



Actualización en el tratamiento de la Hipercolesterolemia familiar

Dr. Rodrigo Alonso

Unidad de Lípidos

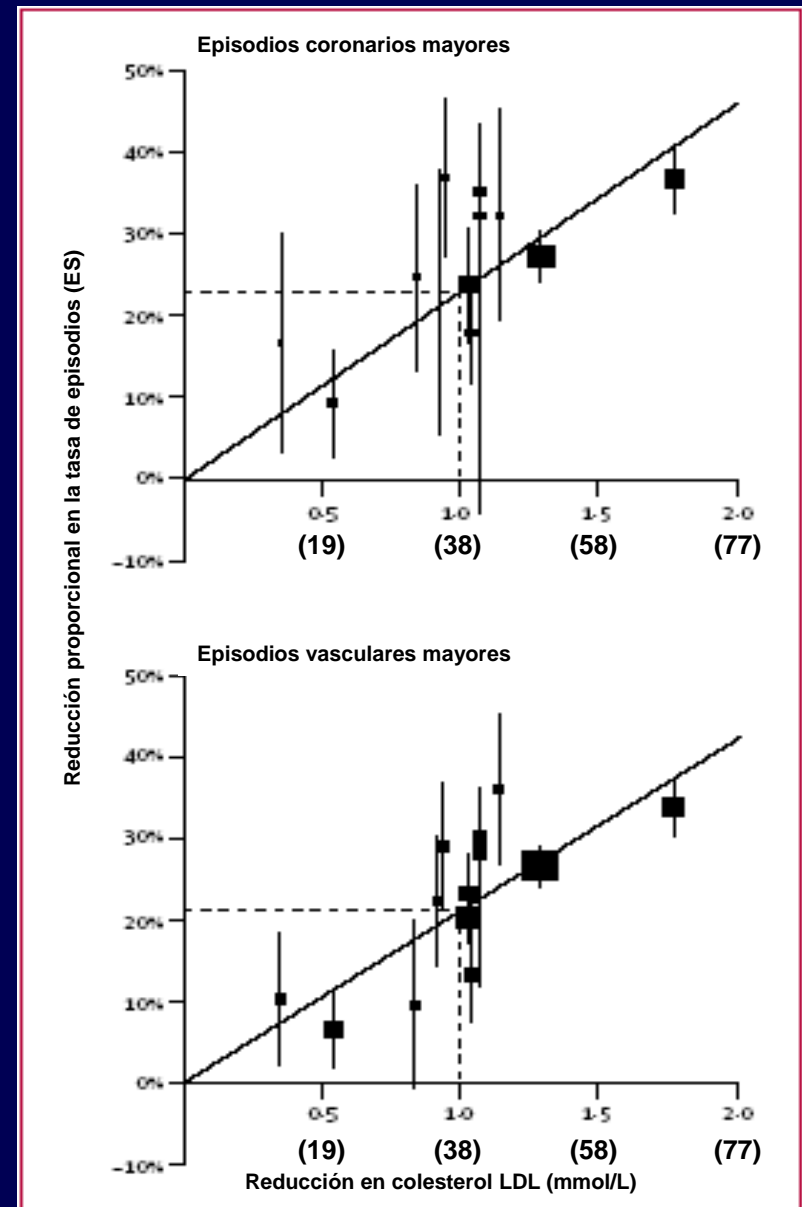
**Fundación Jiménez Díaz. Fundación Hipercolesterolemia Familiar,
Madrid. España**



“ mientras más bajo el c-LDL, mejor ”

- Clara relación entre la reducción del c-LDL y la reducción de episodios coronarios.
- 23% reducción de cualquier episodio coronario/vascular por cada 1mmol/L de descenso en c-LDL(40 mg/dl).
- Cualquier reducción en c-LDL es importante aun cuando el paciente no alcance el objetivo.
- Especialmente válido para aquellos casos de muy alto riesgo CV(**c-LDL muy alto**, p.ej >250 mg/dl)

Fuente. Baigent et al. Lancet 2005; 366.



