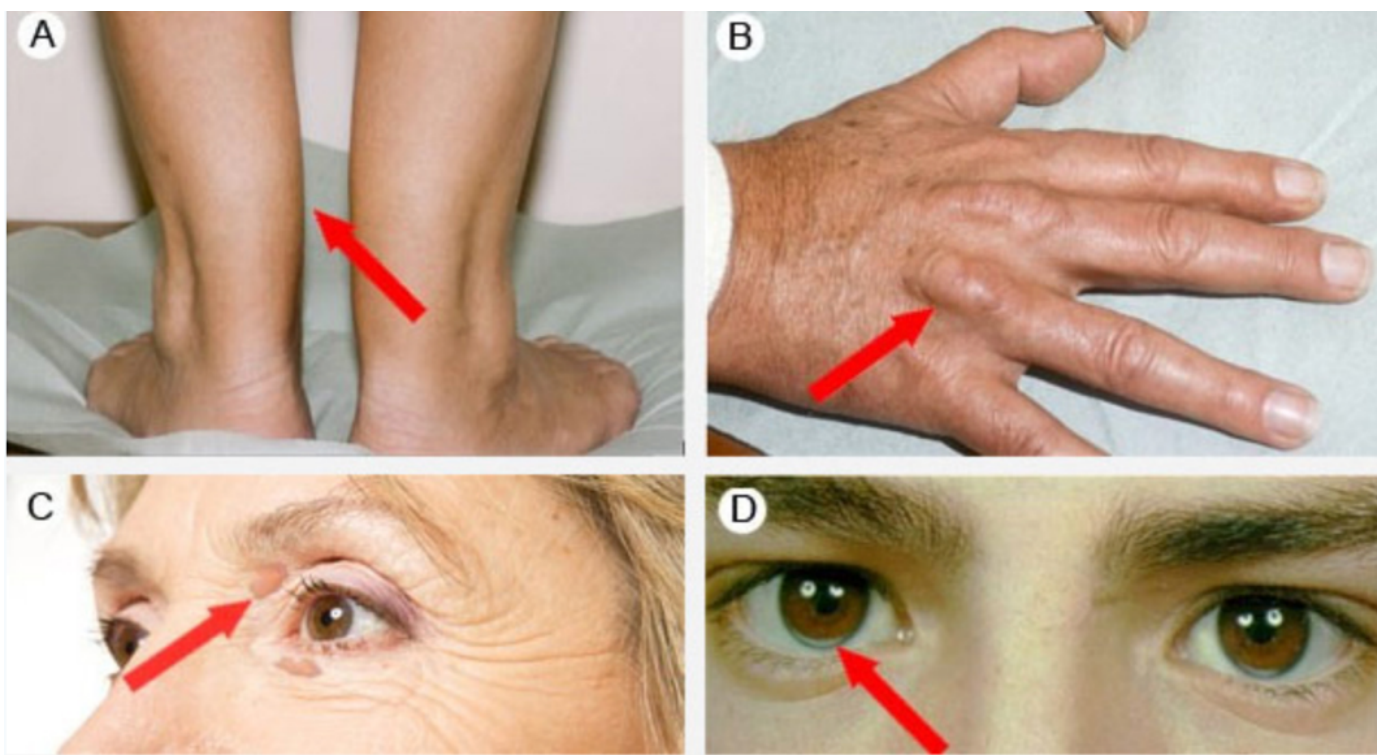


Figura 1

A y B. Xantomas de tendón; C. Xantelasmas; D. Arco Corneal (edad menos de 45 años)

Las mutaciones más comunes en esta condición son en: receptores de LDL, apolipoproteína B y ganancia de función en la enzima PCSK9. La mutación en el receptor de LDL es la más común, este se encarga de recoger el LDL del torrente sanguíneo y al fallar, el LDL sube a niveles muy altos. La segunda más común es en apolipoproteína B, esta proteína se encuentra en el LDL y otras lipoproteínas y se encarga de pegar el LDL a su receptor en la célula del hígado para ser metabolizado, si esta falla lleva a la misma condición. La ganancia de función de PCSK9 es la mutación menos común, esta enzima previene el reciclaje de receptores de LDL a la superficie de la célula del hígado, disminuyendo el número de estos y la capacidad para recoger el LDL del torrente sanguíneo. La función de esta enzima está aumentada en dicha mutación llevando también a HF.

