

Algo más que una dislipemia mal controlada

Luis Eduardo López Cortés^a, Francisco Martínez Peñalver^a, Miguel Ángel Rico Corral^a,
Fernando Fabiani Romero^b y Ramón Pérez Cano^a

^aServicio de Medicina Interna B. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla. España.

^bUnidad de Lípidos. Servicio de Medicina Interna B. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla. España.

Mujer de 55 años, obesa no diabética, remitida por su médico de atención primaria para estudio, en la unidad de lípidos de nuestro hospital, de dislipemia mixta sin control óptimo tras tratamiento con gemfibrozilo 900 mg al día. En la exploración clínica, la paciente presenta unos nódulos de consistencia blanda, móviles, no dolorosos a la palpación, de $1,2 \times 0,8$ cm el mayor de ellos, en metacarpofalángicas y cara palmar de ambas manos, compatibles con xantomas tuberosos, sin otros hallazgos de interés. En el perfil bioquímico de factores de riesgo cardiovascular llamaba la atención un valor de cVLDL/TG de 0,38 (normal, hasta 0,27), lo cual nos puso en la pista del diagnóstico de una disbetalipoproteinemia. Realizamos una determinación del polimorfismo del gen de la ApoE, que nos confirmó que la paciente era portadora del genotipo E2/E2. Se llevó a cabo tratamiento con medidas dietéticas y atorvastatina 40 mg al día, con una notable mejoría de los valores lipídicos. Posteriormente, la paciente presentó un cuadro de claudicación intermitente, que llevó al diagnóstico de arteriopatía periférica severa.

Palabras clave:

Disbetalipoproteinemia familiar. Hiperlipoproteinemia tipo III. Hipercolesterolemia familiar. Betahiperlipoproteinemia.

SOMETHING MORE THAN A POORLY CONTROLLED DYSLIPAEMIA

A 55-year old woman, obese, non-diabetic was referred by her primary care doctor for a study in

the lipid unit of our hospital. She had mixed dyslipaemia which was not optimally controlled after treatment with 900 mg of gemfibrozil per day. In the clinical examination, the patient had soft, movable nodules, the largest of them being 1.2×0.8 cm, and painless on palpation, in the metacarpal phalanges and palms of both hands, compatible with tuberous xanthomas. There were no other findings of interest. The biochemical profile of cardiovascular risk factors highlighted a c-VLDL/TG value of 0.38 (normal up to 0.27), which led us to the diagnosis of a dysbetalipoproteinemia. We performed a polymorphism analysis of the ApoE gene, which confirmed that the patient was a carrier of the E2/E2 genotype. Treatment was prescribed with dietetic measures and atorvastatin 40 mg per day, with a marked improvement in the lipid values. The patient later presented with a clinical picture of intermittent claudication, which was diagnosed as severe peripheral artery disease.

Key words:

Familial dysbetalipoproteinemia. Type III hyperlipoproteinemia. Familial hypercholesterolemia. Broad-beta hyperlipoproteinemia.

La detección y el correcto abordaje terapéutico de las dislipemias son esenciales, tanto en el ámbito de la atención primaria de la salud como en el de muchas especialidades, especialmente en medicina interna. Es misión del clínico, cuando se enfrenta a cifras lipídicas alteradas, intentar profundizar en los mecanismos fisiopatológicos que han conducido a dicha alteración, con el fin de alcanzar una mayor comprensión del riesgo general del paciente y de las dificultades y expectativas del tratamiento a aplicar.

A continuación presentamos un caso de dislipemia que reviste interés por la relativa dificultad en

Correspondencia: Dr. L.E. López Cortés.
Correo electrónico: luiselopezcortes@gmail.com

Recibido el 19 de noviembre de 2008 y aceptado el 3 de julio de 2009.

el diagnóstico y la enseñanza práctica que puede aportar.

Paciente y métodos

Mujer de 53 años remitida desde atención primaria a nuestro centro (unidad de lípidos) para estudio y tratamiento de dislipemia mixta no controlada con gemfibrozilo 900 mg un comprimido al día. Aportaba el siguiente perfil lipídico: colesterol total (CT), 300 mg/dl; colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (cLDL), 196 mg/dl; colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (cHDL), 55 mg/dl, y triglicéridos (TG), 422 mg/dl.

