

Hipercolesterolemia familiar

RODRIGO ALONSO Y PEDRO MATA

Unidad de Lípidos. Servicio de Medicina Interna. Fundación Jiménez Díaz. Madrid. España. Fundación Hipercolesterolemia Familiar.

La hipercolesterolemia familiar (HF) es un trastorno del metabolismo lipídico que se caracteriza por un aumento en la concentración de colesterol total y colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL), una herencia autosómica dominante y un elevado riesgo de enfermedad coronaria en edades tempranas. Se estima que 1 de cada 400 a 500 personas en la población general presenta la variante heterocigótica, que es la forma más frecuente¹. Actualmente, se puede hacer un diagnóstico temprano mediante el análisis genético, lo que permite instaurar las medidas preventivas y el tratamiento adecuado para prevenir la morbimortalidad asociadas a la enfermedad cardiovascular prematura.

Características genéticas y moleculares de la hipercolesterolemia familiar

La HF se produce por mutaciones en el gen que codifica el receptor de las lipoproteínas de baja densidad (rLDL) que se localiza en el cromosoma 19 (19p13.1-13.3), lo que produce una reducción importante en el número de receptores funcionalmente activos en el hígado, con la consiguiente elevación del cLDL y colesterol

total al menos 2 veces el valor normal¹. Este aumento en el cLDL se asocia al desarrollo de enfermedad cardiovascular, especialmente coronaria, antes de los 55 años de edad².

La HF se hereda de forma autosómica dominante y tiene una elevada penetrancia, lo que indica que aproximadamente la mitad de los descendientes de una persona con HF la heredarán, afectando por igual a varones y mujeres desde el nacimiento. Además de la variante heterocigota, hay otra forma bastante menos frecuente (se estima en un caso por millón de habitantes), pero más grave, que es la HF homocigota, en que ambos alelos responsables de codificar el rLDL tienen la misma mutación. En estos casos, la cifra de colesterol en sangre supera los 600 mg/dl y la enfermedad cardiovascular puede presentarse en las primeras décadas de la vida. Se calcula que en la población caucásica pueden haber más de mil mutaciones diferentes responsables de HF (<http://www.ucl.ac.uk/fh>; <http://www.umd.necker.fr>). En la mayoría de los países donde las poblaciones son genéticamente muy heterogéneas, como es el caso de España, hay una gran cantidad de mutaciones responsables de la HF. Así, en el registro español de HF se han descrito hasta la fecha más de 250 mutaciones puntuales diferentes. La mutación más frecuente no supera el 6% de la serie total, lo que indica la gran heterogeneidad de la población española³.

Diagnóstico clínico de la hipercolesterolemia familiar

El diagnóstico de HF se sospecha en una persona que tiene concentraciones elevadas de colesterol total y cLDL, generalmente > 300 y 250 mg/dl, respectivamente, y con agregación familiar, especialmente si hay niños o adolescentes con hipercolesterolemia (fig. 1).

El depósito de colesterol en los tendones o xantomas (aquíleos y extensores de la mano) y en la córnea (arco corneal) son característicos de esta enfermedad. Los xantomas en etapas iniciales no son visibles, por eso es importante palpar los tendones y determinar si hay o no irregularidades y asimetría. También se puede hacer el diagnóstico de los xantomas mediante ecografía. Si bien los xantomas son específicos de HF, son poco sensibles debido a que son poco frecuentes. Se ha demostrado que la frecuencia de xantomas diagnosticados

Puntos clave

- La hipercolesterolemia familiar (HF) es un trastorno hereditario frecuente que causa un defecto en la eliminación de las lipoproteínas de baja densidad circulantes y que se manifiesta desde el nacimiento.
- El diagnóstico precoz de HF es muy importante para reducir la enfermedad cardiovascular prematura.
- La HF cumple los criterios de la Organización Mundial de la Salud para el cribado genético familiar a partir del diagnóstico genético del caso índice.
- Con los fármacos actualmente disponibles (estatinas y ezetimiba) y un control adecuado de los otros factores de riesgo cardiovascular, se puede prevenir o disminuir significativamente el desarrollo de la enfermedad cardiovascular.

