

# Hipercolesterolemia familiar. Criterios diagnósticos y tratamientos actuales

E. AGUILLO

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico  
Universitario de Zaragoza. Zaragoza. España.

## FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA. CURRENT DIAGNOSTIC CRITERIA AND TREATMENT

Familial hypercholesterolemia (FH) is a autosomal dominant disorder of lipoprotein metabolism characterized by very high plasma concentrations of low density lipoprotein cholesterol, tendon xanthomas and increased risk of premature coronary heart disease. Although FH can be suspected by using clinical and biochemical criteria, genetic analysis allows definitive diagnosis and helps to identify the type of mutation in the phenotypical expression of the disease. A DNA chip or biochip that allows rapid and accessible genetic diagnosis has been developed in Spain.

Because of the high cardiovascular risk in these patients, early diagnosis is essential to start preventives measures with various lipid-lowering therapies.

*Key words:* Familial hypercholesterolemia. Diagnostic criteria. Lipid-lowering therapy.

La hipercolesterolemia familiar es un trastorno hereditario autosómico dominante del metabolismo de las lipoproteínas, que se caracteriza por unas concentraciones plasmáticas muy altas de colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad, xantomas tendinosos y aumento del riesgo de enfermedad coronaria prematura.

Aunque la hipercolesterolemia familiar se puede sospechar mediante criterios clínicos y bioquímicos, el análisis genético aporta un diagnóstico de certeza y ayuda a conocer la influencia del tipo de mutación en la expresión fenotípica de la enfermedad. En la actualidad, se ha desarrollado en España un ADN-chip, o biochip, que permite un diagnóstico genético rápido y de fácil accesibilidad.

El grave riesgo cardiovascular de estos pacientes hace preciso un diagnóstico temprano que ponga en marcha las medidas preventivas con los diferentes tratamientos hipolipemiantes.

*Palabras clave:* Hipercolesterolemia familiar. Criterios diagnósticos. Tratamiento hipolipemiente.

## INTRODUCCIÓN

La hipercolesterolemia familiar (HF) es un trastorno hereditario autosómico dominante del metabolismo de las lipoproteínas que se caracteriza por unas concentraciones plasmáticas muy altas de colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (cLDL), xantomas tendinosos y un aumento del riesgo de enfermedad coronaria prematura<sup>1</sup>.

Se transmite de forma autosómica dominante con penetrancia completa. Es decir, el 50% de la descendencia de un paciente afectado presentará la enfermedad, y afecta por igual a varones y a mujeres.

La HF es uno de los trastornos monogénicos más frecuentes en la población general. Se ha calculado que hay alrededor de 10 millones de personas con HF en todo el mundo, un 80% no está diagnosticados y un 84% no toma ningún fármaco hipolipemiente<sup>2,3</sup>. Por tanto, se trata de un problema de salud internacional.

Se reconocen 2 variantes de la enfermedad: una heterocigota con una incidencia de 1 por 400-500 habitantes en los países occidentales y otra homocigota, más rara, con una incidencia de 1 caso por millón de habitantes.

Correspondencia: Dra. E. Aguillo.  
Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico de Zaragoza.  
Avda. Gómez Laguna, s/n. 50009 Zaragoza. España.  
Correo electrónico: endh@hcu-iblesa.es

Manuscrito recibido el 26-1-2005; aceptado para su publicación el 31-1-2005.

En España, tres sociedades médicas, la Sociedad Española de Arteriosclerosis, la Sociedad Española de Cardiología y la Fundación Española de Hipercolesterolemia Familiar, han elaborado unas directrices para el diagnóstico y tratamiento de la hipercolesterolemia familiar heterocigota<sup>4</sup>. Las causas genéticas de la hipercolesterolemia familiar<sup>5</sup> son:

– Defectos del gen del receptor LDL (r-LDL). Este gen se clonó y se localizó en el brazo corto del cromosoma 19 en la región 19p13.1-13.3 y tiene un tamaño de 45.000 pb, 18 exones y 17 intrones que codifican los 6 dominios funcionales del r-LDL<sup>6</sup>. Hasta la fecha, se han descrito más de 800 mutaciones diferentes en el gen del r-LDL que causan HF (<http://www.ucl.ac.uk/fh>; <http://www.umd.necker.fr>).