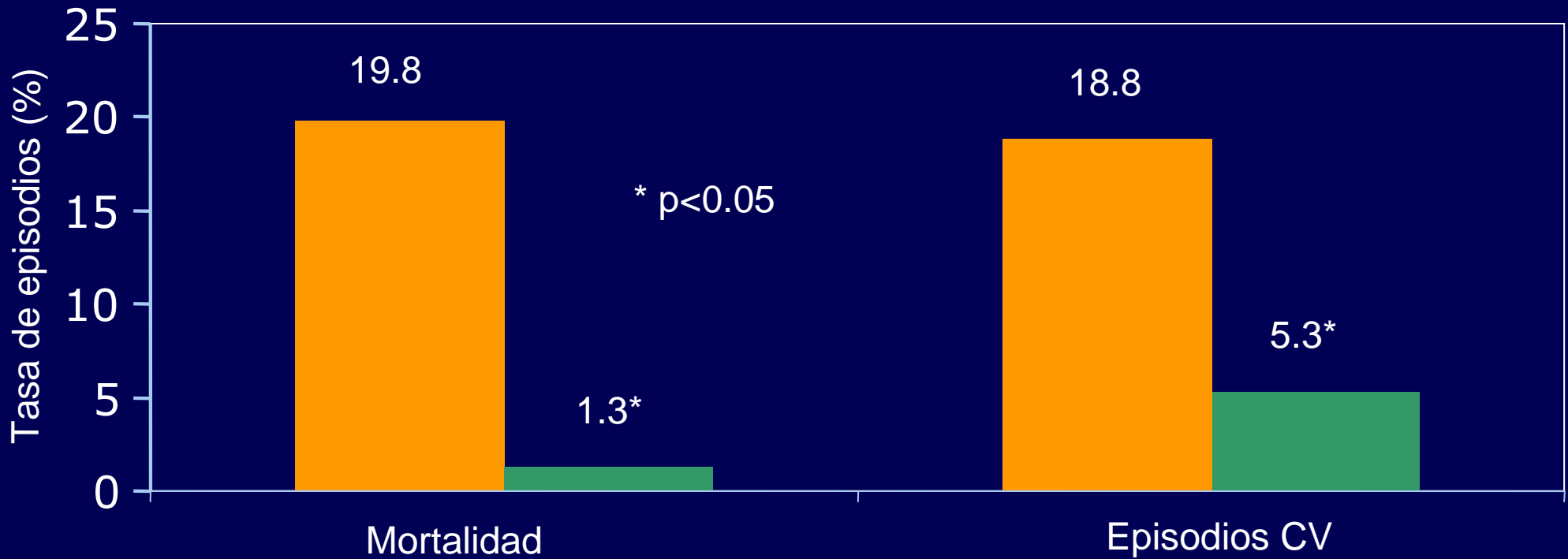


Evidencia del beneficio en la Hipercolesterolemia Familiar



Familial Atherosclerosis Treatment Study (FATS): Resultados de seguimiento a 10 años

Tratamiento habitual (n=101) Triple Terapia (n=75)



LDL-C 188→166 mg/dL; HDL-C 38→40 mg/dL ; TG 208→220 mg/dL

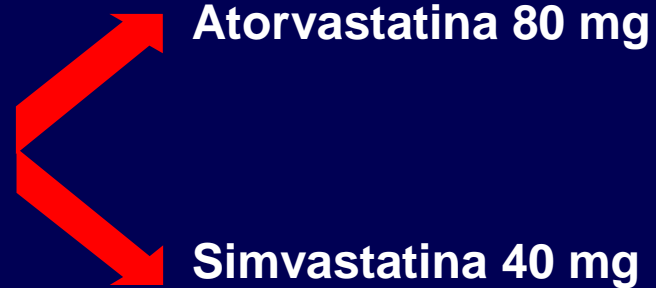
LDL-C 202→106 mg/dL; HDL-C 43→53 mg/dL; TG 210→134 mg/dL



