



SOCIEDAD PARAGUAYA DE MEDICINA INTERNA

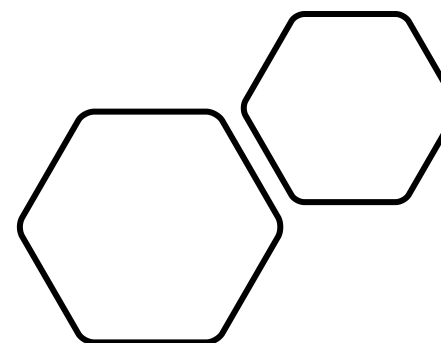


Lípidos bajo control: La evolución más allá de las estatinas.

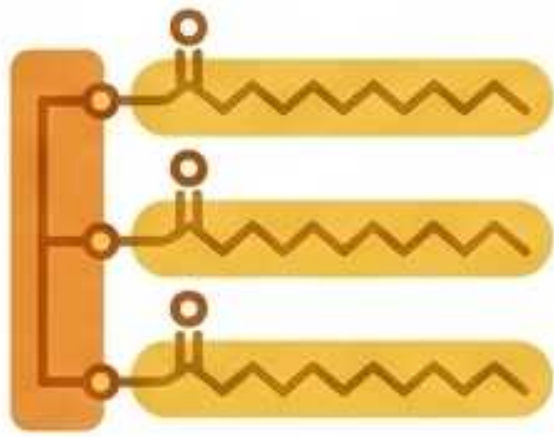
Un dossier clínico sobre el riesgo residual, las metas agresivas de 2026 y la nueva era de **terapias combinadas** (siRNA, anticuerpos monoclonales y vacunas).

Basado en los análisis del Dr. César Elizeche

Sin
conflictos
de interés

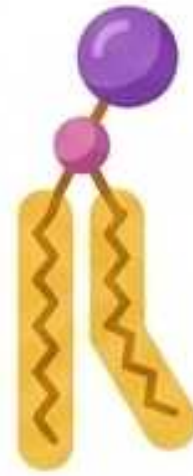


El Cargamento: Los 3 Lípidos Fundamentales



Triglicéridos

Formados por Glicerol + 3 Ácidos Grasos.
Función primaria:
Almacenamiento de energía de alto valor calórico.



Fosfolípidos

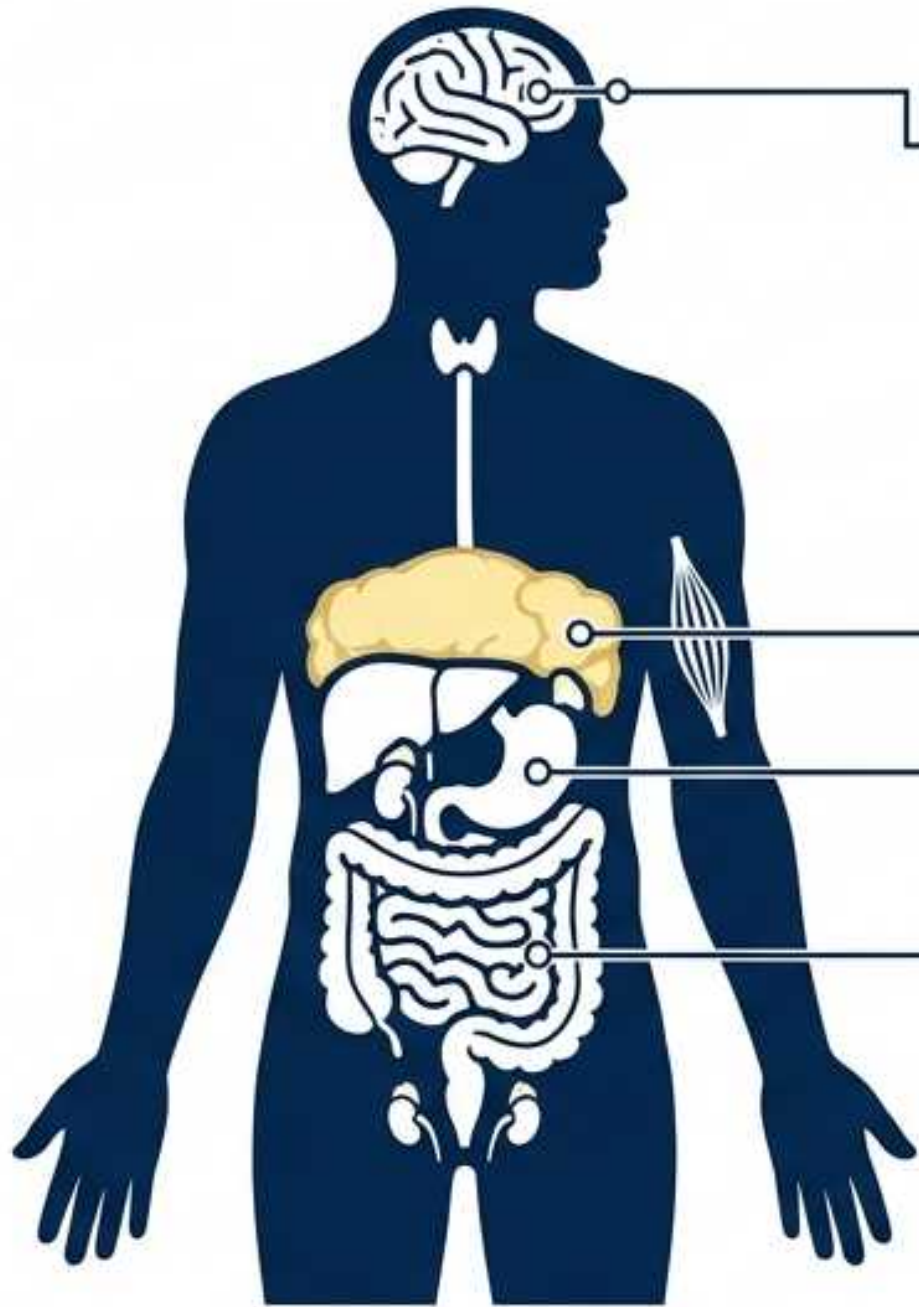
Estructura anfipática.
Función primaria: Base estructural de las membranas celulares.



Colesterol

Anillos esteroideos.
Función primaria: Fluidez de membrana y precursor hormonal.

El Propósito Fisiológico de los Lípidos



Tejido Adiposo y Músculo: Reserva Energética

Los **triglicéridos** aportan **~9 kcal/g** (más del doble que los carbohidratos). Se almacenan de forma anhidra y se betaoxidan para producir ATP.

Células y Membranas: Integridad Estructural

Fosfolípidos y **colesterol libre** forman la bicapa anfipática. El colesterol modula la fluidez y ancla complejos de señalización celular.

Sistema Endocrino: Señalización Sistémica

El **colesterol** es el precursor biológico de hormonas esteroideas (glucocorticoides, sexuales). Derivados lipídicos forman eicosanoides.

Intestino y Sangre: Transporte de Vitaminas

Permiten la absorción de vitaminas liposolubles críticas: A (visión), D (metabolismo óseo), E (antioxidante) y K (coagulación).