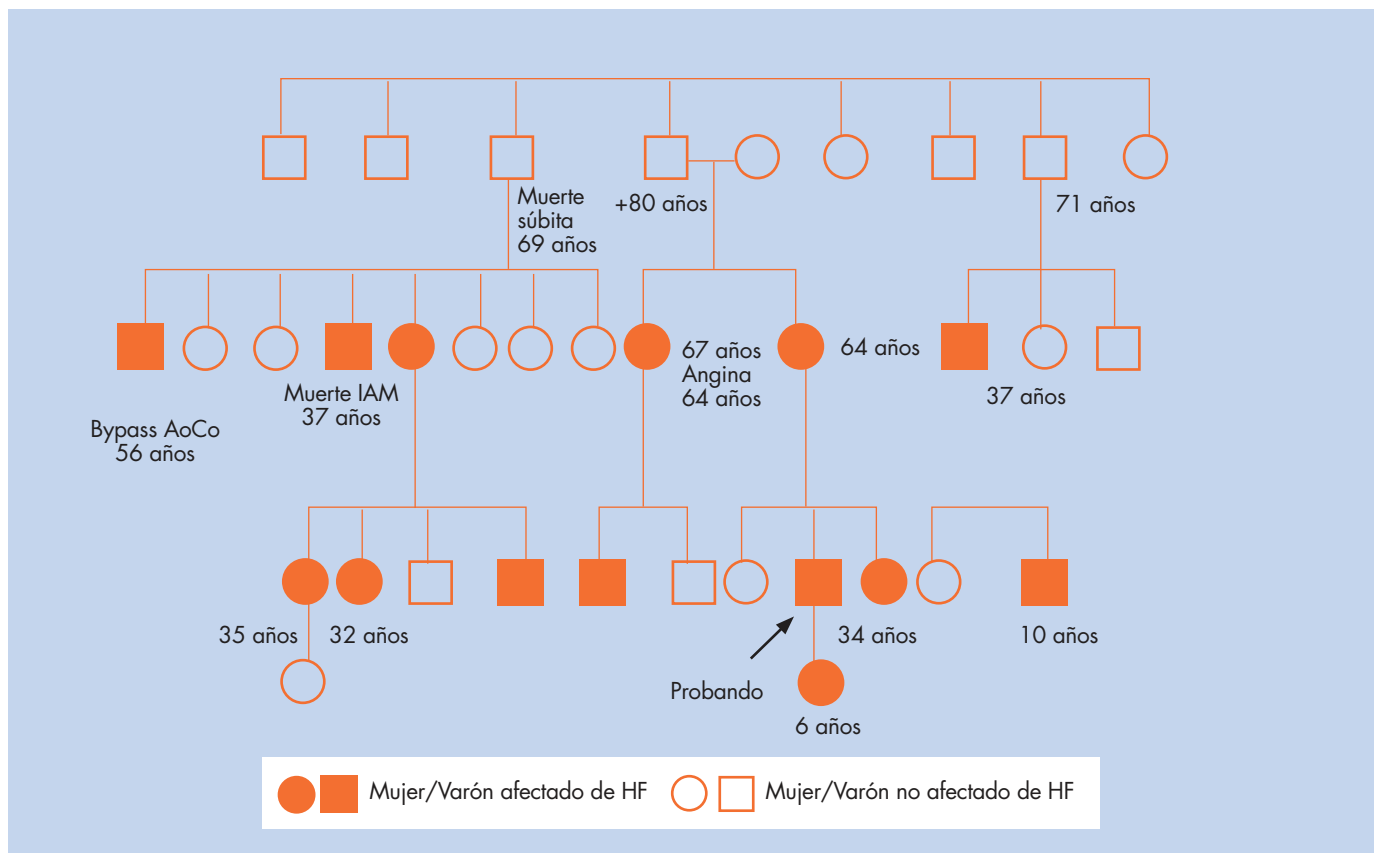


Figura 1. Árbol familiar en hipercolesterolemia familiar (HF). AoCo: aortocoronario; IAM: infarto agudo de miocardio.

ecográficamente en pacientes con diagnóstico genético de HF es del 29%⁴. Respecto al arco corneal, tiene valor como signo de HF cuando aparece antes de los 45 años de edad y es un arco completo.