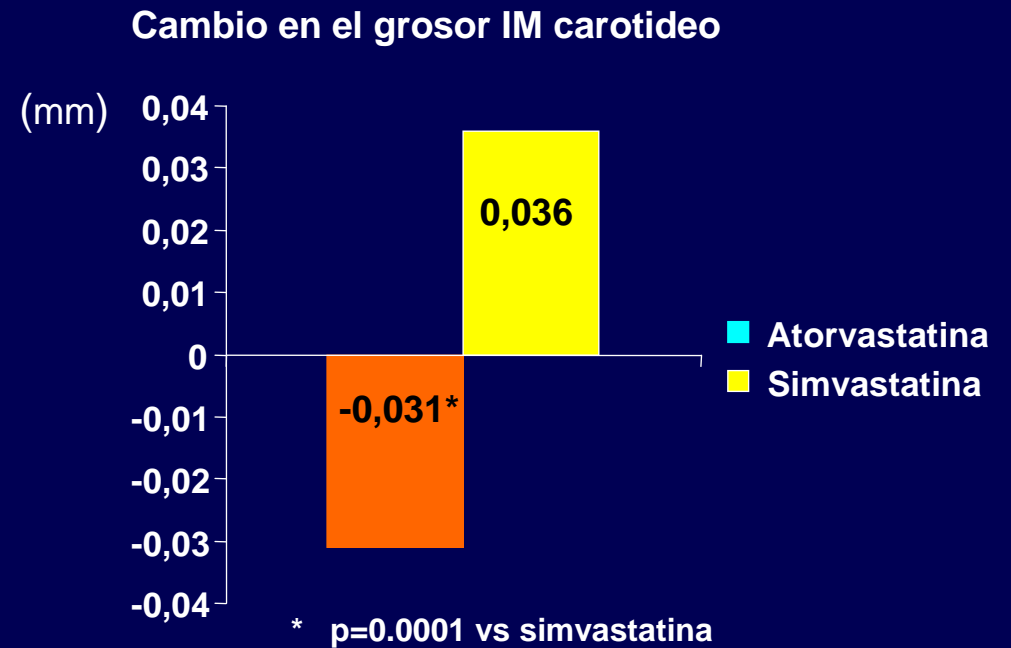
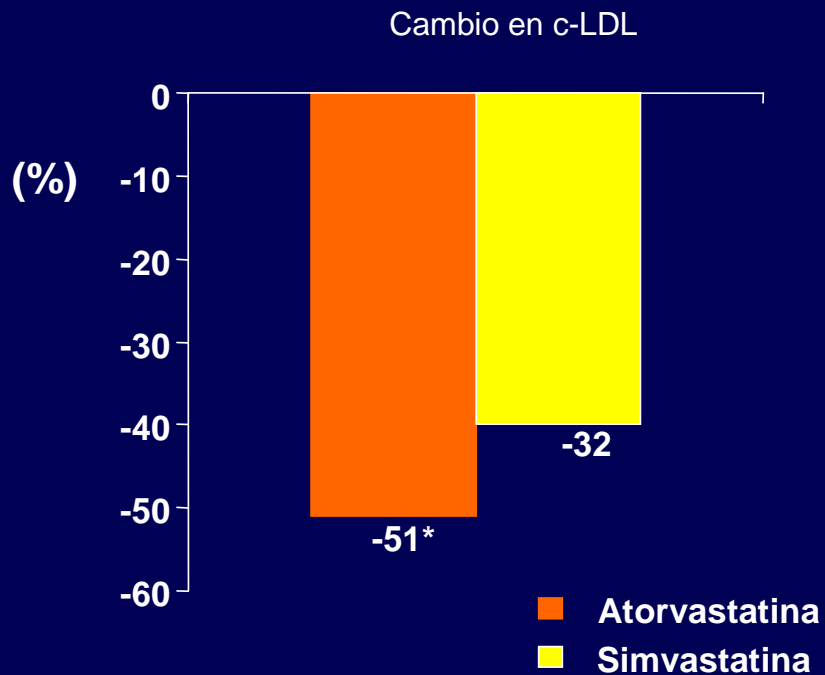
Estudio ASAP

- Hipercolesterolemia familiar
- C-LDL >212 mg/dL
- TG <400 mg/dL

326
pacientes
2 años



Resultados

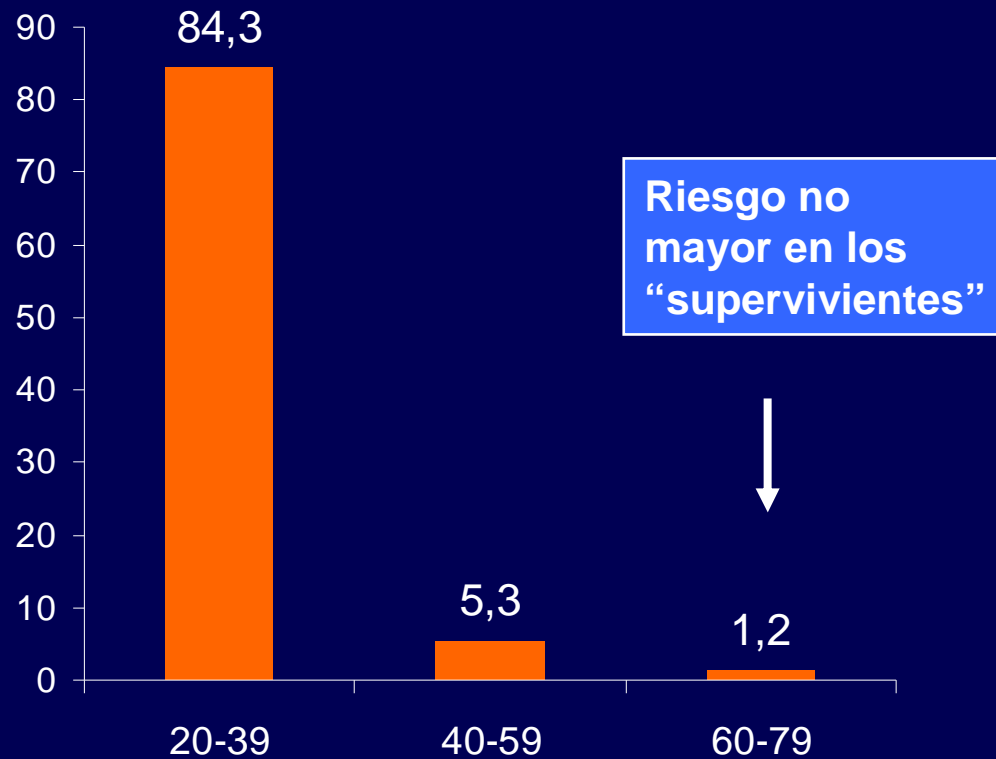


(Smilde T. Circulation, Suppl. 2, 2000; 102(18): 506)

