

Título: DISLIPOPROTEINEMIAS FAMILIARES

Autores:

Dr. Alfredo Herrera González.

Especialista de 2º Grado en Medicina Interna, Profesor Auxiliar.

Dra. Josanne Soto Mata.

Especialista de 2º Grado en Bioquímica Clínica, Profesora Auxiliar.

Servicio de Medicina Interna

Email: medint@hha.sld.cu

Introducción

Por dislipoproteinemias (DLPs) se identifican un grupo de enfermedades metabólicas que producen niveles anormales de lipoproteínas plasmáticas. Las DLPs tienen significación clínica por su relación causal en el desarrollo de la aterosclerosis y de sus consecuencia orgánicas, estas últimas con una elevada tasa de morbilidad y mortalidad.

Las DLPs pueden ser **primarias** cuando su origen es heredo-familiar y **secundarias** cuando dependen de enfermedades como la diabetes mellitus, obesidad, síndrome metabólico, alcoholismo, hipotiroidismo y otras.

La prevalencia de DLPs en nuestro país es elevada; se estima alrededor de 25 % de la población adulta.

Las formas primarias de las DLPs requieren una atención familiar como todas las enfermedades genéticas.

El tratamiento descansa en dos pilares: tratamiento no farmacológico y tratamiento farmacológico.

Por tratarse de una enfermedad crónica con una elevada prevalencia a nivel mundial y por constituir un factor de riesgo importante para el desarrollo de la aterosclerosis, algunos países han establecido, a través de sus comités de expertos, las normas para su manejo. Cuba cuenta con su propio consenso: Guía Nacional para la prevención, detección, diagnóstico y tratamiento de las dislipoproteinemias. Este protocolo utiliza los criterios de esta guía y los del Manual de Prácticas Médicas del Hospital Hermanos Ameijeiras.

Nuestros centros asistenciales cuentan con muy pocas consultas para la atención a pacientes DLPs, en particular para los enfermos con formas primarias de la enfermedad, las que requieren, para su atención, de un equipo especializado

Objetivos

- Detectar pacientes con DLPs familiares
- Determinar el tipo de DLP familiar
- Realizar estudios genéticos a pacientes seleccionados
- Estudiar las familias portadoras de DLPs familiares
- Elaborar registros de pacientes y/o familias DLPs, que pueda utilizarse para la selección de pacientes que sean sometidos a investigaciones.
- Establecer el tratamiento según la LDL deseada.
- Intercambiar conocimientos con grupos de trabajo de Cuba y de otros países

- Contribuir a la reducción de la morbilidad y mortalidad por enfermedades cardiovasculares en pacientes con DLPs familiares.

Desarrollo

Universo

- Población adulta con DLPs heredofamiliares.

Procedencia de los pacientes

- Remitidos de cualquier parte del país.

Criterios de admisibilidad en consulta externa

- Todo paciente con sospecha clínica y hemoquímica de DLP familiar, según los criterios establecidos en los anexos 1 y 2.

Datos de identidad personal

- Los datos personales de cada paciente serán recogidos en una encuesta, diseñada con este fin y reconocida como Historia Clínica de DLPs

Enfermedades, síndrome o complicaciones que se atenderán

- Los pacientes con DLPs primarias se considerarán en dos categorías:
 - ⊕ DLPs genéticas complejas y de difícil manejo
 - Hipercolesterolemia familiar hétero y homocigoto
 - Hipertrigliceridemia familiar
 - Disbetalipoproteinemia
 - Hiperlipemia familiar combinada

- Hiperquilomicronemia
- Defecto familiar de apo B
- Hipoalfalipoproteinemia
- Hipercolesterolemia poligénica de difícil manejo

Las DLPs secundarias son identificadas, se inicia el manejo de las causas y son tributarias de atención por las especialidades a las que corresponda de acuerdo a la enfermedad de base.