Enfermedad cardiovascular en la hipercolesterolemia familiar. Importancia del diagnóstico

La importancia del diagnóstico precoz de la HF radica en que las personas que la presentan tienen un elevado riesgo de desarrollar enfermedad coronaria en edades tempranas de la vida, tanto en varones como en mujeres. En este sentido, si los pacientes no reciben tratamiento farmacológico, aproximadamente el 50% de los varones y el 20% de las mujeres con HF presentará un episodio coronario antes de los 50 años de edad⁵. Por tanto, la HF se asocia con una disminución en la esperanza de vida de 20 a 30 años respecto a la población general^{1,6}, siendo la principal causa de mortalidad, la enfermedad cardiovascular⁷.

El patrón de enfermedad cardiovascular en los heterocigotos es más variable que en los homocigotos. La edad de comienzo de la aterosclerosis coronaria, según las ecuaciones de regresión obtenidas de estudios angiográficos realizados en HF en Japón, es de 17 años en los varones y a partir de los 25 en las mujeres⁸.

En el registro español de HF³, la frecuencia de cardiopatía isquémica fue del 14% en las mujeres y del 30% en los varones. La edad media de aparición de los primeros síntomas ocurre al menos 9 años antes en los varones que en las mujeres (42 y 50 años, respectivamente). Además, la enfermedad es más grave en los varones que en las mujeres, ya que predomina el infarto de miocardio como primera manifestación en los varones y la angina en las mujeres. En el registro español, el 55% de los varones y el 24% de las mujeres en la década de los 50 años de edad han presentado manifestaciones de enfermedad coronaria (fig. 2). También se observó que al menos un 14% de los sujetos tuvieron como primera manifestación de enfermedad cardiovascular una localización extracoronaria (ictus isquémico o enfermedad vascular periférica), lo que indica una aterosclerosis sistémica.

Diagnóstico genético de la hipercolesterolemia familiar

Los métodos de diagnóstico basados en el análisis del gen del rLDL son altamente específicos, y son los métodos recomendados por el programa internacional MedPed (Make Early Diagnosis-Prevent Early Deaths in MEDical PEDigrees) de la Organización Mundial de la Salud para la HF.

En España se han identificado hasta la fecha más de 250 mutaciones funcionales distintas en el gen del