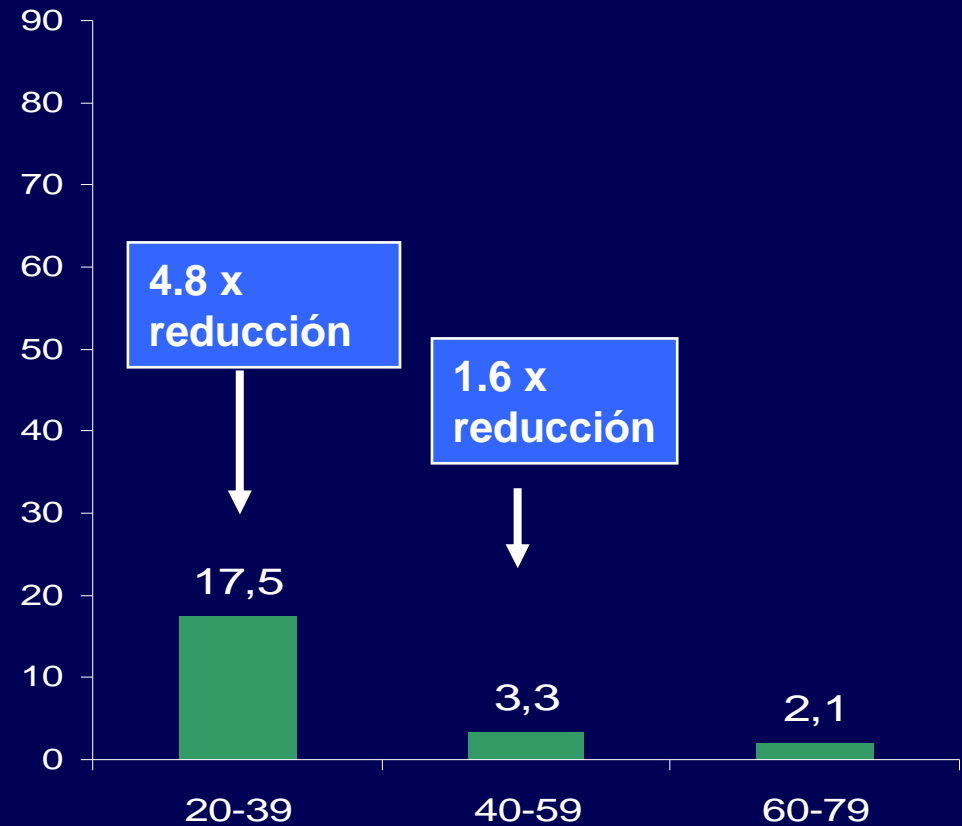


Reducen las estatinas la mortalidad en la HF ?

Antes del uso de estatinas (1991)



Después de 1992





Objetivos en Hiperlipemias Familiares

Disminuir el riesgo cardiovascular



Estimación del Riesgo CV mediante SCORE

- El riesgo puede ser más alto del indicado en:
 - ✓ Sujetos asintomáticos con evidencia de aterosclerosis subclínica (IBT<0.9; o eco carotidea o TAC coronario)
 - ✓ **Hiperlipemias Familiares (No se debe utilizar el Score)**
 - ✓ Sujetos obesos, especialmente aquellos con distribución abdominal
 - ✓ **Historia familiar de ECVP**
 - ✓ **C-HDL bajo o triglicéridos elevados**
 - ✓ Nivel socioeconómico bajo



Hipercolesterolemia Familiar

- Debido a su elevado riesgo de EAC, los pacientes con HF deben ser tratados intensivamente con estatinas desde jóvenes.
- Deben recomendarse cambios en el estilo de vida.
- Deben identificarse los familiares afectados mediante estudios de fenotipo y genotipo.



Guías Internacionales para el diagnóstico y tratamiento de la HF.

Factores de riesgo mayores

- Edad: Varón ≥ 30
Mujer ≥ 45 o Postmenopáusia
- Tabaquismo actual
- Historia familiar ECVP
- c-LDL muy elevado: > 330 mg/dl
- c-HDL < 40 mg/dl
- Hipertensión arterial
- Diabetes mellitus
- Lp(a) > 60 mg/dl

Categorías de riesgo

- Bajo riesgo a 10 años:
sin FR mayores
- Riesgo moderado a 10 años:
con 1 FR mayor
- Elevado riesgo a 10 años:
 - a) *con 2 o más FR*
 - b) *Aterosclerosis subclínica*
 - i) Engrosamiento intimal > 0.1 cm
 - ii) ITB < 0.9
 - c) *ECV clínica*



Guías Internacionales para el diagnóstico y tratamiento de la HF.