Si la mutación envuelve ambos alelos (homocigótica), esta ocurre a edades más tempranas, incluyendo la niñez, es más severa y lleva a una mortalidad mayor si no es tratada adecuadamente.

Tratamiento

Modificaciones de Estilo de Vida:

Las personas con HF deben seguir una dieta saludable para el corazón que limite las grasas saturadas, tratar de mantener un peso saludable, realizar 2.5 horas de actividad física moderada o 75 minutos de actividad física vigorosa semanalmente, limitar el consumo de alcohol y no fumar ni usar productos de tabaco.

Medicamentos

Las estatinas, son los principales medicamentos para reducir el LDL. Estas en su mayoría tienen evidencia científica probada de disminución de eventos cardiovasculares y mortalidad. En los adultos con HF se recomiendan estatinas a dosis de alta intensidad (disminuyen > 50% del colesterol LDL de base), siempre y cuando sean toleradas, de lo contrario se deben usar las dosis máximas toleradas, tomando en cuenta las mialgias asociadas con estos medicamentos. La lovastatina, fluvastatina, atorvastatina, simvastatina y rosuvastatina tienen aprobación para uso desde los 10 años de edad. La pravastatina y pitavastatina tienen aprobación para uso desde los 8 años de edad. El uso de estatinas en pacientes pediátricos es en general a dosis más bajas. Si no se baja un 50% o no se llega niveles de LDL óptimos individualizados para el paciente se puede utilizar medicamentos de otro tipo. La ezetimibe es uno de estos medicamentos orales que reduce aproximadamente un 20% el LDL y tiene evidencia de reducción de eventos cardiovasculares en un ensayo clínico. El ácido bempedoico es otro medicamento oral recientemente aprobado con mecanismo de acción similar a las estatinas con acción en la cascada de producción de colesterol en la liasa de citrato ATP (ACL por sus siglas en inglés), pero esta carece de evidencia de reducción de eventos cardiovasculares. Los secuestradores de ácidos biliares y la niacina son otros medicamentos orales utilizados para reducir el colesterol LDL, con menos recomendaciones en las guías de manejo por carencia de ensayos clínicos con beneficios cardiovasculares y pobre tolerancia.

Una clase de medicamentos llamados anticuerpos monoclonales al PCSK9 se administran como inyecciones debajo de la piel cada 2 a 4 semanas. Estos son los más eficientes con reducción de LDL a más de 60% por encima de estatinas con o sin ezetimibe y poseen ensayos clínicos con evidencia de reducción de eventos cardiovasculares en pacientes con HF y enfermedad aterosclerótica cardiovascular de un riesgo mayor. De estos, evolocumab está aprobado para HF heterocigota desde los 10 años de edad. Un medicamento de este tipo fue recientemente aprobado con un mecanismo diferente para reducir directamente la producción de PCSK9 sin necesidad de anticuerpos: inclisiran. Este se administra subcutáneo por el método inicialmente, a los 3 meses y luego cada 6 meses. El ensayo de este para reducción de eventos cardiovasculares esta aun en proceso.

Para la HF homocigótica, se puede usar una cantidad limitada de medicamentos ya que responden pobremente a estatinas y otras terapias ya mencionadas.

El medicamento oral lomitapide es un inhibidor de la enzima microsomal *triglyceride transfer protein* (MTP) para reducir LDL, nonHDL y apoB en pacientes con HF homocigótica. Se debe monitorear las enzimas hepáticas antes y durante el tratamiento y titular en dosificación lentamente debido a efectos secundarios de hepatotoxicidad. Este no ha demostrado reducción de eventos cardiovasculares. Los anticuerpos monoclonales a PCSK9 están aprobados para la misma indicación en pacientes con HF

homocigénica y uno de estos, evolocumab, desde los 10 años. Recientemente se aprobó para uso en Estados Unidos en pacientes con HF homocigénica el medicamento en infusión intravenosa evinacumab. Este es un anticuerpo monoclonal al ANGPTL-3 para reducir LDL y se administra en infusión intravenosa por una hora mensualmente.