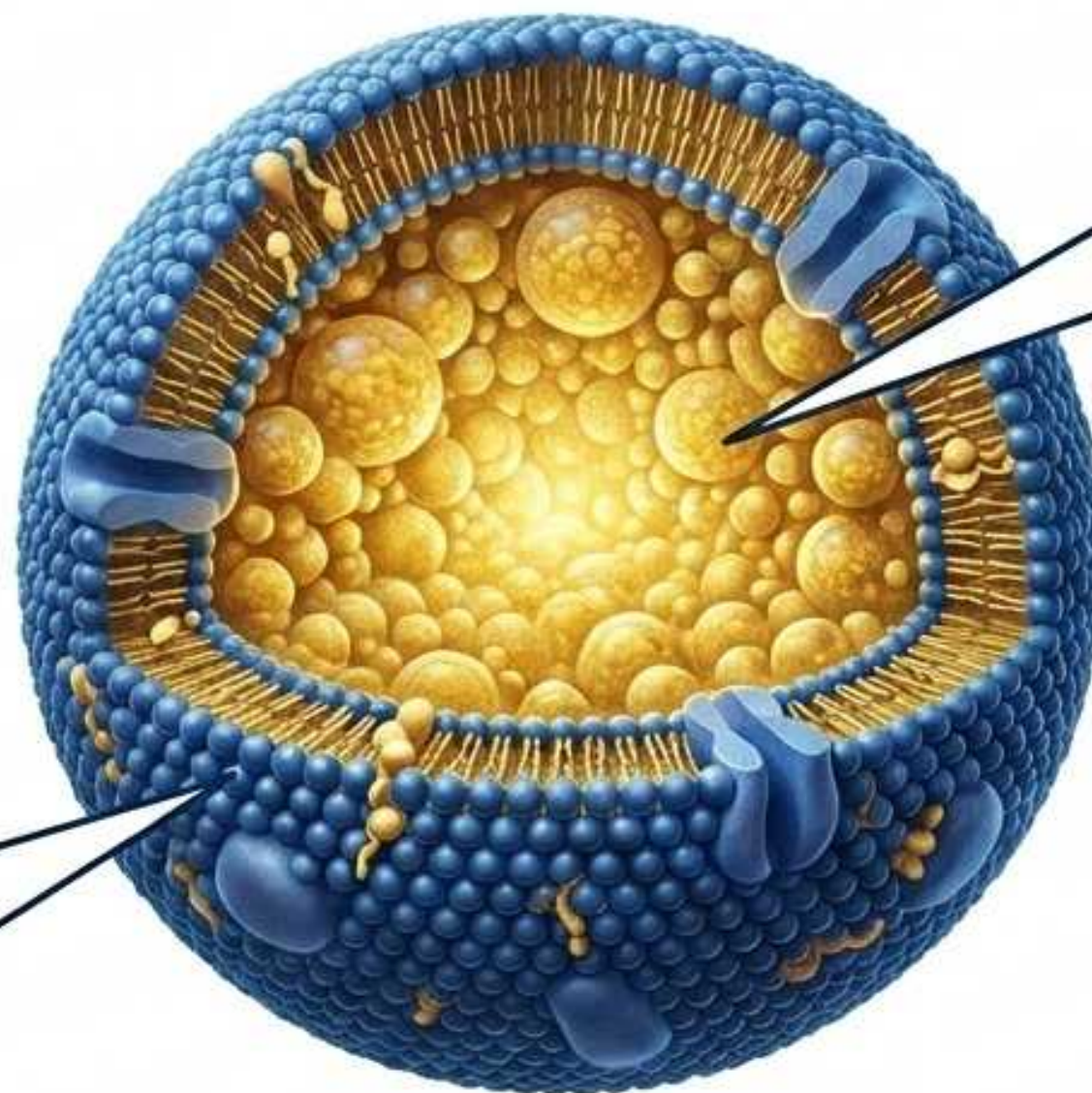
Espectro de Riesgo

Fisiología Saludable

Resistencia/Síndrome Metabólico

Enfermedad Crónica/Avanzada

Anatomía de la Lipoproteína: El Vehículo de Transporte



El Núcleo Hidrófobo: La Carga Interna

Contiene triglicéridos altamente insolubles y ésteres de colesterol. Es el verdadero cargamento energético y estructural.

La Corteza Anfipática: Mercadería El Chasis Soluble

Capa externa en contacto directo con el plasma acuoso. Compuesta por **colesterol libre, fosfolípidos anfipáticos** y **apoproteínas reguladoras**.

El Problema Fisiológico:

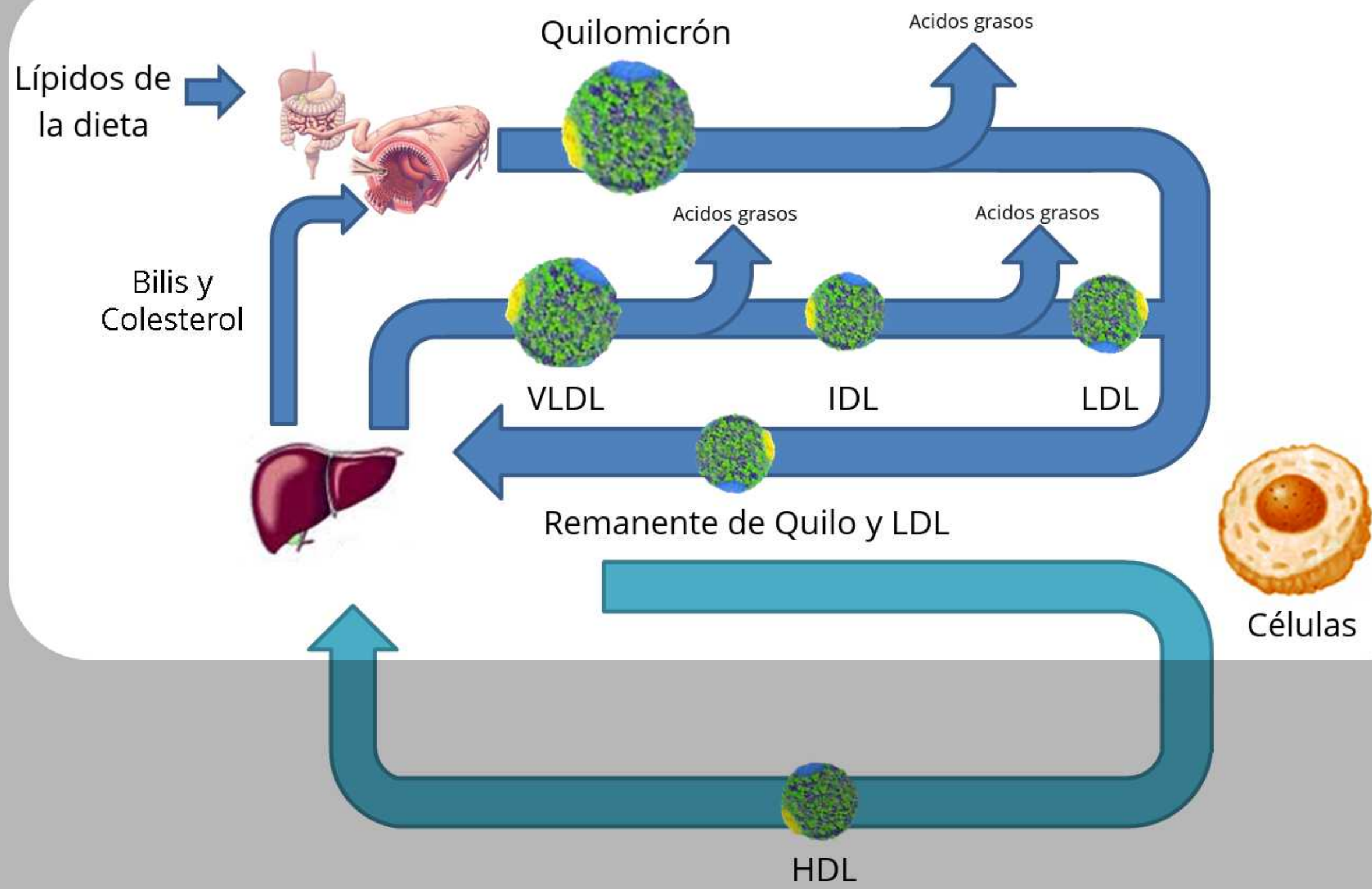
Los lípidos dietarios y hepáticos son altamente hidrófobos. Las lipoproteínas actúan como vehículos hidrofílicos estables que permiten su transporte sistémico y seguro hacia los tejidos periféricos.