En España se ha analizado el gen del r-LDL en pacientes diagnosticados clínicamente de HF y se han identificado más de 160 mutaciones distintas, muchas de las cuales no habían sido descritas en otros países<sup>7-10</sup>.

– Apo B-100 defectuosa familiar (BDF): presencia de varias mutaciones localizadas en el gen de la Apo B. Este gen se encuentra localizado en el cromosoma 2, y las mutaciones producen una Apo B con baja afinidad por el r-LDL. En la actualidad, se han descrito 3 mutaciones<sup>11</sup>. En España es poco frecuente, se encuentra en alrededor del 1% de la población de sujetos con HF dominante, pero es más frecuente en la población gallega (probablemente por su origen celta)<sup>12</sup>.

– Existe también una HF dominante poco frecuente relacionada con el cromosoma 1p32<sup>13</sup>. Se asocia a una proteína de la subfamilia de las subtilasas denominada NARCI.

## DIAGNÓSTICO DE LA HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR

### Hipercolesterolemia familiar homocigota

Estos pacientes presentan desde el nacimiento concentraciones de cLDL muy elevadas, que pueden alcanzar valores de 900 mg/dl. Los xantomas y el arco corneal pueden presentarse en la primera década de la vida. Los valores de colesterol se relacionan inversamente con la gravedad del defecto del r-LDL, que depende a su vez de la mutación o el defecto genético. La aterosclerosis puede aparecer en la primera década de la vida. Es característico el compromiso de la raíz aórtica que produce estenosis acompañada de síntomas, como disnea, angina o síncope con el ejercicio. La muerte súbita y el infarto agudo de miocardio antes de los 30 años eran la regla antes de la aparición de nuevas medidas terapéuticas.

El principal determinante de la edad de comienzo de la enfermedad coronaria es el estado funcional del r-LDL.

### Hipercolesterolemia familiar heterocigota

#### *Aumento de la concentración plasmática de cLDL*

Es la manifestación más temprana de la HF. Está presente desde el nacimiento. Las concentraciones de cLDL oscilan entre 190 y 400 mg/dl. La concentración media de cLDL de los heterocigotos en población española es de 310 mg/dl, similar a la media de otros países de nuestro entorno<sup>14</sup>. La concentración de triglicéridos se encuentra generalmente dentro de los límites normales.

Existe una gran variabilidad entre sujetos, y puede haber solapamiento con personas afectadas de otros tipos de hipercolesterolemia, como HF combinada e hipercolesterolemia poligénica, e incluso se pueden presentar variaciones dentro de la misma familia. Se han relacionado diversos factores con esta variabilidad: *a)* la causa de la HF; los sujetos con HF dependiente de mutaciones en el gen del r-LDL tienen concentraciones de cLDL ligeramente superiores a las de aquéllos con BDF y también más enfermedad cardiovascular; *b)* el tipo de mutación dentro de un determinado *locus* y el grado de actividad residual de la proteína; las mutaciones de tipo alelo nulo en las que no se produce ninguna proteína identificable se acompañan de fenotipos lipídicos más complejos que los causados por alelos defectuosos<sup>15</sup>; *c)* otros genes del metabolismo lipídico también contribuyen a la variabilidad como el gen de la Apo E, la lipoproteinlipasa (LPL) y la proteína transferidora de ésteres de colesterol (CEPT); *d)* el sexo, la edad, el índice de masa corporal influyen en las concentraciones de cLDL y colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) de estos sujetos, y *e)* la dieta, sobre todo el contenido en grasa saturada.

#### *Depósitos lipídicos*

Los xantomas tendinosos son patognomónicos de la HF. Los xantomas son depósitos de ésteres de colesterol que se acumulan en los tejidos blandos y tendones y producen deformidades, engrosamientos y tumorações superficiales. Son característicos en tendones extensores de la mano, el codo, aquileos y rotulianos. En fases iniciales, estos xantomas pueden no ser visibles, por lo que es importante palpar los tendones y determinar si existen deformidades o bien realizar un estudio ecográfico<sup>16</sup>.

