

OBESIDAD Y LÍPIDOS

Conferencia

Estrategias comportamentales para mejorar la adherencia al tratamiento a largo plazo de la obesidad

Stella Guerrero Duque

Médico Psiquiatra, Máster en Trastornos de la Conducta Alimentaria de la Clínica de Obesidad, en el programa de Trastornos de la Conducta Alimentaria y en el programa para Disregulación Emocional DBT.
Tallerista de Mindful Eating de la Clínica Valle del Lili, de Cali.

El trabajo del médico incluye asesorar a sus pacientes sobre los cambios de conducta que requieren para mantener o mejorar su salud; les dice qué hacer y qué cambios deben implementar. El médico ha sido entrenado para creer que únicamente al enseñar a los demás lo que deben hacer para cambiar, lo harán. Por lo tanto, suele ser muy frustrante cuando encuentra que los pacientes no acatan sus recomendaciones, y puede llegar a la conclusión que algo no anda bien con la salud mental de estos individuos, pues para él la necesidad del cambio es muy obvia. Esto ocurre especialmente porque a los médicos se nos olvida que enseñar es solamente una pequeña parte de la ecuación, y dejamos de lado aspectos importantes de la relación médico-paciente.

Es conveniente, entonces, utilizar un estilo de comunicación diferente que fortalezca la motivación individual del paciente para hacer las modificaciones, como asesorar de forma empática, no confrontativa, y utilizar estrategias conductuales que ayuden a los pacientes a convencerse que deben cambiar, de tal manera que puedan tomar sus propias decisiones acerca de los cambios que desean hacer. Así colaboramos con el individuo al tiempo que lo acompañamos en su proceso. Esta comunicación debe tener siempre una directriz, una meta particular para el cambio, que puede no estar alineada con la que tenga el médico en mente; por esta razón, es fundamental tener un clima de compasión y aceptación que le permita al clínico trabajar para comprender el punto de vista del individuo y promover de forma activa su bienestar.

Este estilo de comunicación colaborativo, empático, no confrontativo, orientado a reforzar la motivación personal y el compromiso para el cambio hacia una meta específica, inmerso en una atmósfera de compasión y aceptación, se llama *entrevista motivacional*. Incluye un grupo de habilidades de entrevista integradas y supone la práctica de herramientas conductuales que reforzarán la voluntad del individuo para comprometerse con el cambio.

Conferencia

Fisiología del colesterol y el papel de la PCSK9

Alejandro Román González

Profesor de Endocrinología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Sección de Endocrinología del Hospital Universitario San Vicente Fundación.
Miembro de Número de la Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo (ACE), Medellín.

El colesterol tiene dos vías metabólicas principales: la vía endógena y la vía exógena del colesterol. En la vía exógena, el colesterol y los triglicéridos son ingeridos en la dieta e ingresan al enterocito. El transporte activo del

colesterol al interior del enterocito es mediado por la proteína NPCL1L (*Niemann-Pick C1-like 1*), molécula inhibida por la ezetimiba. Los lípidos dietarios ingresan al cuerpo y forman quilomicrones, que son transportados por los conductos linfáticos a la circulación sistémica. En los capilares, mediante la lipoproteína lipasa endotelial, los quilomicrones entregan los ácidos grasos a los tejidos, como el músculo y la grasa. Luego de hacer esta distribución de ácidos grasos libres, los quilomicrones forman los remanentes de quilomicrones e ingresan al hígado mediante el receptor de LDL.

En la vía endógena, el hígado produce lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL, por sus siglas en inglés) para la entrega de ácidos grasos al cuerpo, que luego se convierten en a lipoproteínas de densidad intermedia (IDL, por sus siglas en inglés) y después en lipoproteínas de baja densidad (LDL, por sus siglas en inglés) para ser reciclado nuevamente en el hígado. La LDL ingresa al hígado mediante endocitosis mediada por su receptor (LDLR, por sus siglas en inglés). La unión al LDLR depende de que la apolipoproteína B100 (apoB100) sea funcional en la molécula de la LDL. Si hay alteraciones en el LDLR o en apoB100 se produce hipercolesterolemia familiar. Adicionalmente, la proteína adaptadora del LDLR (*LDLRAP1*, por sus siglas en inglés) permite que se ocurra la endocitosis del complejo LDLR/LDL; las mutaciones en *LDLRAP1* también producen hipercolesterolemia familiar. Una vez ingresado al hepatocito, el LDLR se recicla y emerge nuevamente. Este proceso se da aproximadamente 150 veces por día y es regulado por la proconvertasa de subtilixina kexina tipo 9 (PCSK9). Esta proteína es secretada por el hígado, se une al LDLR y, una vez se endocita, el LDLR/LDL impide el reciclaje del LDLR a la superficie.