Espectro de Riesgo

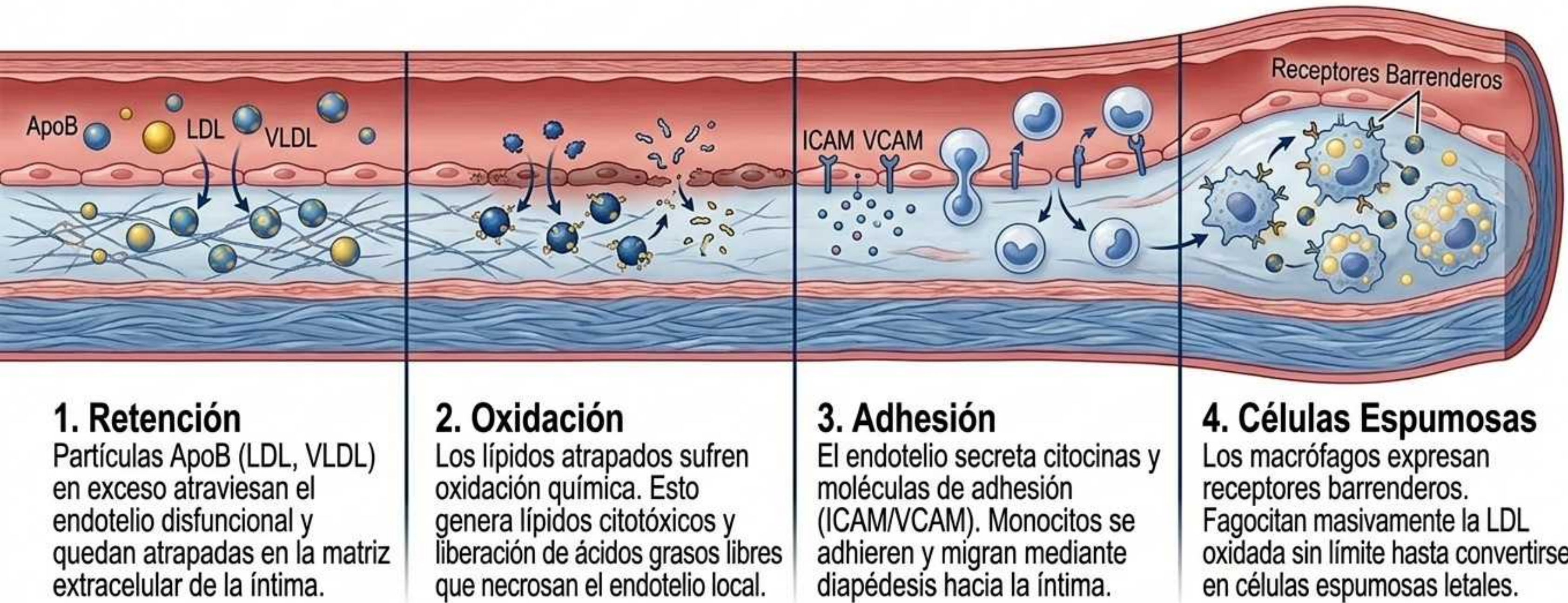
Fisiología Saludable

Resistencia/Síndrome Metabólico

Enfermedad Crónica/Avanzada



La Cascada Aterogénica: El Colapso del Sistema



Espectro de Riesgo

Fisiología Saludable

Resistencia/Síndrome Metabólico

Enfermedad Crónica/Avanzada

El Techo de las Estatinas: El Riesgo Residual

Concepto moderno: El riesgo cardiovascular se divide en Riesgo lipídico residual y Riesgo inflamatorio residual.

"No menos de $\frac{3}{4}$ partes de los pacientes tratados con estatinas mueren por accidentes coronarios (Lancet, 2005).

4S:
62%

LIPID:
75%

CARE:
75%

HPS:
73%

Riesgo Residual

Glass Ceiling

Terapia Estándar
(Eventos Coronarios Mayores)

PROVE-IT:
26.3% vs 22.4%

Estatina
dosis
estándar

Estatina
intensiva,
altas dosis

IDEAL:
13.7% vs 12.0%

Estatina
dosis
estándar

Estatina
intensiva,
altas dosis

TNT:
10.9% vs 8.7%

Estatina
dosis
estándar

Estatina
intensiva,
altas dosis

Terapia Intensiva
(Aún Insuficiente)

El cambio de paradigma: Los 4 pilares de la Cardiología de Alta Resolución (2026).



Intervención Temprana

Tratar antes para reducir la exposición acumulada. Inicio agresivo en Hipercolesterolemia Familiar (HF) o jóvenes con LDL-C ≥ 160 mg/dL.



Biomarcadores Avanzados

Fin de las estimaciones amplias. Medición obligatoria de Lipoproteína(a) [Lp(a)] al menos una vez en la vida. Uso de ApoB para desenmascarar el riesgo en Síndrome CKM, diabetes o triglicéridos elevados.



Imagen de Precisión

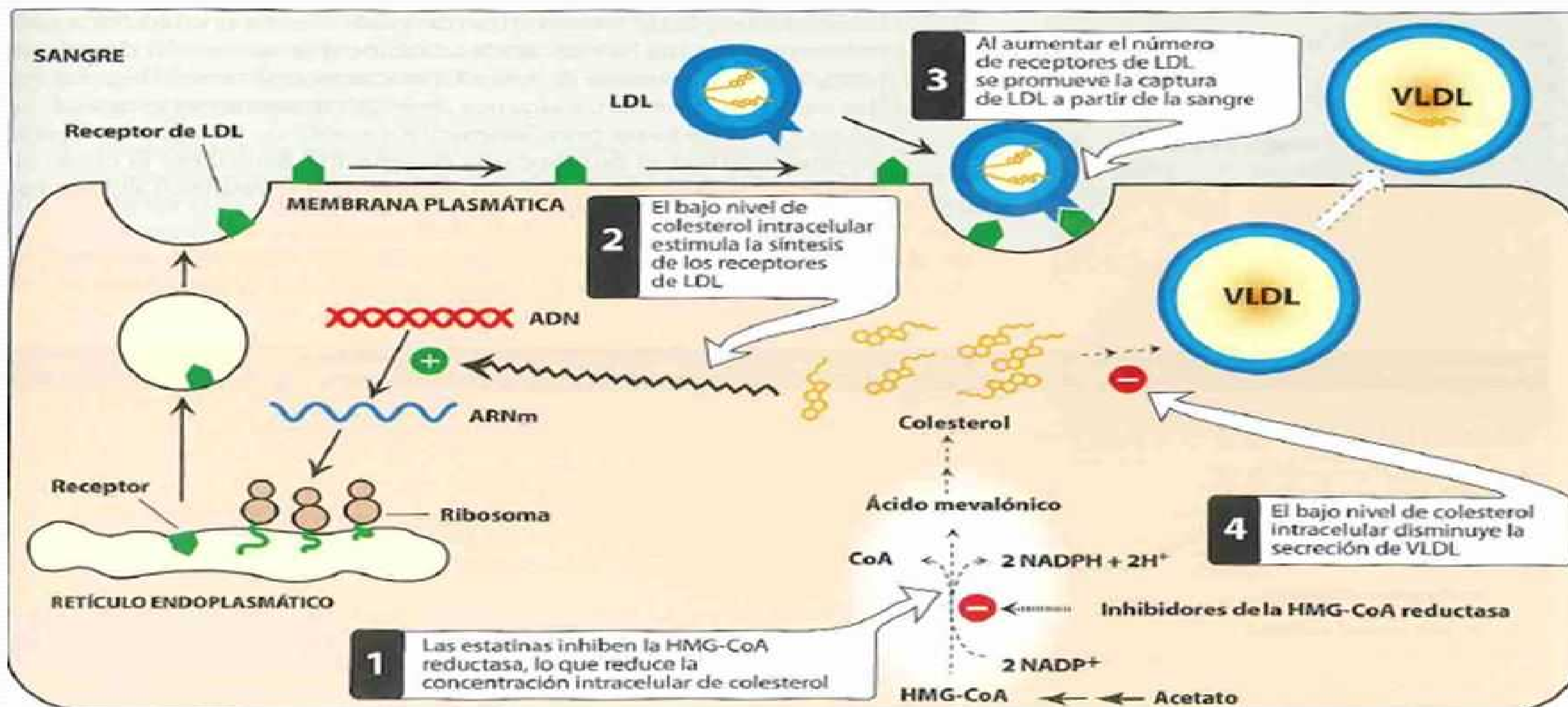
Transición a calculadoras PREVENT-ASCVD. Reclasificación de riesgo dictada por el Score de Calcio Coronario (CAC).