Antecedentes familiares: hipercolesterolemia materna. Antecedentes personales: paciente sedentaria con hábitos de vida y alimentación inadecuados; fumadora de 18 paquetes/año, sin consumo de otros tóxicos; obesidad tipo II (peso, 105 kg; estatura, 165 cm; índice de masa corporal [IMC], 38,6) e hipertensión arterial diagnosticada hace 10 años en tratamiento con 10 mg de bisoprolol y una combinación comercial de fosinopril/hidroclorotiazida 20/12,5 mg, administrados una vez al día. No realizaba ningún otro tratamiento farmacológico aparte de los descritos.

La exploración física de la paciente no mostró alteraciones patológicas, excepto unos nódulos de consistencia blanda, móviles, no dolorosos a la palpación, de $1,2 \times 0,8$ cm el mayor de ellos, en metacarpofalángicas y cara palmar de ambas manos, compatibles con xantomas tuberosos (fig. 1).

Se solicitó hemograma, perfil bioquímico de factores de riesgo cardiovascular y estudio de la función tiroidea. Los datos fueron los siguientes: CT, 350 mg/dl; cLDL, 221 mg/dl, cHDL, 60 mg/dl; TG, 354 mg/dl; cVLDL, 134 mg/dl; apolipoproteína A-I, 151 (intervalo normal, 115-210) mg/dl; lipoproteína (a) [Lp(a)], 94 (valor normal, < 30) mg/dl; apolipoproteína B-100, 126 (intervalo normal, 55-135) mg/dl; homocisteína, 8,1 (valor normal, < 14) $\mu\text{mol/l}$; proteína C reactiva (PCR) ultrasensible, 9,58 (valor normal, < 3) mg/l; cociente CT/cHDL, 5,83, y cVLDL/TG, 0,38 (normal hasta 0,27). Función tiroidea sin alteraciones.

Estos datos confirmaban que nos encontrábamos ante una dislipemia mixta grave con valores elevados de Lp(a). Se recomendó a la paciente abandonar el hábito tabáquico, iniciar medidas dietéticas, suspender el tratamiento con gemfibrozilo e iniciarlo con atorvastatina 40 mg, un comprimido al día, basándonos en las evidencias existentes hasta el momento acerca del tratamiento de esta enfermedad¹⁻⁴.



Figura 1. Nódulos de consistencia blanda y móviles en metacarpofalángicas y cara palmar de la mano izquierda.

Ante la sospecha de disbetalipoproteinemia, solicitamos el análisis de polimorfismo del gen de la ApoE (Synlab Iberia), el resultado fue que la paciente era portadora del genotipo E2/E2.

Resultados

La paciente estuvo en seguimiento por su médico de atención primaria, sin incidencias clínicas secundarias al nuevo tratamiento, objetivándose una progresiva mejoría de los parámetros lipídicos. En los meses posteriores a la primera visita había disminuido el hábito tabáquico hasta consumir 1 o 2 cigarros al día y había comenzado a realizar ejercicios de tipo aeróbico de forma periódica. Aproximadamente a los 7 meses de haber iniciado el nuevo tratamiento, el perfil lipídico mostraba los siguientes valores: CT, 165 mg/dl; cLDL, 76 mg/dl; cHDL, 48 mg/dl; TG, 238 mg/dl; cVLDL, 48 mg/dl, y CT/HDL, 4,02 (tabla 1).

Tabla 1. Valores analíticos antes y después del tratamiento con atorvastatina 40 mg durante 7 meses

	Primer control analítico	Segundo control analítico
Hemograma	Sin alteraciones patológicas	
Perfil tiroideo	Sin alteraciones patológicas	
Colesterol total (CT)	350 mg/dl	165 mg/dl
cHDL	60 mg/dl	48 mg/dl
cLDL	221 mg/dl	76 mg/dl
cVLDL	134 mg/dl	48 mg/dl
Triglicéridos (TG)	354 mg/dl	238 mg/dl
ApoA-I	151 (normal, 115-210) mg/dl	
Lp(a)	94 (normal, < 30) mg/dl	
ApoB-100	126 (normal, 55-135) mg/dl	
Homocisteína	8,1 (valor normal, < 14) $\mu\text{mol/l}$	
PCR ultrasensible	9,58 (valor normal, < 3) mg/l	
Cociente CT/cHDL	5,83	4,02
cVLDL/TG	0,38 (normal, hasta 0,27)	