Los principales determinantes de los xantomas son la edad y el cLDL. Los pacientes con xantomas suelen tener valores de cLDL más elevados. Parecen existir diferencias familiares en la aparición de xantomas, por lo que se cree que puede existir un gen de susceptibilidad para la xantomatosis diferente del gen del r-LDL.

Los xantelasma son depósitos en los párpados, planos y anaranjados. No son patognomónicos de la HF, ya que pueden presentarse en otras hiperlipemias. El arco corneal tiene valor como signo de HF si se pre-

**TABLA 1. Criterios diagnósticos de hipercolesterolemia familiar heterocigota (programa internacional de la OMS, Med-Ped)**

	Puntuación en caso afirmativo
<i>Historia familiar</i>	
I. Familiar de primer grado con enfermedad coronaria y/o vascular precoz	1
II. Familiar de primer grado con cLDL $\geq$ 210 mg/dl	1
III. Familiar de primer grado con xantomas y/o arco corneal	2
IV. Niño (hijo o hermano) menor de 18 años con cLDL $\geq$ 150 mg/dl	2
<i>Historia personal</i>	
I. Antecedentes de enfermedad coronaria precoz	2
II. Antecedentes de enfermedad vascular periférica o cerebral precoz (< 55 años en varones y < 60 años en mujeres)	1
<i>Examen físico</i>	
I. Xantomas tendinosos	6
II. Arco corneal antes de los 45 años	4
<i>Análítica en ayunas, con triglicéridos &lt; 200 mg/dl</i>	
I. cLDL $\geq$ 330 mg/dl	8
II. cLDL, 250-329 mg/dl	5
III. cLDL, 190-249 mg/dl	3
IV. cLDL, 155-189 mg/dl	1
<i>Análisis genético del rLDL</i>	8

Diagnóstico clínico de hipercolesterolemia familiar, cierto  $\geq$  8 puntos; probable, 6-7 puntos; posible, 3-5 puntos. cLDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; rLDL: receptores de lipoproteínas de baja densidad.

senta antes de los 45 años, y no tiene valor cuando se encuentra en mayores de 60 años.

**Enfermedad cardiovascular<sup>17</sup>**

La enfermedad cardiovascular se manifiesta en más del 50% de los pacientes antes de los 55 años de edad. Algunos estudios angiográficos han demostrado que la estenosis coronaria aparece a partir de los 17 años en varones y de los 25 en mujeres<sup>18</sup>. Asimismo, el 20% de los pacientes con HF presenta defectos de perfusión miocárdica antes de los 24 años<sup>19</sup>. La mortalidad debida a enfermedad coronaria es 100 veces mayor en pacientes de entre 20 y 39 años cuando se comparan con personas no afectadas de HF en esas edades. Con el paso de los años, se observa una disminución del riesgo relativo de enfermedad coronaria en pacientes con HF, lo que podría explicarse, en parte, porque las muertes prematuras ocurren en pacientes más sensibles al efecto aterogénico del aumento del cLDL.

Basándose en los criterios clínicos y bioquímicos se han ideado tablas con el fin de aproximarse al diagnóstico con cierta sensibilidad y especificidad (criterios Med-Ped [*make early diagnosis prevent early death in medical pedigrees*])<sup>20</sup> (tabla 1). Mediante estas tablas, con una puntuación igual o superior a 8, se considera un diagnóstico “seguro” de HF, mientras que si ésta se sitúa entre 5 y 7 se considera “probable”.

**Diagnóstico genético de la hipercolesterolemia familiar**

Tanto en los casos clasificados como “seguros” como en los “probables” es deseable utilizar un método de diagnóstico de gran fiabilidad. Los métodos diagnósticos basados en el análisis del gen del r-LDL son altamente específicos y son los métodos recomendados por la Organización Mundial de la Salud (OMS). El diagnóstico genético de la HF se considera de certeza, con lo que se evita la aparición de los falsos positivos y los falsos negativos que se generan con el uso de la tabla diagnóstica del MedPed<sup>21</sup>. Es importante el análisis genético incluso en los casos “seguros”, ya que la detección de la mutación puede tener un efecto pronóstico, puesto que algunos estudios avalan la hipótesis de que el fenotipo depende del tipo de mutación que, además, puede influir en la respuesta a los fármacos, con lo que determinaría el tratamiento.