Criterios de inclusión

- Los valores del perfil lipídico expresados en los criterios de admisibilidad, los signos clínicos de las DLPs y la demostración de agregación familiar para DLPs y enfermedades cardiovasculares.
- Síntomas y signos: xantelasmas, arco corneal, xantomas tendinosos, tuberosos, de los pliegues palmares y cutáneos o planos. Hepatomegalia, esplenomegalia, lipemia retiniana

Exámenes complementarios

- Perfil lipídico a todos
 - ⊕ Colesterol, triglicéridos, HDL y LDL para detección y confirmación de DLP
- Electroforesis de lipoproteínas: se realizará a los pacientes con cifras de colesterol >8.5 mMol/L y triglicéridos >4.5 mMol/L, o en cualquier otro que

sea necesario para precisar el tipo de DLP según la clasificación de Fredrickson-Levy-Lees.

- Apo B-100 en familias con sospecha hiperlipemia familiar combinada.
- Apo A-I en pacientes con HDL < 0.5 mmol/L en determinaciones repetidas.
- Lp(a) sólo para investigaciones.
- Estudios genéticos::
 - ⊕ Genotipo de Apo E en los pacientes con sospecha de dis-β-lipoproteinemia.
 - ⊕ Detección de la mutación en el gen del rLDL responsable de la HF
 - ⊕ Detección de la mutación R3500Q en el gen de apo B en los casos de hipercolesterolemia en los cuales se sospeche la presencia de dicha mutación.
- Despistaje de causas secundarias o complicaciones de DLPs
 - ⊕ Amilasa sérica (solamente en pacientes con hipertrigliceridemias ≥ 11.1 mMol/L).
 - ⊕ Prueba de tolerancia a la glucosa en los pacientes que tengan disglucemia de ayuno (glucemia de ayuno mayor de 5.6 a 6.9 mmol/L)
 - ⊕ Hb A1C en los pacientes con Hiperlipemias mixtas o Hipertrigliceridemias aisladas y glucemias mayor de 7.0 mmol/L o Antecedentes Patológicos Personales de Diabetes Mellitus tipo 2 para determinar el control metabólico de la enfermedad de base.

- ⊕ TSH en las mujeres mayores de 50 años con Hipercolesterolemia Aislada o Hiperlipemias Mixtas, para descartar Hipotiroidismo Subclínico y en pacientes con manifestaciones clínicas de Hipotiroidismo.
- ⊕ Identificación de manifestaciones ateroscleróticas subclínicas: electrocardiograma de reposo y ultrasonido doppler carotideo para determinar el engrosamiento del complejo intima-media mayor de 0.75 mm o la existencia de placas de ateromas.
- ⊕ Se determinará la Creatinina sérica y el Filtrado Glomerular.
- ⊕ Se determinará las pruebas de función hepática para determinar si la DLP es secundaria por daño hepático y para futuros tratamientos.
- ⊕ Se determinará Proteína C Reactiva en pacientes con enfermedades inflamatorias, para conocer el estado de actividad de la enfermedad de base, ya que las lipoproteínas pueden estar elevadas como reactantes de fase aguda. Cuando existan las posibilidades de realizar la PCR ultrasensible se realizará con fines de evaluación de riesgo.

Criterios diagnósticos

- DLPs que cursan con hipercolesterolemia
 - ⊕ Hipercolesterolemia familiar: su diagnóstico se basará en los criterios MED-PED y se realizarán estudios moleculares (Cuadro 1).