Objetivo terapéutico en c-LDL

Categorías de riesgo

Objetivo óptimo

c-LDL

Reducción mínima

Bajo

160 mg/dl

40 %

Moderado

130 mg/dl

50 %

Elevado

100 mg/dl

60 %

si estos objetivos en c-LDL no se alcanzan, es recomendable lograr al menos una reducción porcentual mínima.



Tratamiento de las Hipercolesterolemias Familiares

Manejo del RCV global

- Manejo de todos los FRCV presentes: tabaco, HTA, etc.
- Medidas dietéticas:
 - reducción de las grasas saturadas, grasas trans y de colesterol en la dieta.
 - Aporte calórico adecuado
 - Alimentos funcionales: esteroles vegetales (Flora Proactiv®, Danacol®, etc)
- Actividad física
- Tratamiento farmacológico



Consideraciones del tratamiento farmacológico

- Objetivo en c-LDL para reducir riesgo CV
- Elegir el fármaco adecuado según hiperlipemia
 - Hipercolesterolemia: estatinas; estatina+ EZE; ezetimiba; resinas; esteroides vegetales.
 - Hipertrigliceridemia: fibratos; ácido nicotínico; omega-3.
 - Hiperlipemia mixta: estatina+fibrato; estatina + ac.nicotinico.
- Dosis adecuada para conseguir objetivo o reducción del 50% en c-LDL.
- Permanente, solo se interrumpe ante eventos adversos.



Tratamiento de las Hiperlipemias Familiares

- Hipercolesterolemia Familiar:
 - Monoterapia con estatinas
 - Monoterapia con ezetimiba (intolerancia a las estatinas o CI a las estatinas)
 - Tratamiento Combinado:
 - Estatina + Ezetimiba
 - Estatina + Esteroles vegetales; resinas
 - Estatina + ácido nicotínico
 - Estatina + Fibrato (Fenofibrato)
- Hiperlipemia Familiar Combinada:
 - Monoterapia con estatinas o fibratos
 - Terapia Combinada:
 - Estatina + Fibrato
 - Estatina + Ezetimiba
 - Estatina + ácido nicotínico
 - Tratamiento Triasociado



Efecto de la terapia hipolipemiante sobre los lípidos

Tratamiento	TC	LDL	HDL	TG	Tolerancia
Resinas	- 20%	-15-30%	+3-5%	= +10%	Poca
Ácido nicotínico	-25%	-25%	+15-30%	-20-50%	Poca a razonable
Fibratos	-15%	-5-15%	+20%	-20-50%	Buena
Estatinas*	-15-30%	-24-50%	+6-12%	-10-29%	Buena
Ezetimiba	-	-18%	+1%	-8%	Buena

*dosis diaria de 40mg de cada una. No incluye a la rosuvastatina



Eficacia comparativa de los fármacos

Moniterapia con Estatinas

% REDUCCIÓN

ATORVA	SIMVA	LOVA	PRAVA	FLUVA	ROSU	
-	10	20	20	40	-	27 %
10	20	40	40	80	-	34 %
20	40	80			5	41 %
40	80				10	48 %
80					20	54 %
					40	58 %

Monoterapia con Ezetimiba: 10 mg/día 18 %

Monoterapia con Resinas: (dosis baja-alta) 10 - 15 %

Estatina más ezetimiba 21 - 25 %
(reducción adicional a la obtenida con la estatina sola)



Metabolismo de las estatinas

Estatina	CYP-450 Isoenzima	Aumento en la concentración Con inhibidores de 3A4
Atorvastatina	3A4	SI
Lovastatina	3A4	SI
Simvastatina	3A4	SI
Cerivastatina*	3A4/2C8	SI
Fluvastatina	2C9	No
Pravastatina	No	No
Rosuvastatina	Menor 2C9	No esperado

Glucoronización como vía de metabolismo de las formas hidroxiladas de las estatinas

* Retirado del mercado mundial

Bottorff M, Hansten P. *Arch Intern Med.* 2000;160:2273-2280.

Fujino H et al. *Xeno Metab Disp.* 1999;14:79-91.

McCormick AD et al. *J Clin Pharmacol.* 2000;40:1055.



Efectos adversos

- En general son bien toleradas.
- Efectos graves ocurren en $< 1\%$ pacientes
- Efectos más frecuentes: dispepsia, cefalea, mialgias, caída del cabello.
- Los 2 más importantes: hepatotoxicidad y miotoxicidad.