Las recomendaciones de la OMS en HF proponen consejos prácticos para mejorar el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento a largo plazo de personas con HF: identificación de casos índice; detección de nuevos casos en familiares; creación de un registro nacional; educación de los pacientes y los médicos; seguimiento adecuado y control del tratamiento; organización y asociación de pacientes; soporte de las autoridades sanitarias, y coordinación y promoción de la investigación en HF<sup>22,23</sup>.

En España se creó un proceso coordinado por la Fundación Hipercolesterolemia Familiar con la elaboración de la red de unidades de lípidos y un registro español de pacientes con HF. El diagnóstico clínico se hizo de acuerdo con los criterios diagnósticos del programa Med-Ped. Las muestras de sangre del caso índice, uno por familia, se remitieron al Departamento de Bioquímica, Biología Molecular y Celular de la Universidad de Zaragoza, dirigido por el Prof. Pocoví, que mediante técnicas de secuenciación completa del gen identificó 172 mutaciones del gen del r-LDL, 64 de las cuales son específicas del territorio español y no descritas con anterioridad<sup>7-10</sup>.

A partir de estos conocimientos, se ha desarrollado un biochip, Lipochip<sup>®</sup>, que permite un diagnóstico específico, rápido y seguro. El principio en el que se basa Lipochip<sup>®</sup> es la capacidad que tiene el ADN para reconocer su secuencia complementaria. Básicamente consiste en un portaobjetos de cristal sobre cuya superficie modificada químicamente se colocan ordenadamente las sondas que reconocerán de manera específica el alelo normal y el mutado de cada una de las mutaciones objeto del estudio. Sobre esta superficie se aplicará la muestra del paciente marcada con una molécula fluorescente. La posterior iluminación con un láser permitirá identificar a cuál de las sondas se ha unido con más intensidad la muestra problema, con lo que se logrará la discriminación específica entre un paciente normal, uno heterocigoto y uno homocigoto.

**TABLA 2. Factores de riesgo para hipercolesterolemia familiar***Factores de riesgo cardiovascular mayores*

## Edad

Varones  $\geq 30$  añosMujeres  $\geq 45$  años o posmenopáusicas

## Tabaquismo activo

## Historia familiar de enfermedad cardiovascular prematura

Varones de primer grado  $< 55$  añosMujeres de primer grado  $< 65$  añoscLDL  $> 330$  mg/dlcHDL  $< 40$  mg/dlPresión arterial  $> 140/90$  mmHg

Diabetes mellitus

Lipoproteinemia (a)  $> 60$  mg/dl*Otros factores de riesgo cardiovascular*

Obesidad abdominal

Inactividad física

Homocisteína sérica elevada

Factores protrombóticos

Marcadores de inflamación (proteína C reactiva)

cLDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; cHDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad.

Esta técnica detecta 154 mutaciones relacionadas con el gen del r-LDL y la mutación Apo B-3500. Si no se detecta ninguna de las mutaciones anteriores, se realiza, en segundo lugar, el análisis de grandes reordenamientos en el gen del r-LDL. Si el resultado es negativo, se procede a la secuenciación completa del gen para el hallazgo de nuevas mutaciones, que se pueden incorporar al biochip, o confirmar la ausencia de mutación en el gen r-LDL.

La estrategia más adecuada de diagnóstico es empezar por el caso índice y continuar por sus familiares de primer grado; también se recomienda examinar a los familiares de segundo grado. Los hijos de pacientes con HF heterocigota deben ser examinados a los 2,3 años de edad. También es apropiado realizar el diagnóstico en la pareja de un paciente diagnosticado de HF heterocigota para detectar el riesgo de HF homocigota en la descendencia.