- ⊕ Defecto familiar de apo B: su diagnóstico también se basará en los criterios MED-PED elaborados para la HF ya que ambas entidades son indistinguibles desde el punto de vista clínico y analítico y se realizarán estudios moleculares descritos en el Cuadro 1 con los cuales se definirá el diagnóstico.
- ⊕ Hipercolesterolemia poligénica: prevalencia: 1/10-20 (alrededor 80 % de las hipercolesterolemias). Manifestaciones clínicas: pueden presentar xantelasmas y arco corneal. Generalmente no presentan xantomas. Laboratorio: cifras de colesterol generalmente menores que en la HF.
- ⊕ Sitosterolemia; trastorno raro cuyo defecto molecular básico se encuentra en los transportadores intestinales/biliares de esteroides ABCG5/ABCG8. Manifestaciones clínicas y analíticas: xantomas tendinosos y tuberosos a edades tempranas de la vida; desarrollo precoz de aterosclerosis (similar a la HF) y niveles séricos de colesterol normal o moderadamente elevado. Elevación de los niveles séricos de esteroides no colesterol (10-65 mg/dL).
- ⊕ Hipercolesterolemia autosómica recesiva: presenta un patrón de transmisión autosómico recesivo, elevados niveles séricos de colesterol (cifras intermedias entre la HF hétero y la homocigota) y desarrollo precoz de aterosclerosis. Es significativa la presencia de xantomas en edades tempranas de la vida.

Cuadro 1: Criterios diagnósticos de HF (MED-PED)

Aspecto	Criterio	Puntos
Historia familiar	• Familiar de 1er grado con enfermedad coronaria o vascular prematura	1
	• Familiar de primer grado con cLDL > 95 percentil y/o	1
	• Familiar de 1er grado c/xantomas y/o arco corneal	2
	• Niño menor de 18 años con cLDL > 95 percentil	2
Historia personal	• Antecedente cardiopatía coronaria precoz (♂ <55 años, ♀ < 60 años)	2
	• Antecedente de enfermedad vascular periférica o cerebral precoz (♂ <55, ♀ <60 años)	1
Examen físico	• Xantomas tendinosos	6
	• Arco corneal (< 45 años)	4
Analítica (con triglicéridos y cHDL normales)	• cLDL > 330 mg/dL (8.5 mMol/L)	8
	• cLDL 250-329 mg/dL (6.5- 8.5 mMol/dL)	5
	• cLDL 190-249 mg/dL (4.9- 6.5 mMol/L)	3
	• cLDL 155-189 mg/dL (4- 4.9 mMol/L)	1
Análisis genético	• Mutación en el gen del rLDL*	8
Diagnostico: seguro ≥ 8 puntos; probable : 6-7 punto; posible : 3-5 puntos		

Análisis de mutaciones en el gen del rLDL y el gen de apo B: Para la detección de las mutaciones en los mencionados genes se realizarán digestión con enzimas de restricción y/o aplicación de la técnica de SSCP y/o por secuenciación directa del gen y/o con el uso de micro matrices.

- Dislipidemias que cursan con hipertrigliceridemia

⊕ Hipertrigliceridemia familiar: manifestaciones clínicas: xantomatosis eruptiva. Laboratorio: triglicéridos 200-500 mg/dL (2,3-5,6 mMol/L) en

fenotipo IV. Triglicéridos >1 000 mg/dL en fenotipo V; CHDL usualmente baja.

⊕ Hiperquilomicronemia familiar: manifestaciones clínicas: usualmente diagnosticada en la infancia por dolor abdominal recurrente y pancreatitis. Lipemia retiniana, xantomas eruptivos, hepatomegalia, esplenomegalia. Laboratorio: ligera hipertrigliceridemia en los heterocigotos y severa en los homocigotos.

- Dislipidemias mixtas (hipercolesterolémica e hipertrigliceridemia)

⊕ Disbetalipoproteinemia o hiperlipoproteinemia tipo III: manifestaciones clínicas: xantomas de los pliegues palmares y tuberoeruptivos. ECV prematura. La diabetes mellitus y otras enfermedades pueden exacerbarla. Laboratorio: típicamente, colesterol 300-600 mg/dL (7.8-15.5 mMol/L), triglicéridos 400-800 mg/dL (4.5-9.0 mMol/L) o más elevados. Estudios moleculares: determinar el isomorfismo de Apo E.

⊕ Hiperlipemia familiar combinada actualmente es una de las dislipidemias primarias que está en proceso de revisión en cuanto a su definición y diagnóstico (Anexo 1). La caracteriza la elevación de triglicéridos de origen endógeno y la hiper Apo B-100.