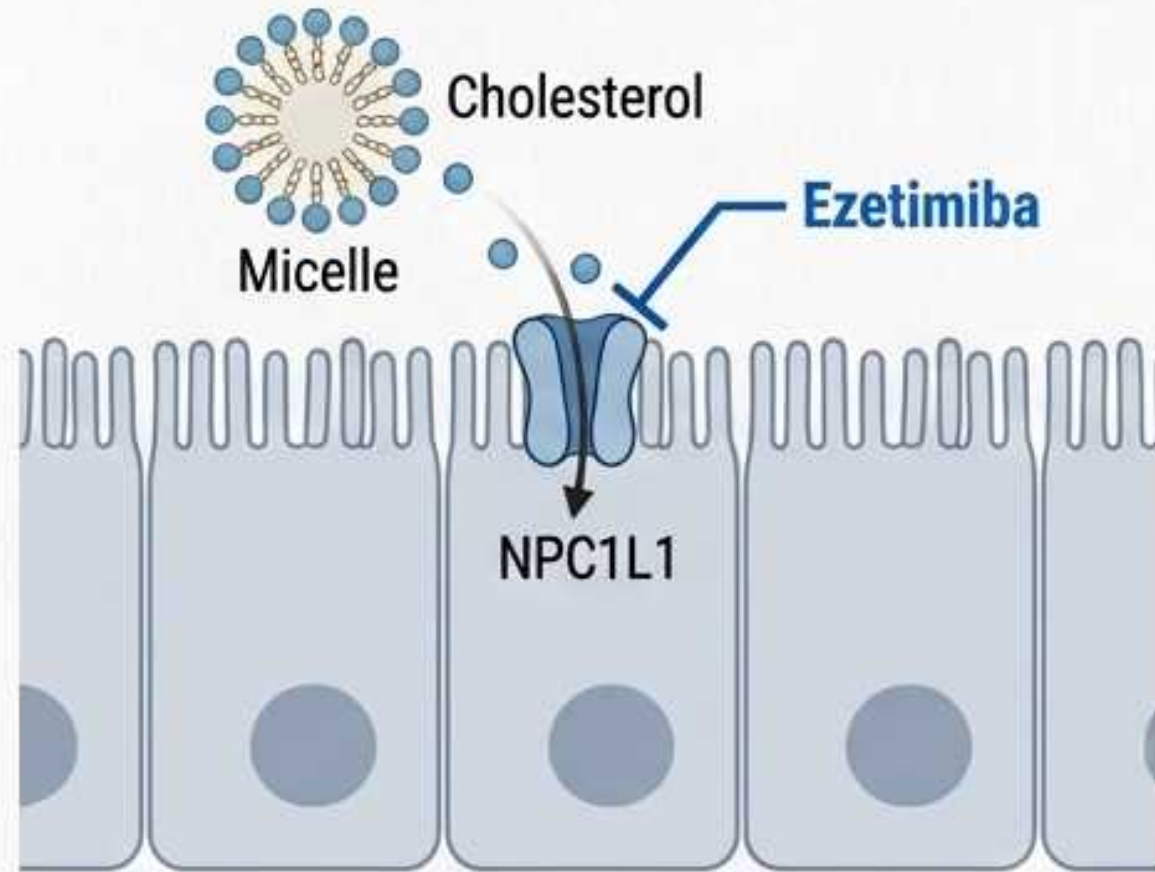
Metas Agresivas

Retorno a objetivos numéricos estrictos. LDL-C < 55 mg/dL y No-HDL-C < 85 mg/dL para prevención secundaria de muy alto riesgo. La reducción $\geq 50\%$ es un imperativo absoluto.

Estatinas: Mecanismo de acción



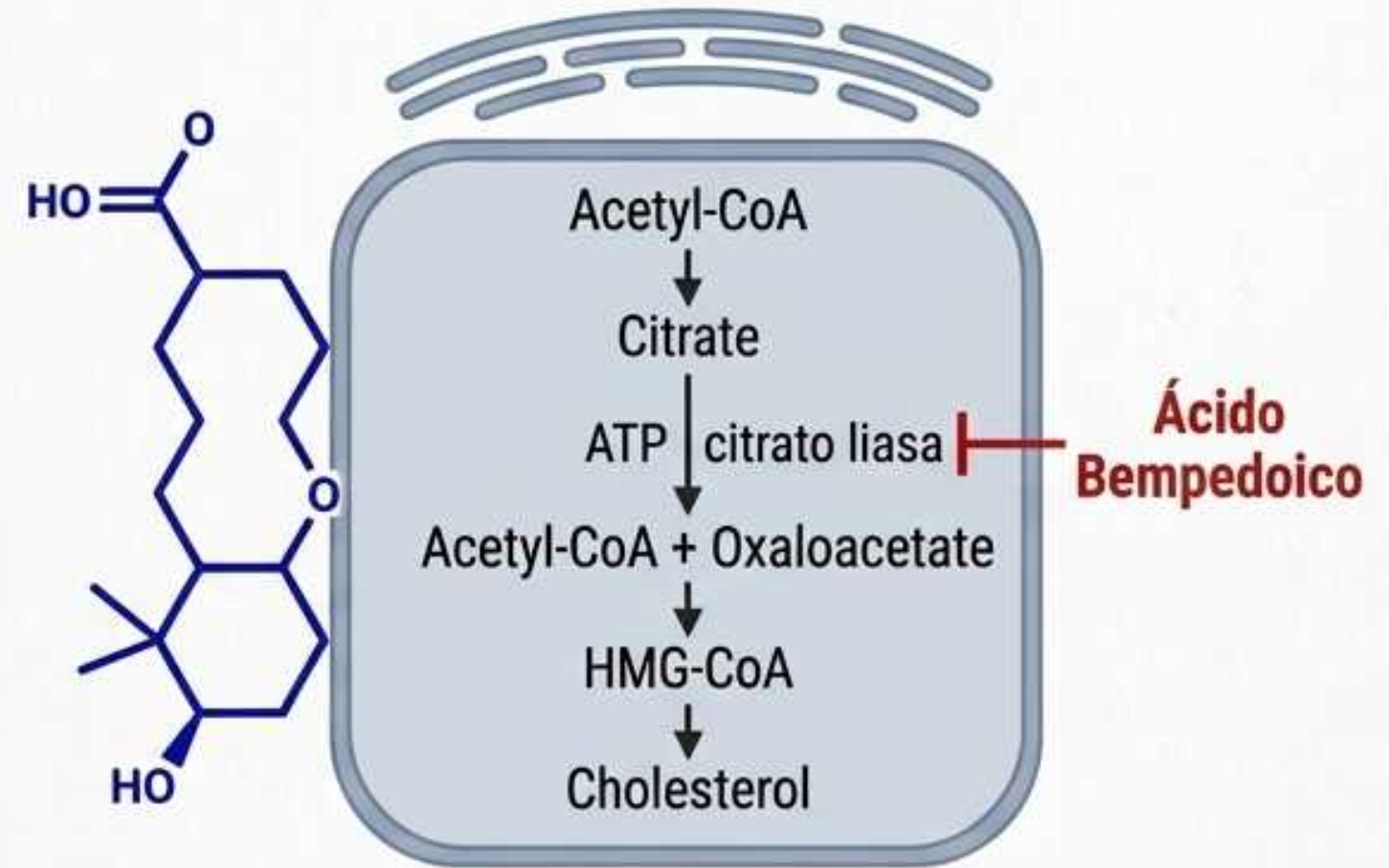
El primer escalón más allá de las estatinas: Ezetimiba y Ácido Bempedoico.



Mecanismo: Bloquea el transportador intestinal NPC1L1.

Efecto: Reduce la absorción de colesterol dietario/biliar, disminuyendo la entrega al hígado y aumentando la expresión de receptores LDL.

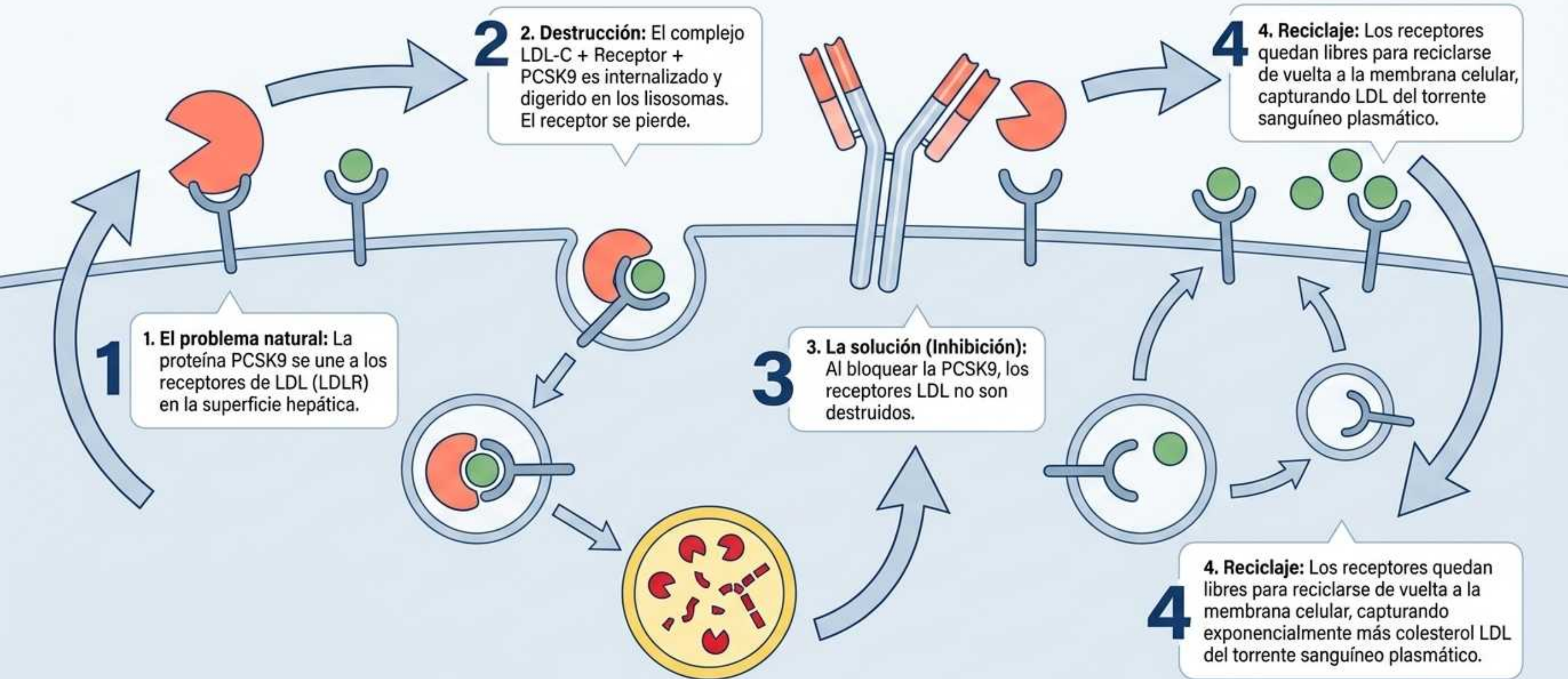
Impacto Clínico: Reduce el LDL-C en un 15-20%. Primera opción en combinación por su bajo costo y perfil de seguridad (Validado en IMPROVE-IT).