Aféresis de LDL:

La aféresis de LDL es una terapia médica para pacientes que no pueden cumplir con su objetivo de colesterol LDL con medicamentos y cambios en el estilo de vida. Este procedimiento elimina físicamente el colesterol LDL de la sangre. La sangre se extrae de un brazo y pasa por un filtro especial que elimina el colesterol LDL. La sangre recién filtrada, con un nivel de LDL mucho más bajo, se devuelve al otro brazo. Los profesionales médicos monitorean a los pacientes durante el procedimiento, que toma de 2 a 3 horas y generalmente se realiza una vez cada dos semanas. Esta modalidad de terapia ha disminuido en su uso debido a la disponibilidad de alternativas más eficientes para reducción de LDL como los inhibidores de PCSK9.

Guías de Manejo:

Las más recientes recomendaciones para el manejo de HF recomiendan una reducción de LDL más de 50% de su nivel base (no tratado) y que con esta reducción lleve a un LDL individualizado dependiendo del riesgo cardiovascular del paciente menos de 70, menos de 100 o menos de 130 mg/dL. Se debe estimar también el riesgo residual con el nonHDL (la resta del colesterol total menos el colesterol HDL), el cual debe estar aproximadamente 30 mg/dL mayor al que se recomienda de LDL, menos de 100, menos de 130, menos de 160 mg/dL.

Luego de obtener niveles adecuados de LDL y nonHDL se debe evaluar aquellos pacientes que aun puedan tener riesgo adicional cardiovascular midiendo apolipoproteína B. Esta debe estar menos de 90 u 80 mg/dL dependiendo del nivel de riesgo.

Se le ha dado recientemente mucho énfasis en pacientes con HF mayormente aquellos con eventos cardiovasculares, cerebrovasculares y estenosis de la válvula aórtica, la evaluación de niveles de lipoproteína (a) (Lp(a)). Esta es comúnmente hereditaria y asociada a HF mayormente aquellos con eventos recurrentes a pesar de estar tratados agresivamente. Un nivel de Lp(a) mayor de 50 mg/dL o mayor de 100 nmol/L se considera alto y se debe ser más agresivo en la reducción de LDL. Un oligonucleótido antisense para disminuir la síntesis de Lp(a) está corrientemente siendo evaluado en ensayos clínicos para posible uso futuro.

Especialista en Lipidos:

Si el paciente tiene HF y no tolera un medicamento como estatinas o reducir su colesterol LDL adecuadamente con medicamentos y cambios en el estilo de vida, es importante consultar a un

especialista en lípidos. Además, los pacientes de edad temprana como niños y adolescentes con HF también deben consultar a un especialista en lípidos. Para encontrar un especialista en lípidos certificado en su área, acceda a la página web de la Asociación Nacional de Lípidos (NLA), www.lipid.org.

Referencias:

1. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Grundy, S; Stone, N. *Circulation*. 2019;139:e1082–e1143. DOI: 10.1161
2. Consensus Statement by AACE/ACE on the Management of High Cholesterol and Prevention of Cardiovascular Disease Algorithm. Handelsman, Y, Jellinger, P, et al. *ENDOCRINE PRACTICE*. Vol 26 No. 10 October 2020. DOI: 10.4158/CS-2020-0490
3. Genetic testing in dyslipidemia: A scientific statement from the National Lipid Association. Brown, E; Sturm, A, et al. *Journal of Clinical Lipidology*. Vol: 14. Issue 4: p398–413
<https://doi.org/10.1016/j.jacl.2020.04.011>
4. Lipid measurements in the management of cardiovascular diseases: Practical recommendations a scientific statement from the national lipid association writing group. Wilson, P; Jacobson, T, et al. *Journal of Clinical Lipidology*. Vol: 15. Issue 5: p629–648. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2021.09.046>
5. Use of lipoprotein(a) in clinical practice: A biomarker whose time has come. A scientific statement from the National Lipid Association. Wilson, D; Jacobson, T. *Journal of Clinical Lipidology*. 13. Issue 3: p374–392. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2019.04.010>

Author

jmgarciamateo