- Hipoalfalipoproteinemias

⊕ Son un grupo heterogéneo de trastornos cuyas características fundamentales son la cHDL baja y un aumento del riesgo de

enfermedad coronaria. No consideraremos en este grupo a los casos con hipoalfalipoproteinemia asociada a hipertrigliceridemia.

- ⊕ Mencionaremos particularmente la Enfermedad de Tangier en la cual hay una deficiencia de LCAT y se caracteriza por opacidad corneal, anemia, proteinuria y severa hipoalfalipoproteinemia.
- ⊕ Consideraremos cHDL baja cuando se presente el paciente con cifras \leq 19 mg/dL (0.5 mmol/L) y niveles normales de triglicéridos.

Tratamiento

- Se reconocen cuatro tipos de pacientes:
 - ⊕ Hipercolesterolemia aislada
 - ⊕ Hipertrigliceridemia aislada
 - ⊕ Elevación combinada de colesterol y triglicéridos
 - ⊕ Reducción aislada de las HDL
- El tratamiento de la hipercolesterolemia se basa en 3 categorías de riesgo:
 - ⊕ Riesgo latente: con un solo factor de riesgo o riesgo global $<10\%$
 - ⊕ Riesgo moderado: sin cardiopatía isquémica pero con 2 ó más factores de riesgo o riesgo global entre 10% y $<20\%$
 - ⊕ Alto riesgo: los portadores de cardiopatía isquémica y equivalente o riesgo global $\geq 20\%$.
 - Se utilizarán calculadoras de riesgo vascular global

- El tratamiento es:

⊕ No farmacológico

- Hábitos nutricionales
- Ejercicios físicos
- Peso ideal
- Control del resto de los factores de riesgo

⊕ Farmacológico: emplear las siguientes drogas según Perfil Lipídico,

Datos	Simple	Combinación
-LDL elevada -Triglicéridos <200mg/dL	-Estatina -Niacina -Resina ó ezetimibe	<ul style="list-style-type: none"> • Estatina + Resina ó Ezetimibe • Estatina + Niacina • Resina ó Ezetimibe + Niacina • Estatina+Resina/Ezetimibe+Niacina
-LDL elevada -Triglicéridos 200-500 mg/dL -CoI No HDL > 200 mg/dL	-Estatina -Niacina -Fibrato	<ul style="list-style-type: none"> • Estatina + Niacina • Estatina + Fibrato • Niacina ó Fibrato + resina/ezetimibe
-Triglicéridos > 500 mg/dL	-Fibrato	<ul style="list-style-type: none"> • Niacina + Fibrato + Omega 3
-La LDL aféresis será indicada a los portadores de HF heterocigoto y homocigota		

⊕ Determinación de Riesgo Vascular Global y Metas terapéutica para enfocar los tratamientos farmacológicos en dos modalidades (No intensivos o Tratamiento Intensivo).

Dosis de los medicamentos (dosis diaria)

Resinas secuestradoras e ácidos biliares			
• Colestiramina (Questrán)		8-24 g/día	(2 subdosis)
• Colestipol (Colestid)		5-30 g/día	(2 subdosis)
• Colesevelam (WelChol) Tabl 625 g		(6-7 tabl/día)	
Inhibidores de la absorción intestinal del colesterol			
• Ezetimibe: 10 mg/día		(tabletas de 10mg)	
Inhibidores de HMG-CoA reductasa			
Destacando que la Atorvastatina y Rosuvastatina son las Estatinas que son las seleccionadas para los tratamientos intensivos.			
• Lovastatina	Mevacor	20-80 mg	En la comida
• Pravastatina	Pravachol	20-80 mg	Al acostarse
• Simvastatina	Zocor	20-80 mg	Al acostarse
• Fluvastatina	Lescol	20-80 mg	Al acostarse
• Atorvastatina	Lipitor	20-80 mg	Al acostarse
• Rosuvastatina	-	20-80 mg	Al acostarse
Niacina	-	1-6 g	2 a 3 subdosis
Análogos del ácido fibríco			
• Gemfibrozil	Lopid	600-1800 mg	1-2 subdosis
• Fenofibrato	Secalip	200-400 mg	1-2 subdosis
• Benzofibrato	Becalit	400 mg	1-2 subdosis
• Ciprofibrato	Hiperlipen	100-200 mg	1-2 subdosis

Medicina Natural y Tradicional (Medicina Integrativa)

Fitoterapia

Apiterapia.