Estatinas e hígado

- **Aumento transaminasas > 3 veces VNL, < 3 %**
- **Varía de < 0,5 % dosis bajas hasta 3 % con dosis altas**
- **Transitoria y reversible, con normalización en 1-3 meses**
- **En ocasiones es suficiente con disminuir la dosis**



Estatinas y músculo

- **Varía desde mialgia hasta rabdomiolisis (CPK > 10 veces el VN con deterioro función renal)**
- **Incidencia de miopatía 0,1-0,5% en función de la dosis**
- **Incidencia de rabdomiolisis < 0,01% casos**



Factores asociados a un mayor riesgo de miopatía

- Edad avanzada
- Genero femenino
- Enfermedad renal o hepática
- Diabetes Mellitus
- Hipotiroidismo
- Polimedicación (inhibidores CYP450 3A4)
- Medicación específica concomitante (gemfibrocilo, etc)
- Consumo excesivo de alcohol
- Ejercicio físico extenuante

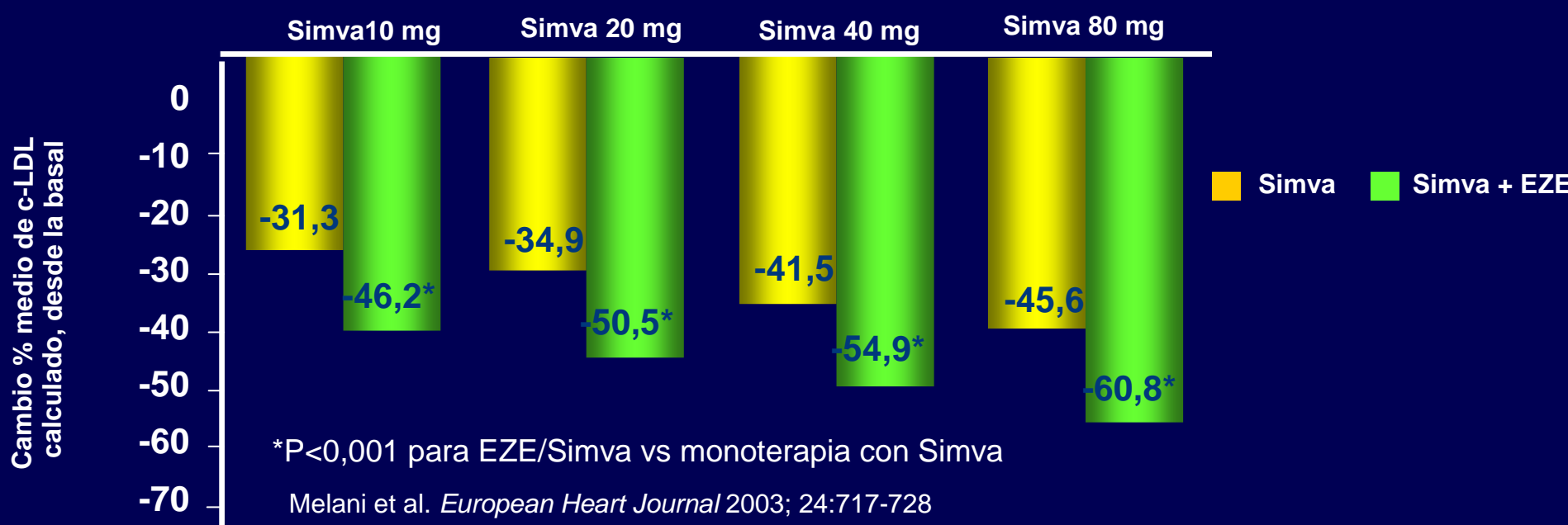
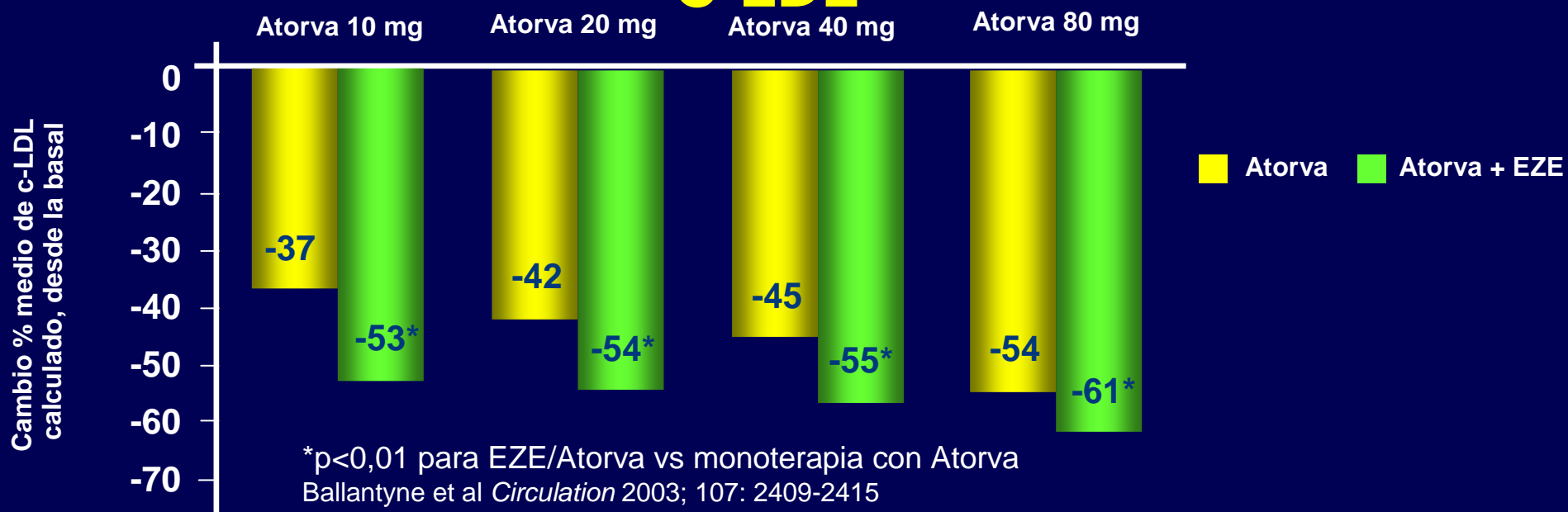