Mecanismo: Inhibe la ATP citrato liasa (un paso previo a la HMG-CoA reductasa en la vía de síntesis del colesterol).

Impacto Clínico: Potente acción sinérgica. Al combinarse con Ezetimiba en pacientes sin estatinas previas, logra una reducción media del 45% del LDL-C.

La revolución biológica: Entendiendo la proteína PCSK9.



Anticuerpos Monoclonales (mAbs): Alta eficacia frente a la barrera de la adherencia.

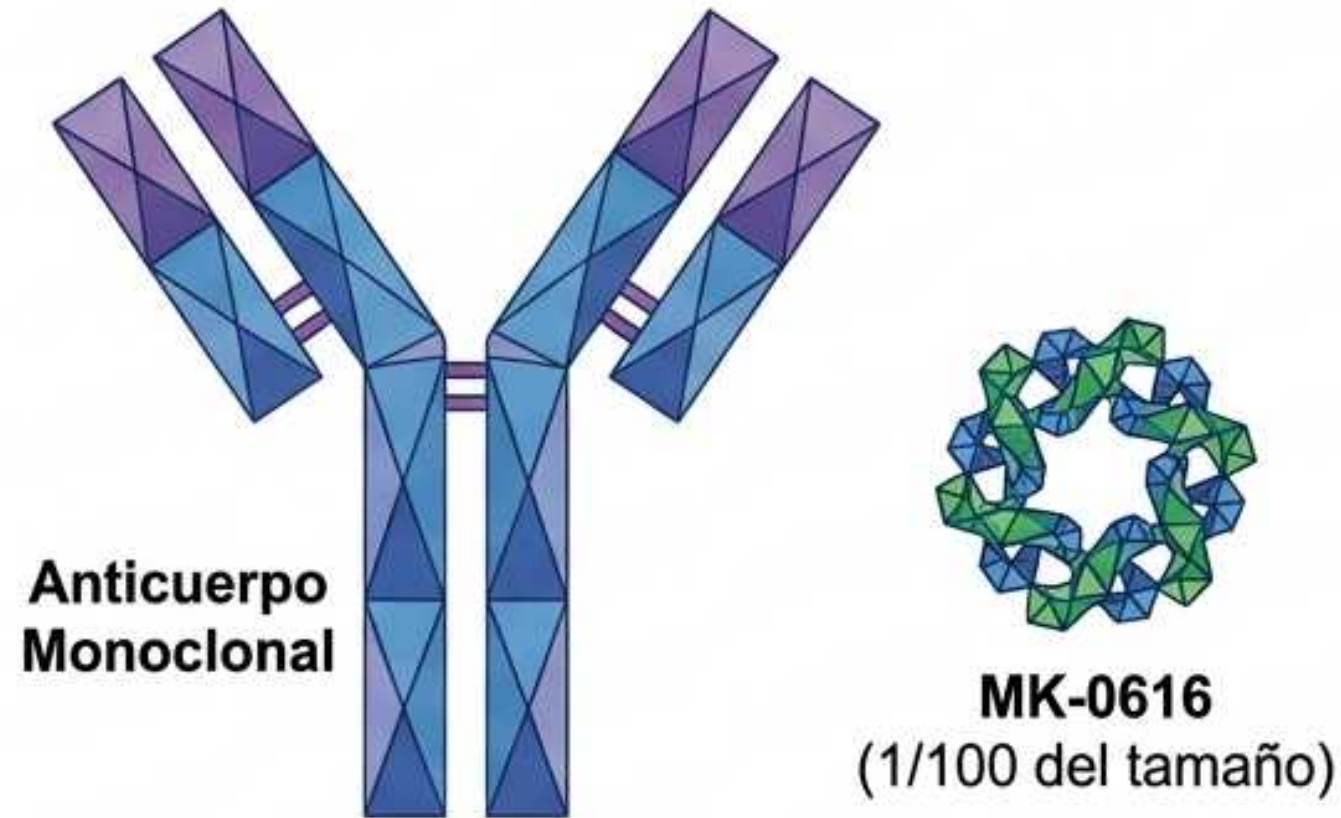
La Promesa (Datos de ODYSSEY/FOURIER)

- **Moléculas:** Alirocumab, Evolocumab.
- **Eficacia profunda** en la reducción de LDL-C y Eventos Adversos Cardiovasculares Mayores (MACE).
- **Beneficio clínico** validado en pacientes de muy alto riesgo CV.

La Realidad Clínica

- **Adherencia no satisfactoria:** Cae al 35–40% después de solo 6 meses de tratamiento.
- **Barreras:** Administración subcutánea frecuente, tolerancia a largo plazo del paciente y alto costo financiero (costo-efectivo estrictamente en muy alto riesgo).

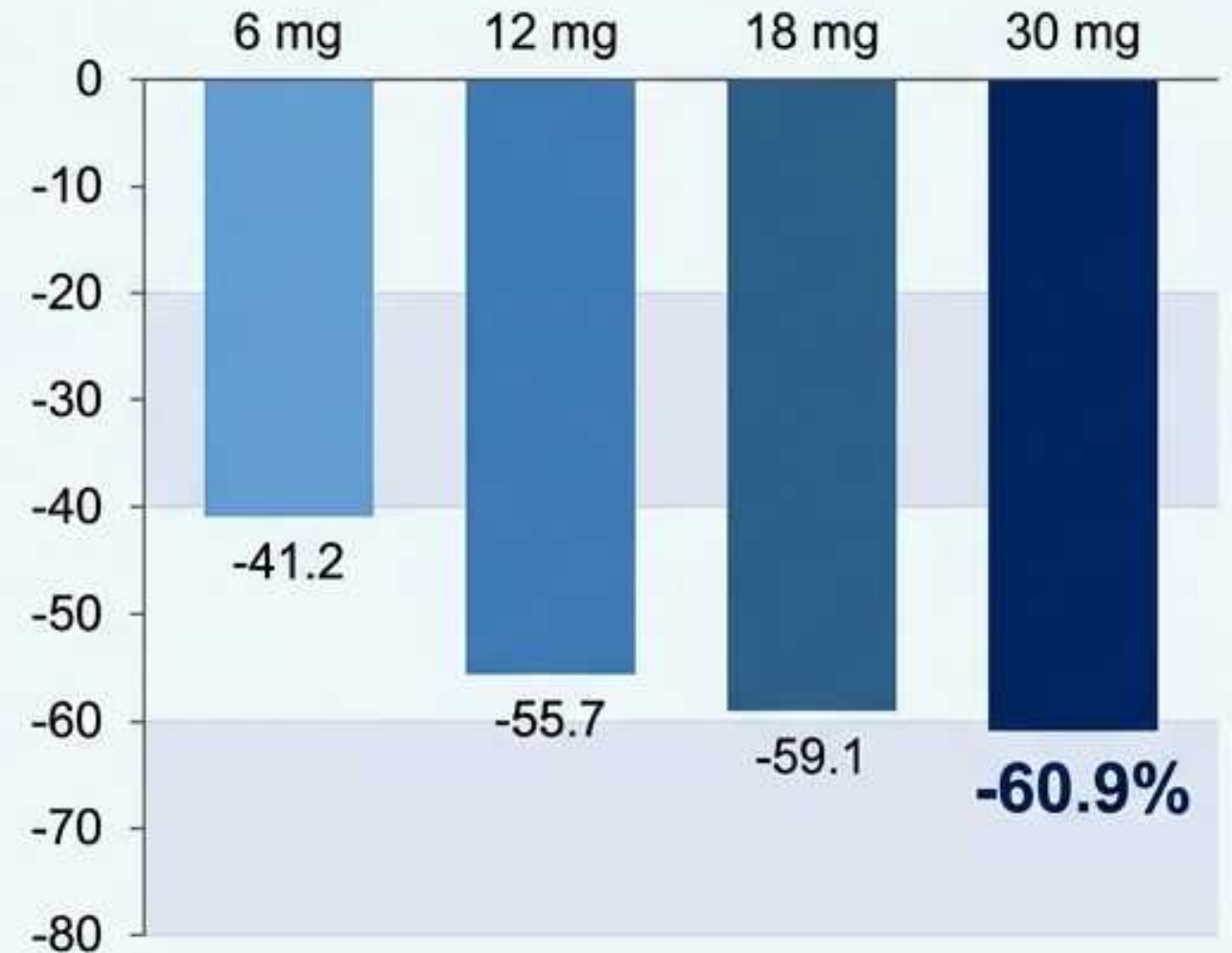
Cerrando la brecha de adherencia: El inhibidor oral MK-0616



La Molécula: Un péptido tricíclico sintético cuyo tamaño es apenas la centésima parte (1/100) de un anticuerpo monoclonal.