Indicadores

Indicadores de estructura		Estándar
Recursos humanos	% de completamiento de personal calificado y personal auxiliar entrenado en el tema del PA	>95%
Recursos materiales	% de aseguramiento del instrumental y equipos médicos según PA	≥95%
	% de disponibilidad de los medicamentos expuestos en el PA	≥95%
	% de disponibilidad de los recursos para la aplicación de investigaciones	≥95%
Recursos Organizativos	% de disponibilidad del diseño organizativo para aplicar el PA	≥95%
	% de planillas para la recogida de datos del PA	100%
	% de base de datos electrónica	100%
Indicadores de procesos		Estándar
% de pacientes remitidos por posible dislipoproteinemia familiar para ser confirmados		>70%
% de oportunidad de obtener el tratamiento individual específico con las drogas o combinaciones terapéuticas según lo recomendado por el protocolo y la disponibilidad.		≥50%
% de pacientes a quienes se les pudo realizar las investigaciones suficientes para el diagnóstico		>80%

Indicadores de resultados	Estándar
% de pacientes que alcanzaron los objetivos terapéuticos de la LDL propuestos por el PA	>30%
% de pacientes con dislipoproteinemia detectados con cardiopatía isquémica	>25%
% de pacientes con dislipoproteinemia detectados con aterosclerosis carotídea	>50%
% de pacientes con dislipoproteinemia detectados con aterosclerosis iliofemorales	>25%
% de pacientes con dislipoproteinemia con disminución de complicaciones cardiovasculares	>30%

Información a pacientes y familiares

- Información sobre la significación de las dislipidemias en general y la del paciente en particular, así como los otros factores de riesgo en relación al desarrollo de la aterosclerosis y sus consecuencias orgánicas.
- Exámenes diagnósticos que se recomiendan, el por qué y para qué de la indicación.
- Tratamiento de su enfermedad, en particular los cambios en el estilo de vida y si fuera necesario, para lo que se utilizará la dietista o nutrióloga.
- Consentimiento informado en el caso de proyectos de investigaciones.
- Pronósticos y seguimiento del paciente (dónde, cómo, por qué, con quién)

Bibliografía

Alonso R, Mata P, Muñoz O, Fuentes-Jimenez F, Díaz JL, Zambón D, Tomás M, Martín C, Moyon T, Croyal M, Thédrez A, Lambert G. ((2016). PCSK9 and lipoprotein (a) levels are two predictors of coronary artery calcification in asymptomatic patients with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* Nov;254:249-253. doi: 10.j.atherosclerosis.2016.08.038

Croyal M, Fall F, Krempf M, Thédrez A, Ouguerram K, Ferchaud-Roucher V, Aguesse A, Billon-Crossouard S, Mata P, Alonso R, Lambert G, Nobécourt E.(2017). Plasma PCSK9 measurement by liquid chromatography-Tandem mass spectrometry and comparison with conventional ELISA. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* Feb 15;1044-1045:24-29. doi: 10.1016/j.jchromb.2016.12.040.

Escate R, Padro T, Borrell-Pages M, Suades R, Aledo R, Mata P, Badimon L. (2016) Macrophages of genetically characterized familial hypercholesterolaemia patients show up-regulation of LDL-receptor-related proteins. *J Cell Mol Med.* Sep 29. doi: 10.1111/jcmm.12993.

Kindt I, Mata P, Knowles JW. (2017).The role of registries and genetic databases in familial hypercholesterolemia. *Curr Opin Lipidol.* Feb 6. doi: 10.1097/MOL.0000000000000398.