Fármacos con potencial de interacción

- **Fibratos, especialmente gemfibrozilo**
- **Antibióticos macrólidos y antifúngicos azoles**
- **Amiodarona y calcioantagonistas (verapamilo y diltiazem)**
- **Ciclosporina**
- **Nefazodona, fluoxetina**
- **Antihistamínicos (astemizol, terfenadina)**
- **Inhibidores de la proteasa**



Efecto de Ezetimiba coadministrada con estatinas en C-LDL





Fibratos

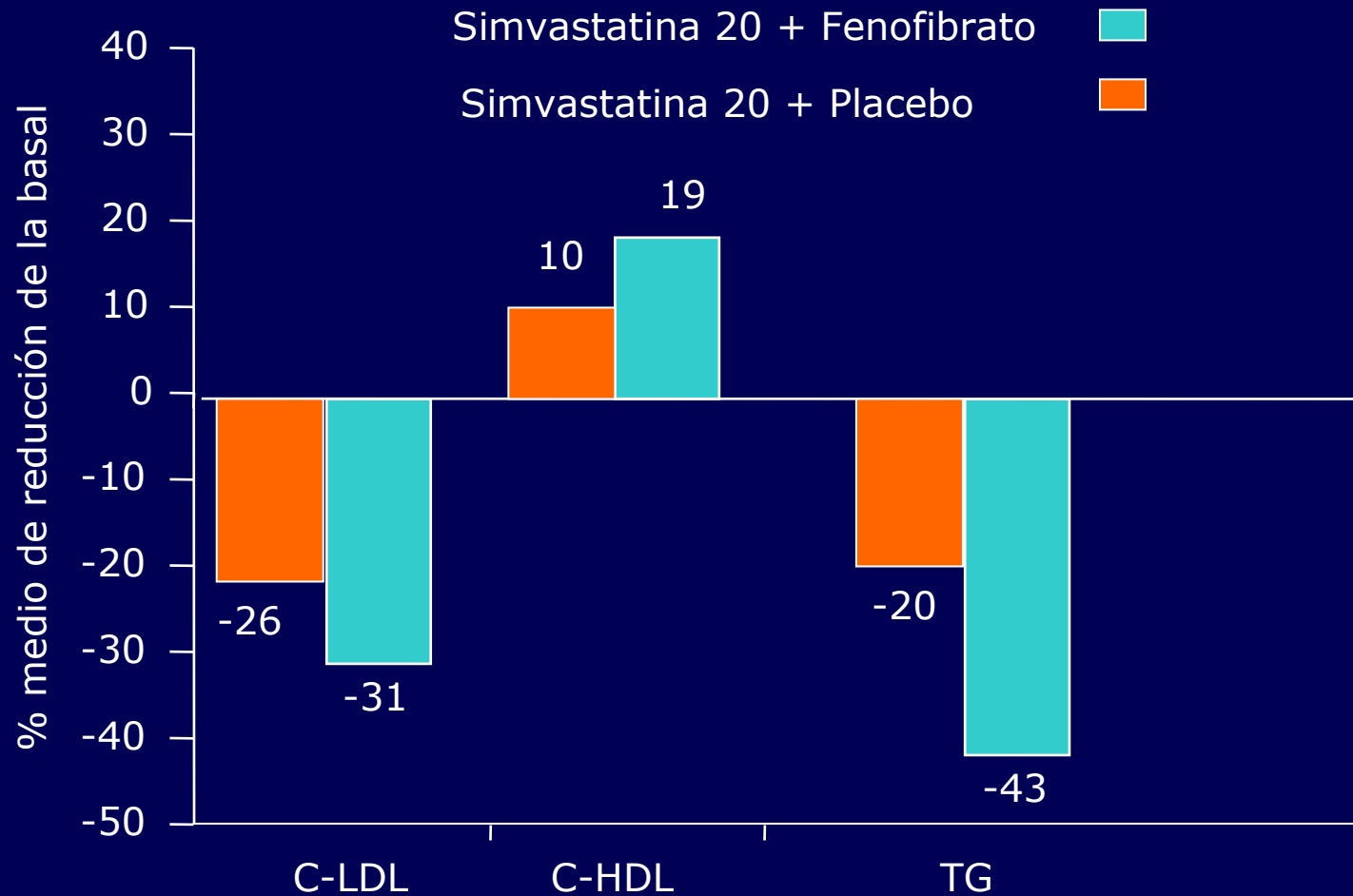
- Reducen Triglicéridos hasta en un 50% y aumentan c-HDL hasta en un 20%.
- Efecto sobre c-LDL varía dependiendo del fenotipo lipídico del paciente.
- Efectos adversos generalmente leves: dispepsia, incremento variable de litiasis biliar, aumento de las transaminasas.
- Miopatía en tratamiento combinado con estatinas (por millón de prescripciones)(1):
 - Gemfibrozilo 87 casos
 - Fenofibrato 4,5 casos