Biología de la PCSK9

PCSK9 es una enzima codificada por el cromosoma 1. Las mutaciones con ganancia de función fueron descubiertas en 2003 por Abifadel y colaboradores como una causa infrecuente de hipercolesterolemia familiar. Posteriormente, se encontraron mutaciones con pérdida de función que se asociaban con un nivel bajo de LDL y una disminución del riesgo cardiovascular. Estos dos hallazgos establecieron las bases teóricas para inhibir la PCSK9 y establecerla como una terapia hipolipemiente potencial. La PCSK9 se expresa principalmente en el hígado y el intestino. Dado que la PCSK9 circulante se une al LDLR, su concentración su relación es inversamente proporcional con la densidad de LDLR en la superficie hepática. Las estatinas incrementan la concentración de PCSK9 como un mecanismo de retroalimentación secundario a la disminución del LDL. La PCSK9 también desempeña otras funciones, incluyendo el metabolismo de la glucosa, la hipertensión arterial, la adipogénesis, la apoptosis endotelial y la inflamación. Debe aclararse que los inhibidores de la PCSK9 no disminuyen la proteína c reactiva, pero sí disminuyen la lipoproteína (a).

Inhibidores de la PCSK9

Los medicamentos actuales para inhibir la PCSK9 son los anticuerpos monoclonales contra esta proteína. Al inhibir esta molécula, se espera que los LDLR permanezcan más tiempo y en mayor número en la membrana del hepatocito y, por ende, puedan captar más moléculas de colesterol LDL, lo que genera una disminución en la concentración circulante de este lípido. Es decir, este medicamento disminuye el LDL al bloquear la

degradación del LDLR e incrementar su expresión en la superficie del hepatocito.

Existen dos moléculas aprobadas en el país: alirocumab (Praluent®) y evolocumab (Repatha®), las cuales son medicamentos inyectables de uso quincenal o mensual. Un tercer medicamento (bococizumab) no alcanzó la práctica clínica porque se desarrollaban anticuerpos neutralizantes y su efecto se perdía, dado que eran anticuerpos en parte murinos (humanizados). Estos medicamentos son hipolipemiantes potentes que disminuyen el LDL en terapia sola o combinada mayor al 50 %; los pacientes tratados con estas terapias pueden lograr concentraciones de LDL alrededor de 20 mg/dL, además, se ha demostrado que disminuyen la placa aterosclerótica y los eventos cardiovasculares. Dado que son terapias costosas, los pacientes que tienen un beneficio mayor son aquellos con LDL por fuera de las metas, que tienen un riesgo cardiovascular muy elevado y a los cuales no les funcionaron otras terapias.

Inclisiran

Una alternativa a la inhibición de una molécula es usar ácido ribonucleico (ARN) de interferencia. Inclisiran usa esta metodología para inhibir la PCSK9, por medio de una administración semestral. En sujetos sanos, demostró su efectividad en el estudio ORION-1, un estudio fase 2, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, controlado con placebo en el que se administró inclisiran de manera subcutánea en pacientes con riesgo cardiovascular elevado y niveles elevados de colesterol LDL, a pesar de recibir la máxima dosis posible de estatinas (≥ 70 mg/dL si presentaban antecedentes de enfermedad cardiovascular aterosclerótica o ≥ 100 mg/dL si no habían tenido eventos). La administración de inclisiran mostró una reducción del colesterol LDL entre 27,9-41,9 % en pacientes con esquema de una dosis de este medicamento. Después de dos dosis de inclisiran, los niveles de colesterol LDL se redujeron más pronunciadamente, oscilando entre 35,5-52,6 % ($p < 0,001$).

Otras alternativas de inhibición de la PCSK9

Se han estudiado otras alternativas para inhibir la PCSK9, como la utilización de péptidos miméticos que compitan con la PCSK9 por su unión al receptor de LDL y el uso de vacunas contra la PCSK9. Estas dos opciones están más atrasadas en el desarrollo farmacológico.

Seguridad de la inhibición de la PCSK9

Las reacciones adversas de los inhibidores de la PCSK9 fueron similares entre los grupos de tratamiento activo y el grupo placebo. Sin embargo, estas moléculas son relativamente nuevas aún y a medida que se acumule la experiencia clínica podremos saber con mayor seguridad cuáles son los efectos reales. A la fecha, no existen diferencias en el desarrollo de

diabetes, además, los pacientes diabéticos tratados con estas terapias no presentan deterioro glucémico. No hay una mayor incidencia de problemas hepáticos, musculares ni reportes de elevación en las transaminasas, y tampoco se ha evidenciado un aumento consistente en las cataratas. Desde el punto de vista neurocognitivo, se realizó un subestudio con evolocumab

sobre el daño cognitivo, llamado el estudio Ebbinghaus. En él no se encontró deterioro en la memoria funcional, la memoria de trabajo, la capacidad de atención y reacción ni la alteración en la capacidad cognitiva general o episodios cognitivos adversos. En sujetos con niveles muy bajos de LDL (<25 mg/dL) tampoco se han encontrado efectos adversos graves.