Pérez de Isla L, Saltijeral Cerezo A, Mata P. (2016). Letter by Pérez de Isla et al Regarding Article, "Prevalence of Familial Hypercholesterolemia in the 1999 to 2012 United States National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES)". *Circulation* Nov 1;134(18):e393-e394.

Saltijeral A, Pérez de Isla L, Alonso R, Muñoz O, Díaz-Díaz JL, Fuentes F, Mata N, de Andrés R, Díaz-Soto G, Pastor J, Pinilla JM, Zambón D, Pinto X, Badimón L, Mata P; (2016). SAFEHEART Investigators. Attainment of LDL Cholesterol Treatment Goals in Children and Adolescents With Familial Hypercholesterolemia. The SAFEHEART Follow-up Registry. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* Nov 29. pii: S1885-5857(16)30330-9. doi: 10.1016/j.rec.2016.10.010.

ANEXO 1

Diagnóstico de la hiperlipemia familiar combinada

En la actualidad se proponen tres procedimientos, principalmente recomendados para el diagnóstico de la hiperlipemia familiar combinada:

- **Diagnóstico clásico.** presencia en más de 2 familiares de 1er grado, miembros de una misma familia de fenotipos IIb, o combinaciones de IIb con IIa ó IV. Este diagnóstico todavía se sigue utilizando en la mayor parte de estudios. Definiendo:

⊕ IIa = concentraciones de cLDL > percentil 90 y triglicéridos < al percentil 90

⊕ IIb = cLDL (o colesterol total) y triglicéridos > al percentil 90

⊕ IV = triglicéridos > al percentil 90 con cLDL (o colesterol total) < al percentil 90

(La inclusión del colesterol total en los fenotipos IIb y IV se basa en la dificultad del cálculo del cLDL en presencia de hipertrigliceridemia)

- **Diagnóstico basado en apo B y triglicéridos:** presencia en > 2 familiares de 1er grado de concentraciones de apo B > 120 mg/dL y triglicéridos > 1,5 mMol/L.
- **Diagnóstico basado en un nomograma:** ha sido propuesto recientemente por Veerkamp y cols. Se basa en el estudio de 32 familias holandesas con hiperlipemia familiar combinada bien definidas seguidas durante 5 años. Asigna un determinado número de puntos según el percentil de colesterol y triglicéridos y la concentración de apo B, calcula la probabilidad de un sujeto de ser afecto de Hiperlipemia familiar combinada, en el seno de una familia con fenotipo compatible

Criterios diagnósticos de Hiperlipemia Familiar Combinada

- **Diagnóstico de familia afectada:** Dos o más miembros de primer grado afectados de hiperlipemia mixta, o de combinaciones de fenotipos, entre hipercolesterolemia pura (IIa), hiperlipemia mixta (IIb) o hipertrigliceridemia (IV).

Exclusión: Presencia de xantomas tendinosos en la familia y cifras cLDL > 300 mg/dL en 2 o más familiares de 1er grado con fenotipo IIa

- **Diagnóstico de personas afectas:**

- ⊕ En adultos, que pertenezcan a familias con hiperlipemia familiar combinada, colesterol total por encima de 240 mg/dL (o cLDL > 160 mg/dL) y/o triglicéridos por encima de 200 mg/dL.
- ⊕ En menores de 20 años pertenecientes a dichas familias, CT > 200 mg/dL (o cLDL > 130 mg/dL) y/o triglicéridos > 120 mg/dL. Descartar causas secundarias

Criterios de exclusión

- IMC > 35 kg/m²
- HbA_{1c} > 10% (en sujetos con hiperlipemia mixta o hipertrigliceridemia)
- Hipotiroidismo no controlado (TSH > 5 mui/L)
- Consumo alcohol > 40 g/d y fármacos (corticoides, antipsicóticos nueva generación)
- Enfermedad hepática, insuficiencia renal, procesos inflamatorios agudos, trasplantes, infecciones en fase aguda, neoplasias y procesos crónicos en general