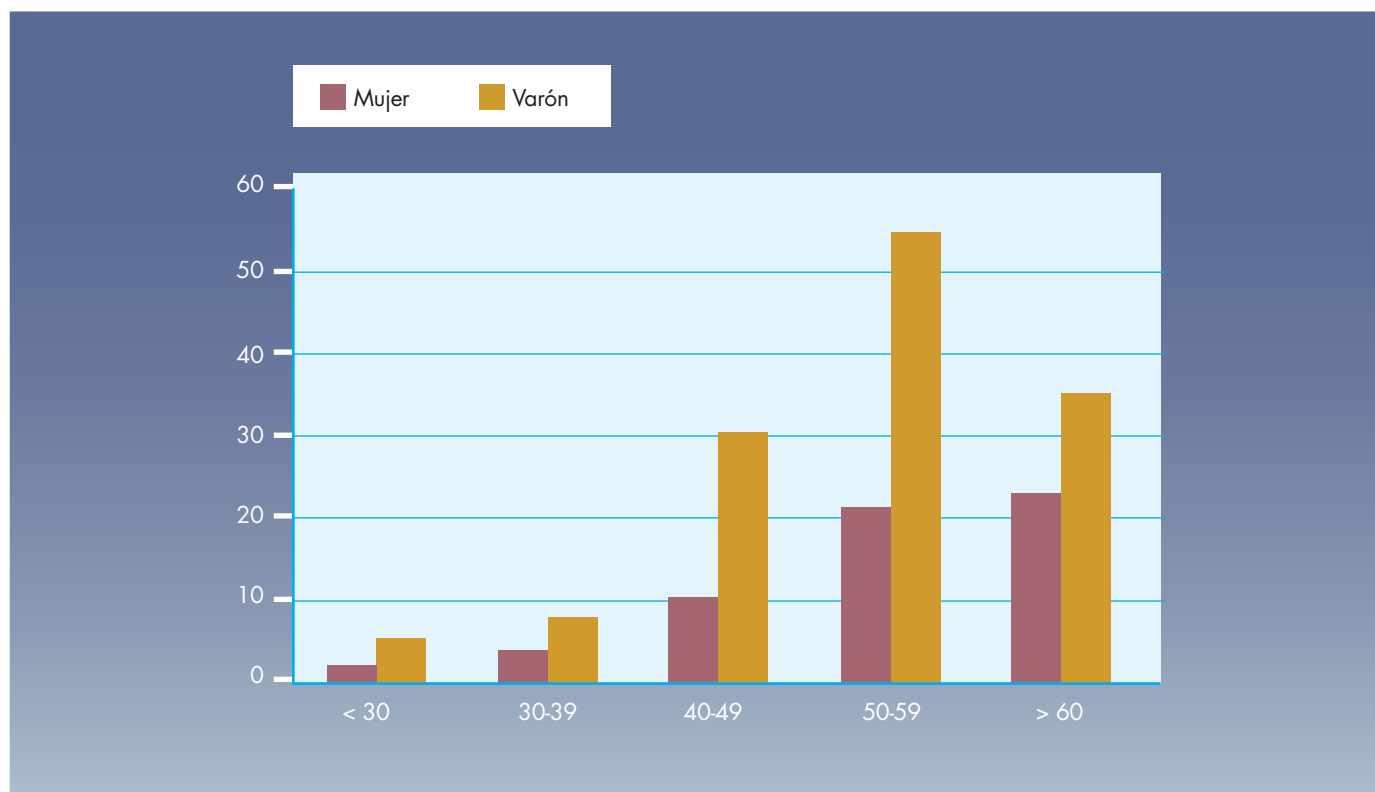


Figura 2. Frecuencia de la enfermedad cardiovascular en la hipercolesterolemia familiar ($p < 0,001$ para cada intervalo de edad).
 Fuente: Alonso R et al. *Med Clin (Barc)*. 2002;118:487. Datos del registro español de hipercolesterolemia familiar.

● rLDL que se asocian al desarrollo de HF. Desde el año 2005, se encuentra disponible en nuestro país la primera plataforma diagnóstica (Lipochip®) para el diagnóstico genético de la HF, que permite la detección de un gran número de mutaciones en un plazo de tiempo muy corto⁹.
 ● Además de confirmar la presencia del trastorno genético, el conocimiento de la mutación casual puede ayudar en la toma de decisiones terapéuticas. La heterogeneidad que presentan los pacientes con HF en cuanto a los valores plasmáticos de cLDL y la incidencia de enfermedad coronaria se debe, en parte, al tipo de mutación causal. Por otra parte, la respuesta hipolipemiente al tratamiento con estatinas que se obtiene en pacientes HF heterocigotos y en algunos homocigotos, también depende en parte del tipo de mutación en el gen del rLDL.

Tratamiento de la hipercolesterolemia familiar

● Aunque la mayoría de los pacientes con HF requiere tratamiento farmacológico para alcanzar los objetivos en cLDL, la realización de una dieta adecuada junto con otros hábitos de vida saludable, y el control de otros factores de riesgo como el tabaquismo, es fundamental para prevenir el desarrollo de la enfermedad cardiovascular.
 ● De acuerdo con las últimas recomendaciones europeas, estos pacientes se deben considerar como de alto riesgo