Superando el tracto digestivo: Resistente a la degradación gastrointestinal. Utiliza caprato de sodio como potenciador de permeabilidad para lograr absorción.

Difference in Percent Change in LDL-C
Week 8 vs Placebo (95% CI)

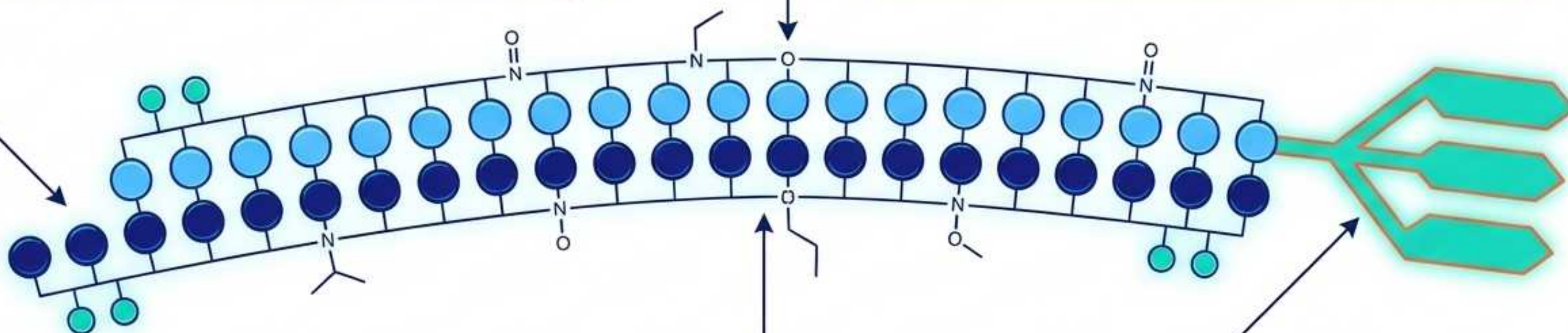


Resultados (Fase 2b): Reducciones estadísticamente superiores frente a placebo en todas las dosis, logrando caídas de hasta un 60.9% del LDL-C desde los valores basales a la semana 8, con un perfil de seguridad excelente.

Inclisirán: Silenciamiento genético de precisión mediante siRNA.

1 Mecanismo de Acción: Pequeño ARN de interferencia (siRNA). No bloquea la proteína existente; utiliza el mecanismo natural de la célula para degradar el mRNA, evitando que la PCSK9 se traduzca desde el principio.

2 Estabilidad Química: Modificaciones estructurales Modiculates Química: Modificaciones estructurales (2'-fluoro y 2'-O-metil, enlaces fosforotioatos) para proteger la molécula de la degradación por exonucleasas hepáticas.



2 Estabilidad Química: Modificaciones estructurales (2'-fluoro y 2'-O-metil, enlaces fosforotioatos) para proteger la molécula de la degradación por exonucleasas hepáticas.

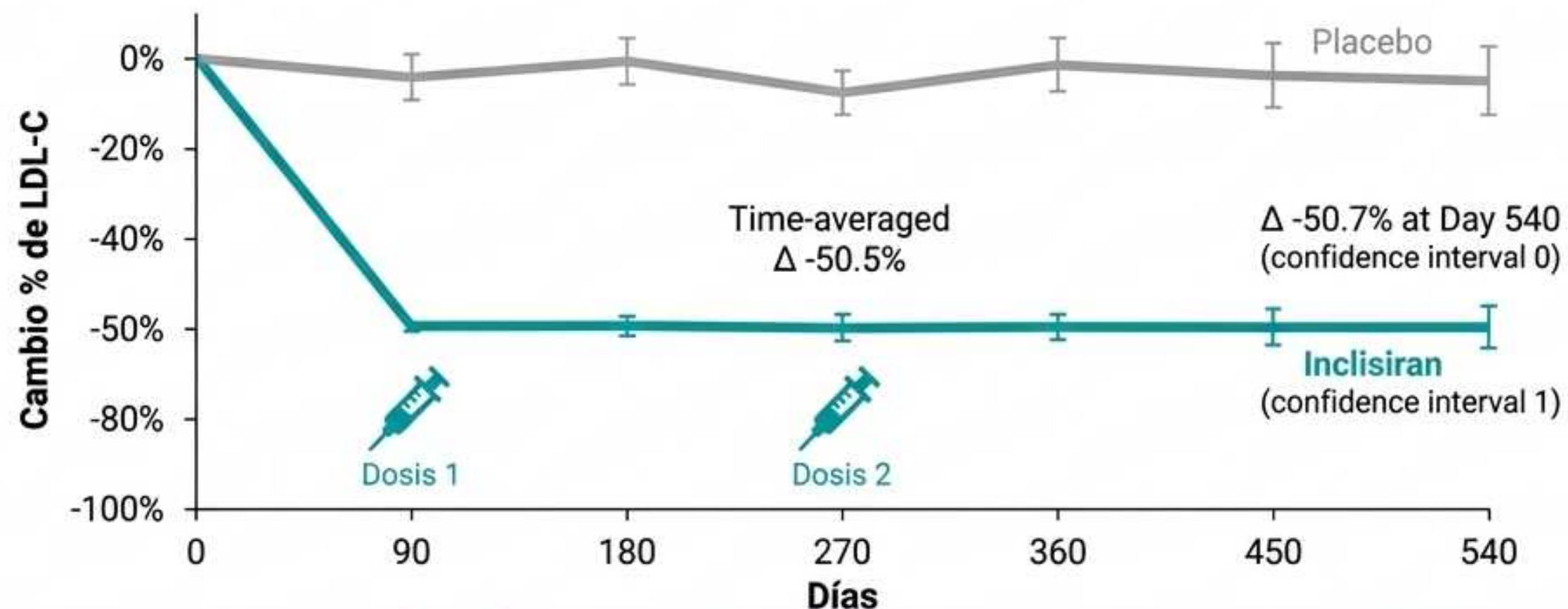
3 Entrega Dirigida: Conjugación triantenaria de GalNAc. Esta 'cola' de carbohidratos asegura que el fármaco sea absorbido casi exclusivamente por los hepatocitos (hígado), minimizando efectos sistémicos.

El poder de la posología: Dos dosis anuales para un control sostenido

El Ecosistema ORION (9, 10, 11)

Probado en pacientes con Enfermedad Cardiovascular Aterosclerótica (ECVA) e Hipercolesterolemia Familiar (HF) que ya recibían dosis máximas toleradas de estatinas.

Resultados clave: 50% de reducción efectiva al mes 17, 49% de reducción sostenida después del mes 3.