Coincidiendo con esta revisión, la paciente refiere dolor y debilidad en la región gemelar de aproximadamente 1 mes de evolución, que se desencadena con la marcha y le obliga a detenerse, pero desaparece a los pocos minutos de reposo. A pesar de que dicha sintomatología era muy indicativa de claudicación intermitente, solicitamos un análisis de enzimas musculares (creatinfosfocinasa y aldolasa) para descartar una posible miositis secundaria al uso de estatinas; los valores resultaron dentro del intervalo de normalidad. Se procedió a realizar una ecografía Doppler de las extremidades inferiores (fig. 2), que mostraba estenosis del 80% de la arteria femoral común izquierda, con placas de ateroma calcificadas, velocidades pico superiores a 200 cm/s, y pérdida de la curva arterial normal. Además, la arteria femoral común derecha presentaba estenosis del 50% con pérdida de la diástole invertida. En síntesis, existían datos clínicos y ecográficos compatibles con arteriopatía severa de las extremidades inferiores.

Discusión

Se estima que la prevalencia de la disbetalipoproteinemia es de 1/10.000 habitantes, y causa el 1% de la afección coronaria prematura. Es una dislipemia primaria multifactorial de herencia autosómica recesiva, secundaria a la aparición de variaciones genéticas en la secuencia polimórfica del gen de la ApoE. Debido a que se transmite de forma recesiva, es necesaria la coexistencia de alguna otra enfermedad o factor ambiental para que se exprese fenotípicamente, como pueden ser la obesidad, la diabetes mellitus, el consumo de alcohol excesivo o la menopausia, entre otros. Los pacientes afectados adquieren 2 alelos de tipo E2 que se caracterizan por llevar a cabo una retirada del plasma de partículas VLDL y quilomicrones remanentes más lenta de lo habitual, debido a la menor afinidad de la ApoE2 respecto a la E3 por el receptor de partículas LDL. Los individuos homocigotos para el alelo E2 (genotipo E2/E2) comprenden el subgrupo más común de pacientes con disbetalipoproteinemia⁷. Aunque el alelo ApoE4 se asocia a concentraciones de cLDL levemente más altas y con un mayor riesgo de cardiopatía isquémica, no guarda relación con la enfermedad que nos concierne.

Al diagnóstico, el 50% de estos pacientes presentan afección arteriosclerótica de territorios coronarios, cerebrovasculares y/o arteriopatía periférica, generalmente siguiendo este orden temporal^{8,9}, lo cual no ocurrió en nuestro caso, ya que se produjo afección de áreas periféricas sin constancia de afección en otras zonas. Es importante resaltar que la arteriopatía de extremidades inferiores es poco fre-

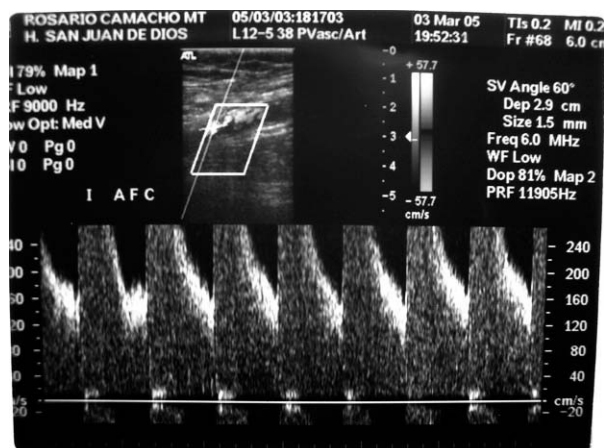


Figura 2. Estenosis del 80% de la arteria femoral común izquierda con placas de ateroma calcificadas.

cuenta en mujeres no diabéticas, lo cual probablemente se explica en nuestra paciente por el hábito tabáquico y la dislipemia descrita.