Tabla 1. Recomendaciones para el tratamiento de la hipercolesterolemia familiar

Seguir la dieta, controlar el peso, realizar actividad física y no fumar
 Añadir a una dieta saludable esteroles o estanoles vegetales. Se pueden dar a partir de los 6 años de edad
 En las personas mayores de 18 años, comenzar el tratamiento farmacológico en el momento del diagnóstico para conseguir un objetivo en cLDL < 130 mg/dl si no hay enfermedad cardiovascular previa:
 Estatinas en dosis medias-altas
 Tratamiento combinado: estatinas + ezetimiba; estatinas + resinas
 En los niños y adolescentes menores de 18 años, considerar tratamiento con estatinas a dosis bajas y titular si:
 Niño mayor de 10 años; niña 1 año después de la menarquía
 cLDL > 190 mg/dl y otros factores de riesgo asociados: historia familiar de ECV prematura en uno de los padres; HDL bajo (< 40 mg/dl), tabaquismo, hipertensión arterial, diabetes mellitus
 Alternativa al tratamiento con estatinas: ezetimiba (10 mg/día), resinas
 Control a las 6-8 semanas de iniciar o modificar el tratamiento farmacológico para valorar tolerancia, respuesta hipolipemiente, transaminasas y CPK. Si la tolerancia es buena y no hay alteraciones analíticas y hay una buena respuesta en reducción del cLDL, realizar controles periódicos cada 6 meses.

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; ECV: enfermedad cardiovascular; HDL: lipoproteínas de alta densidad.

cardiovascular, por lo que en la mayoría de los casos sin enfermedad cardiovascular previa, el objetivo en cLDL es que sea < 130 mg/dl. Para esto, el grupo farmacológico de elección son las estatinas en dosis medias-altas, especialmente las más eficaces, como simvastatina y atorvastatina. Cuando no se alcanza el objetivo, se puede asociar ezetimiba (un inhibidor de la absorción intestinal del colesterol) que puede lograr reducciones adicionales de alrededor de un 20%¹⁰. Se deben controlar periódicamente los valores de las transaminasas y CPK de los pacientes (tabla 1). Una vez conseguido el objetivo, estos pacientes necesitan un control cada 6 meses. En la población infantil, el tratamiento farmacológico con estatinas puede comenzarse a partir de los 10 años en los varones y 1 año después de la menarquia en las niñas, dependiendo de las cifras de cLDL y del antecedente familiar de enfermedad cardiovascular prematura. Como alternativa a las estatinas, se pueden administrar resinas a partir de los 6 años y ezetimiba a partir de los 10 años.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Ensayo clínico controlado

1. Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS. Familial hypercholesterolemia. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. The metabolic and molecular basis of inherited disease. Vol. II. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 2863-913.
2. ●● Hobbs HH, Brown MS, Goldstein JL. Molecular genetics of the LDL receptor gene in familial hypercholesterolemia. *Hum Mutat.* 1992;1:445-66.
3. ●● Alonso R, Mata N, Castillo S, Fuentes F, Saenz P, Muñiz O, et al. Cardiovascular disease in familial hypercholesterolemia: Influence of low-density lipoprotein receptor mutation type and classic risk factors. *Atherosclerosis.* En prensa 2008.
4. Descamps O, Leysen X, van Leuven F, Heller FR. The use of Achilles tendon ultrasonography for the diagnosis of familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis.* 2001;157:514-8.
5. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolemia. *BMJ.* 1991;303:893-6.
6. ●● Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. Mortality in treated heterozygous familial hypercholesterolemia: implications for clinical management. *Atherosclerosis.* 1999;142:105-12.
7. Sijbrands E, Westendorp R, Lombardi MP, Havekes L, Frants R, Kastelein J, et al. Additional risk factors influence excess mortality in heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis.* 2000;149:421-5.
8. Mabuchi H, Koizumi J, Shimizu M, Takeda R. Development of coronary heart disease in familial hypercholesterolemia. *Circulation.* 1989;79:225-332.
9. ●● Tejedor D, Castillo S, Mozas P, Jiménez E, López M, Tejedor MT, et al. Reliable low-density DNA array based on allele-specific probes for detection of 118 mutations causing familial hypercholesterolemia. *Clin Chem.* 2005;51:1137-44.
10. Stein E, Stender S, Mata P, Sager P, Ponnsonet D, Melani L, et al. Achieving lipoprotein goals in patients at high risk with severe hypercholesterolemia: efficacy and safety of ezetimibe co-administered with atorvastatin. *Am Heart J.* 2004;148:447-55.