El Impacto

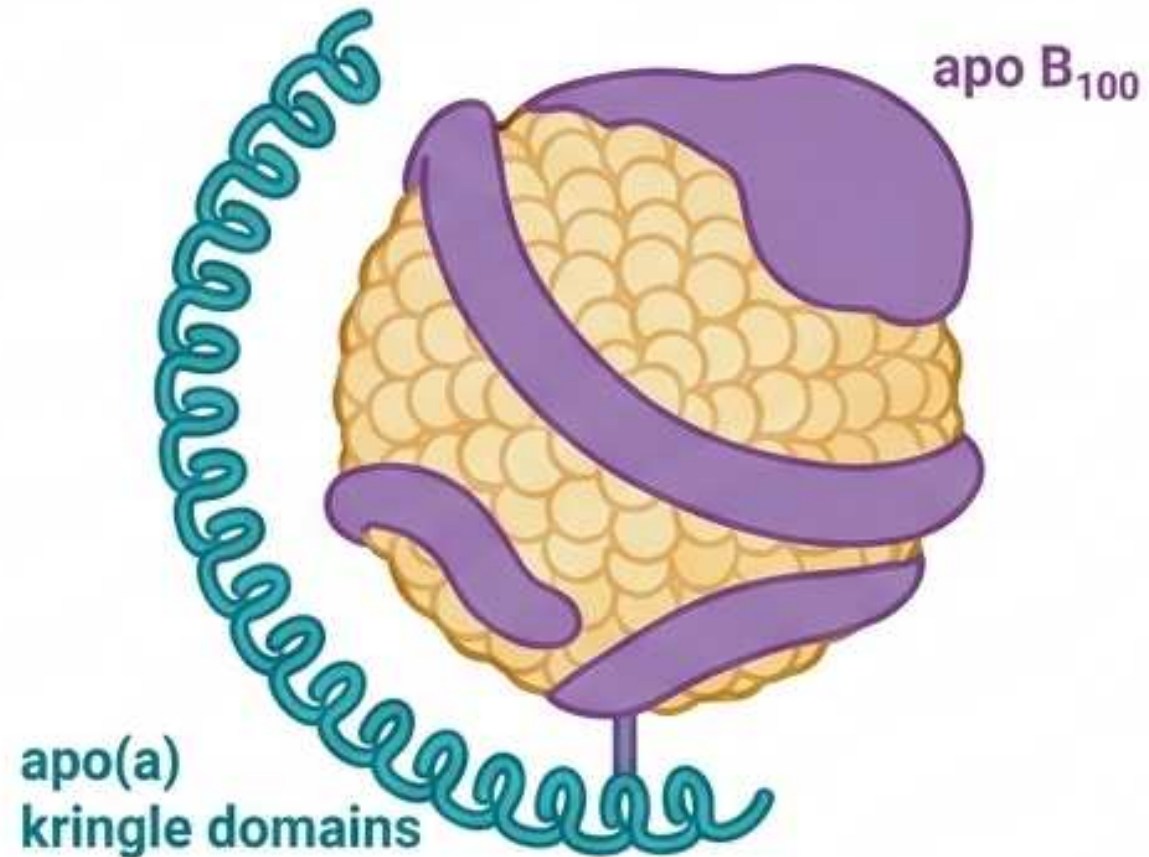
Reducción efectiva y sostenida del LDL-C en torno al 50-54%.

El Factor Adherencia

El análisis agrupado demuestra que tras las dosis iniciales, el **paciente mantiene niveles óptimos** con solo dos administraciones al año, resolviendo el problema crónico de falta de cumplimiento.

Outcomes: Evidencia preliminar (N=3655) muestra una potencial reducción significativa de eventos MACE, a la espera de los resultados finales de mega-ensayos como ORION-4 (16,000 pacientes). (Contexto MACE: Cox HR 0.75, P=0.013 from image 2)

La próxima frontera: Neutralizando el riesgo de la Lipoproteína(a).



El Enemigo Causal: La Lp(a) es un factor de riesgo causal e independiente para la enfermedad cardiovascular aterosclerótica. A diferencia de otros lípidos, sus niveles están determinados genéticamente y no pueden modificarse con dieta o ejercicio.

El Enfoque Farmacológico en Desarrollo



Módulo 1

Terapias inyectables basadas en ARN:

Oligonucleótidos antisentido y siRNA diseñados específicamente para prevenir la traducción del mRNA de LPA, bloqueando la producción de apo(a).



Módulo 2

Inhibidores orales: Moléculas pequeñas (como Muvalaplin) que se unen a los dominios KIV7 y KIV8 de apo(a), impidiendo físicamente su unión con apo B100 y previniendo la formación de la partícula letal.



La Matriz Terapéutica: Construyendo una reducción agresiva del LDL-C.



0

Síntesis: La monoterapia es insuficiente para la Cardiología de Alta Resolución. Alcanzar las metas de 2026 requiere “apilar” terapias, combinando bloqueadores de síntesis hepática, inhibidores de absorción intestinal y moduladores de receptores celulares.

Aplicación Clínica: El 'Blueprint' en el mundo real.



Perfil del Paciente

Paciente: Hombre, 65 años.

Comorbilidades: Diabetes Mellitus (DM), Síndrome Coronario Agudo (SCA) en dos ocasiones.

LDL Inicial: 160 mg/dL (Altísimo riesgo residual).

Trayectoria Terapéutica del LDL-C



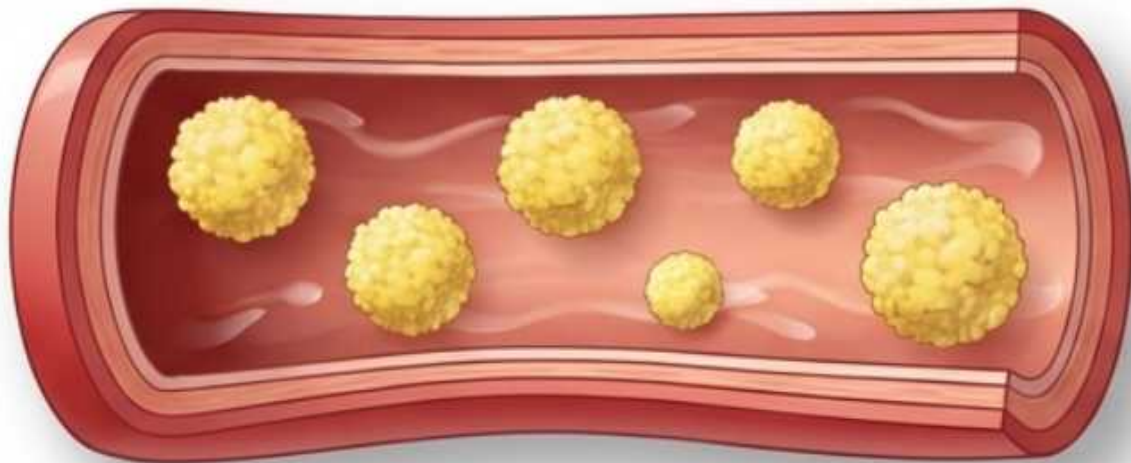
Alcanzar niveles ultrabajos de LDL-C (como 26 mg/dL) de forma segura en pacientes politratados ya no es ciencia ficción. Es el estándar de cuidado que exige la precisión médica contemporánea.

Muchas
Gracias.

- caelizeche1@gmail.com

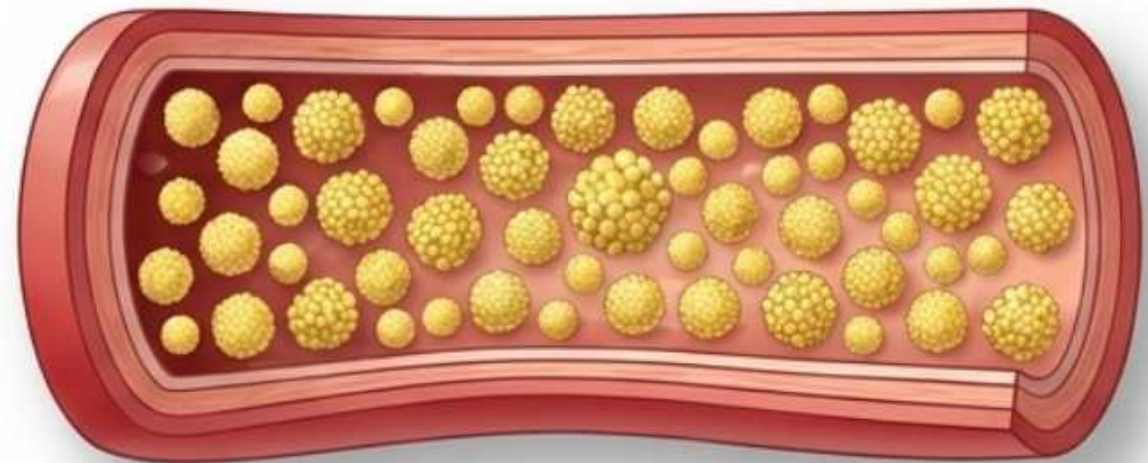
Entendiendo la Discordancia: ¿Por qué medir ApoB?

Masa Normal de LDL-C



1 partícula = 1 molécula ApoB
Menos partículas aterogénicas =
Menor riesgo cardiovascular.