Otro aspecto interesante es la notable mejoría que se produjo en los valores lipídicos tan sólo con la utilización de medidas dietéticas (acompañadas de una pérdida ponderal de 16 kg de peso, correspondiente a un IMC de 32,7, es decir, una reducción de 5,9 puntos) y la administración de atorvastatina 40 mg al día, con lo que los valores lipídicos conseguidos se mantienen hasta la actualidad. Aunque en todas las dislipemias es importante el control de los factores de riesgo cardiovascular concomitantes (obesidad, diabetes mellitus, sedentarismo...), en la disbetalipoproteinemia es particularmente significativo, ya que en algunos casos en que dichos factores se controlan de forma óptima, no llega a ser necesario iniciar tratamiento farmacológico. Queremos hacer notar el hecho de que a pesar de la mejora de las cifras lipídicas referidas, el cHDL sufrió un descenso de 60 a 48 mg/dl. Es cierto que en muchas ocasiones las hipertrigliceridemias suelen acompañarse de valores bajos de cHDL, y luego se produce un ascenso de sus cifras cuando se consigue la corrección de la hipertrigliceridemia. No obstante, este hecho no ocurre siempre; está demostrado que un descenso drástico en los valores de cLDL y TG puede acompañarse de otro en los valores de cHDL, tal y como ha ocurrido en nuestro caso.

A pesar de la disminución en las concentraciones de cLDL, los TG se mantenían por encima de 200 mg/dl, motivo por el cual decidimos aumentar la dosis de atorvastatina (con lo que además probablemente conseguiríamos una consolidación de los valores de cLDL). Aunque en el caso de dislipemias

genéticas asociadas a un alto riesgo cardiovascular, no es necesario aplicar las ecuaciones de riesgo para tomar la decisión de iniciar tratamiento hipolipemiante; si hubiésemos aplicado las de referencia a nuestra paciente en su primera visita a la unidad de lípidos, habríamos obtenido como resultado un riesgo de entre el 20 y el 40% de sufrir un episodio coronario agudo en los próximos 10 años, y un 4% de sufrir un episodio coronario fatal según las escalas adaptadas de Framingham y SCORE, respectivamente⁸. Por todo lo expuesto, y siguiendo las recomendaciones actuales de prevención secundaria de la NCEP III-ATP III (National Cholesterol Education Program Guidelines-Adult Treatment Panel III)¹¹, nuestro objetivo actual es alcanzar cifras de cLDL inferiores a 100 mg/dl^{9,10}.

Uno de los aspectos en los que radica la importancia de este caso es su utilidad para resaltar los signos clínicos y determinaciones analíticas que pueden ayudarnos a su diagnóstico, los cuales pueden resumirse en los siguientes⁷:

- Xantomas palmares y tuberoeruptivos.
- Concentraciones plasmáticas similares de colesterol y TG (hiperlipemia mixta, generalmente con valores superiores a 350 mg/dl).
- Cociente VLDL/TG > 0,27.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Civeira F, Cenarro A, Ferrando J, Puzo J, Garcia-Otín AL, Mozas P, et al. Comparison of the hypolipidemic effect of gemfibrozil versus simvastatin in patients with type III hyperlipoproteinemia. *Am Heart J*. 1999;138:156-62.
2. Guyton JR. Treatment of type III hyperlipoproteinemia. *Am Heart J*. 1999;138:17-8.
3. Ginsberg HN. Effects of statins on triglyceride metabolism. *Am J Cardiol*. 1998;26:B32-5.
4. Hoogerbrugge N. Effects of atorvastatin on serum lipids of patients with familial hypercholesterolaemia. *J Intern Med*. 1998;244:143-7.
5. Mahley RW, Huang Y, Rall SC Jr. Pathogenesis of type III hyperlipoproteinemia. *J Lipid Res*. 1999;40:1933-49.
6. Smelt AH, De Beer F. Apolipoprotein E and familial dysbetalipoproteinemia. *Semin Vasc Med*. 2004;4:249-57.
7. Mahley RW, Ji ZS. Remnant lipoprotein metabolism: key pathways involving cell-surface heparan sulfate proteoglycans and apolipoprotein E. *J Lipid Res*. 1999;40:1-16.
8. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2007;14 Suppl 2:S1-113.
9. Fernández Cotarelo MJ, Masada Fernández DA. Trastornos lipídicos. En: Carcavilla Martínez AB, Castelbón Fernández FJ, García Sánchez JJ, editores. *Manual de Diagnóstico y Terapéutica Médica*. Madrid: MSD; 2007. p. 901-8.
10. Reader DJ, Hobbs HH. Disorders of intermediary metabolism. En: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, editores. *Harrison's, Principles of Internal Medicine*. New York: McGraw Hill; 2008. p. 2416-27.
11. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;16:2486-97.