(1) Am J Cardiol 2005; 95:120-122



Terapia combinada

Estatina más Fenofibrato



1. Grundy SM et al. Am J Cardiol 2006;98:427-8



Tratamiento de la HF en niños y adolescentes

- Considerar tratamiento farmacológico en aquellos niños cuyo colesterol no se reduce con las medidas dietéticas
- Considerar factores de riesgo
- Estatinas a partir de los 10 años en niños y un año después de la menarquia en niñas
- Ezetimiba en monoterapia a partir de los 10 años
- Resinas a partir de los 6-8 años.



C-LDL > 190 mg/dL

C-LDL > 160mg/dL y otro FRCV



Estratificación del riesgo en niños con HF

- Los factores de riesgo clásicos también aumentan el riesgo CV en HF.
 - Historia familiar de ECV prematura
 - Sexo masculino y edad > 10 años
 - Tabaco (riesgo extra de 4)
 - Colesterol LDL > 240 mg/dL
 - Colesterol HDL < 40 mg/dl
 - Obesidad , Diabetes, HTA
 - Tipo de mutación



Tonstad S et al. *Pediatr Res* 1996;40:47-52
Wiegman A et al. *Circulation* 2003;107:1473-8



Diferencia media entre el efecto de estatina y Pbo en c-LDL en niños y adolescentes con HF

Estatina/dosis	N	duración	%Δc-LDL
Atorvastatina 10-20	140	26 s	-39.2%
Simvastatina 40	106	48 s	-37.2%
Lovastatina 40	35	24 s	-32.0%
Lovastatina 40	61	48 s	-21.0%
Pravastatina 40	57	104 s	-24.5%
Pravastatina 20	18	12 s	-29.70%
<hr/>			
Total	464		-29.7%



Seguridad del uso de estatinas en niños y adolescentes con HF

- Metaanálisis de estudios con estatina y placebo (doble-ciego, aleatorizados) en niños de 8 a 18 años.
- No hay un mayor riesgo de eventos adversos con estatinas
- No hay efecto sobre el crecimiento
- No hay efecto sobre la maduración sexual
- No hay un mayor incremento en las transaminasas y CPK comparado con placebo



Algoritmo para el diagnóstico y tratamiento de los adultos con HF

Valoración del Riesgo Cardiovascular

- Considerar a los individuos con HF como sujetos de alto riesgo CV
- Evaluar presencia de otros FRCV
- No utilizar las ecuaciones de Framingham y Score en estos pacientes (riesgo infraestimado)
- Objetivo en c-LDL:
 - a) ≥ 18 años sin FRCV = c-LDL < 160 mg/dL
 - b) presencia de 1 FRCV = c-LDL < 130 mg/dL
 - c) 2 o más FRCV o ECV establecida = c-LDL < 100 mg/dL.
- En el caso de no conseguir objetivo, intentar una reducción de al menos un 50% en c-LDL.
- La mayoría de los pacientes con HF tienen al menos 1 FRCV.



Algoritmo para el diagnóstico y tratamiento de los adultos con HF

Tratamiento

- Medidas dietéticas y control de todos los FRCV presentes
- Iniciar tratamiento con estatinas en función del c-LDL basal y el objetivo terapéutico
- Considerar ezetimiba, resinas o fibratos de inicio si hay contraindicación o intolerancia a las estatinas
- Mujeres en edad fértil deben discontinuar la medicación 2-3 meses antes de la concepción
- En el caso de embarazo no planificado suspender medicación
- LDL-aféresis en HF homocigota y heterocigota si c-LDL > 300 a pesar del tratamiento farmacológico o > 200 con ECV



Algoritmo para el diagnóstico y tratamiento de los adultos con HF

Optimizar tratamiento

- Aumentar la dosis de la estatina hasta el máximo tolerado y permitido para conseguir una reducción en c-LDL de al menos 50%
- Tratamiento combinado con ezetimiba, resinas o fibrato cuando se precise una reducción adicional de al menos un 15%.
- No utilizar Gemfibrozilo con ninguna estatina
- Si hay ECV prematura o presencia de otros FRCV de difícil control enviar a especialista
- Vigilar transaminasas y CPK periódicamente