Discordancia (Síndrome CKM / TG Altos)

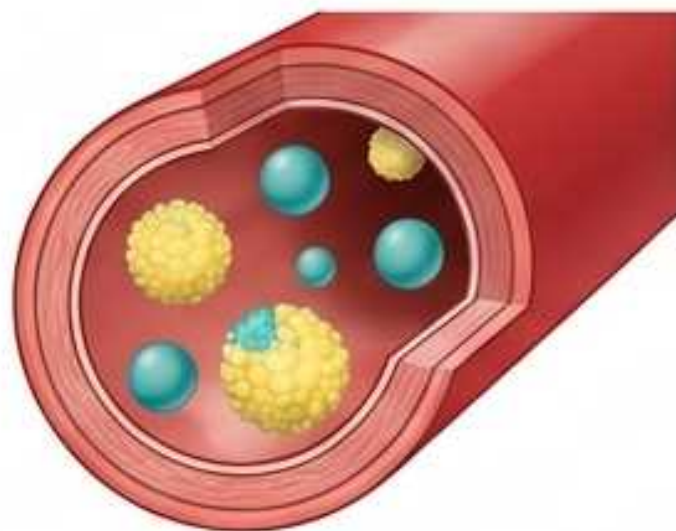


Masa de LDL-C en meta, pero alto número de
partículas pequeñas y densas.
Alto recuento de partículas = Alto ApoB = Alto Riesgo.

Conclusión: ApoB cuantifica directamente el **NÚMERO** de lipoproteínas aterogénicas.
Es superior al LDL-C para predecir eventos cardiovasculares cuando existe discordancia metabólica.

La Discordancia ApoB/C-LDL: El Peligro del Riesgo Residual

Arteria A

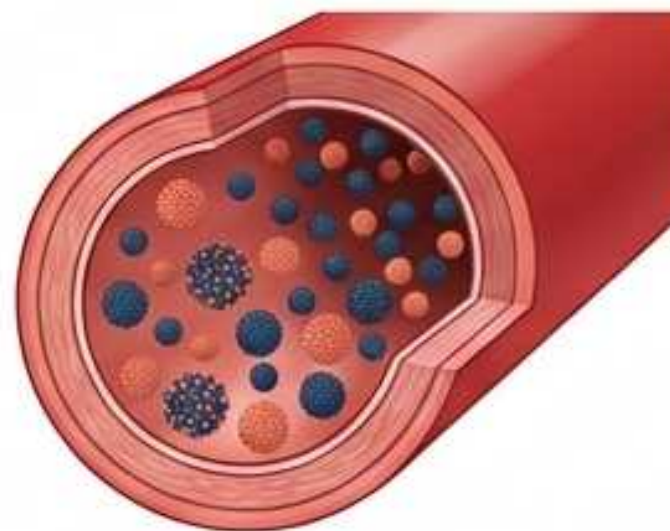


Perfil Fisiológico Estándar

C-LDL = 100 mg/dL

ApoB = Normal

Arteria B



Perfil Síndrome CKM / Diabetes

C-LDL = 100 mg/dL

ApoB = Alto (Elevado)

Ambas arterias tienen la misma masa de colesterol (C-LDL), pero la Arteria B tiene una mayor cantidad de partículas aterogénicas (ApoB). Cada partícula LDL, VLDL y Lp(a) contiene exactamente una molécula ApoB.

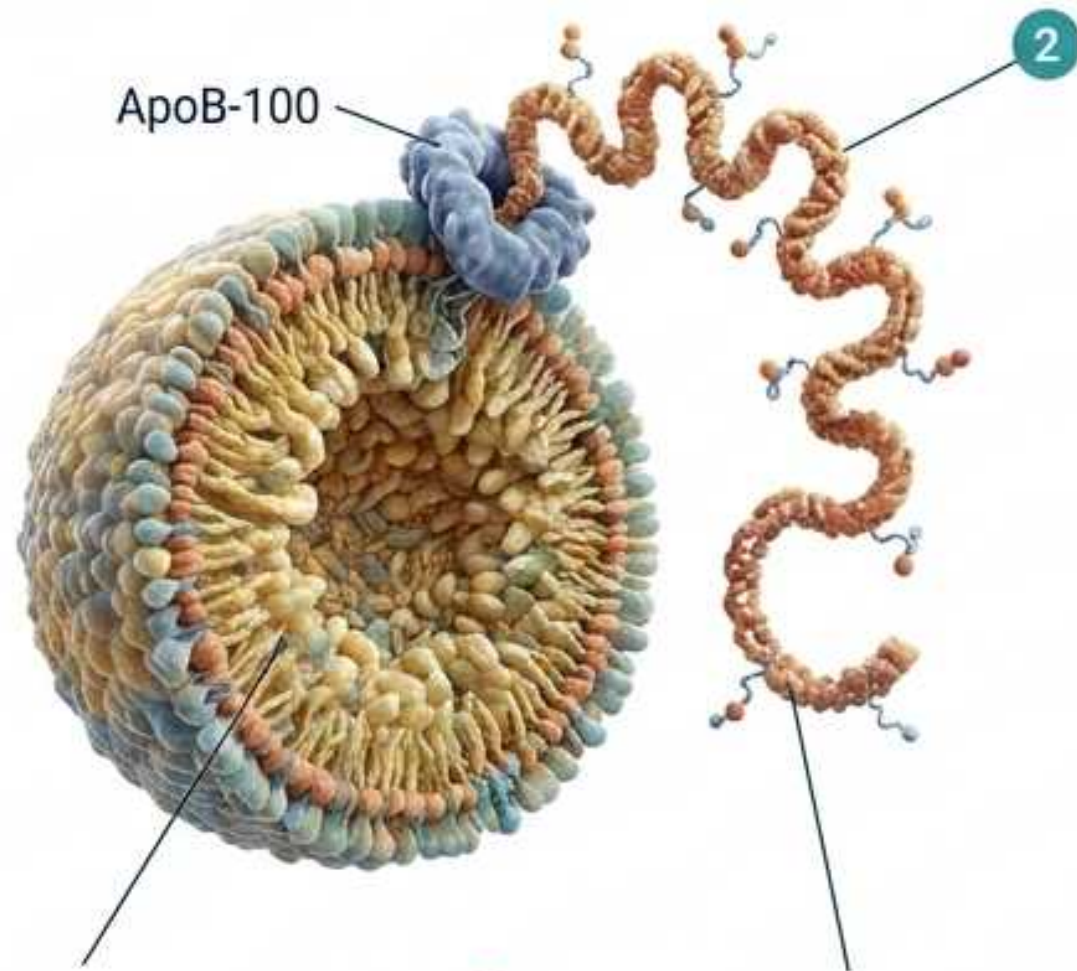
Aplicación Clínica de la Apolipoproteína B (ApoB)



Matriz Maestra de Metas Lipoproteicas 2026

	C-LDL <100 mg/dL / C-No-HDL <130 mg/dL	C-LDL <70 mg/dL / C-No-HDL <100 mg/dL	C-LDL <55 mg/dL / C-No-HDL <85 mg/dL
Prevención Primaria	Riesgo Intermedio PREVENT, Diabetes sin riesgo extra, CAC 1-99.	PREVENT ≥ 10%, FH/Severa con riesgo, ASCVD no muy alto.	ASCVD Muy Alto Riesgo, Severa con ASCVD, CAC ≥ 1000.
Hipercolesterolemia Severa	Riesgo Intermedio PREVENT, Diabetes sin riesgo extra, CAC 1-99.	PREVENT ≥ 10%, FH/Severa con riesgo, ASCVD no muy alto.	ASCVD Muy Alto Riesgo, Severa con ASCVD, CAC ≥ 1000.
Diabetes	Riesgo Intermedio PREVENT, Diabetes sin riesgo extra, CAC 1-99.	PREVENT ≥ 10%, FH/Severa con riesgo, Diabetes alto riesgo, ASCVD no muy alto.	ASCVD Muy Alto Riesgo, Severa con ASCVD, CAC ≥ 1000.
ASCVD Clínico	Riesgo Intermedio PREVENT, Diabetes sin riesgo extra, CAC 1-99.	PREVENT ≥ 10%, FH/Severa con riesgo, Diabetes alto riesgo, ASCVD no muy alto.	ASCVD Muy Alto Riesgo, Severa con ASCVD, CAC ≥ 1000.

Biomarcadores Avanzados: Anatomía y Riesgo de la Lp(a)



1 Proaterogénico:
Partícula similar al LDL
(construye placa).

2 Proinflamatorio/Protrombótico:
Efectos mediados por
fosfolípidos oxidados.

Frecuencia de Medición:

Una vez en la vida (determinación genética).

Umbral de Alto Riesgo:

≥ 125 nmol/L (50 mg/dL) = Aumento de riesgo de 1.4x.

Umbral Severo:

≥ 250 nmol/L (100 mg/dL)
= Aumento de riesgo ≥ 2 x.

Indicar optimización temprana de estilo de vida, intensificar control de C-LDL y considerar cribado en cascada familiar.
Usar ensayos insensibles a isoformas (nmol/L).