### Evaluación del riesgo cardiovascular en la hipercolesterolemia familiar

Las recomendaciones para la prevención de la enfermedad cardiovascular en la población general no son aplicables a los pacientes con HF. Por un lado, en los estudios prospectivos realizados en los que se basan estas recomendaciones el número de pacientes con HF o con cifras de cLDL mayor de 300 mg/dl es mínimo y no se pueden establecer criterios específicos. Por otro lado, no se conoce el papel de los factores de riesgo vascular en estos pacientes y además la enfermedad coronaria en la HF tiene un inicio más temprano.

En los distintos estudios se concluye que los factores de riesgo tradicionales desempeñan un papel en la HF, aunque su valor predictivo es diferente en la mayoría de los casos<sup>24,25</sup>.

La presencia de xantomas tendinosos o de mutaciones graves en el gen del r-LDL se ha asociado con un riesgo aumentado de enfermedad coronaria<sup>15</sup>.

En la tabla 2 se presentan los factores de riesgo cardiovascular en la HF<sup>4</sup>, cuya presencia o ausencia modifica el riesgo absoluto y ayuda a estratificar los objetivos en el cLDL.

Según factores de riesgo mayores, se consideran 3 categorías de riesgo en la HF con unos objetivos terapéuticos<sup>4</sup>:

– Bajo riesgo a 10 años: sin ningún factor de riesgo asociado. El objetivo de cLDL es inferior a 160 mg/dl y, si no es posible, se busca una reducción del 40% del valor inicial.

– Riesgo moderado a 10 años: sujetos con un factor de riesgo. El objetivo de cLDL es inferior a 130 mg/dl o reducción del 50%.

– Alto riesgo a 10 años: 2 o más factores de riesgo, o bien evidencia de aterosclerosis subclínica o de enfermedad cardiovascular establecida. El objetivo de cLDL es inferior a 100 mg/dl o reducción del 60%.

La evidencia del beneficio de la disminución de cLDL en estos pacientes es indirecta, ya que no se ha realizado ningún ensayo de intervención para la reducción del cLDL utilizando como variable la enfermedad cardiovascular en pacientes con HF heterocigota. Se han utilizado parámetros de valoración indirecta de la enfermedad cardiovascular, como lesiones coronarias medidas por angiografía, ecografía intracoronaria, ecocardiografía transesofágica, grosor de íntima-media carotídea medida por ecografía, ergometría y angiografía digital. En todos estos estudios se pone de manifiesto que la reducción enérgica del cLDL en pacientes con HF proporciona una mejoría de las lesiones coronarias<sup>26-32</sup>.

El uso de estatinas se asocia con una mejoría del pronóstico cardiovascular sin que haya cambio alguno en la mortalidad no cardiovascular en los pacientes con HF heterocigota, según los datos del Registro Simon Broome del Reino Unido<sup>24</sup>.

### Detección de aterosclerosis subclínica

En los pacientes con HF es importante el diagnóstico de aterosclerosis subclínica, debido a su alta prevalencia, para valorar el riesgo y para iniciar tratamiento y prevenir episodios clínicos.

Los métodos diagnósticos para detectar enfermedad coronaria subclínica son pruebas de estrés: electrocardiograma de esfuerzo, prueba de esfuerzo radioisotópica y ecocardiograma de estrés. Si son patológicas, se realiza angiografía coronaria. Se realizan en sujetos de alto riesgo mayores de 20 años; en pacientes con enfermedad aterosclerótica no coronaria; en varones mayores de 30 años, y en mujeres mayores de 45 años. Se lleva a cabo cada 3-5 años<sup>4</sup>.

Para detectar lesiones ateroscleróticas en otras localizaciones puede utilizarse el índice de presión arterial tobillo-brazo anualmente (patológico si es  $< 0,9$ ) y ecografía carotídea para medir el grosor de la íntima-media cada 3 años (patológico  $> 0,10$  cm).

## TRATAMIENTO DE LA HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR

En la hipercolesterolemia familiar el tratamiento farmacológico es esencial; no obstante, las modificaciones en el estilo de vida también son piezas clave en su abordaje, ya que se ha comprobado que reducen el cLDL y el riesgo cardiovascular, y mejoran otros factores de riesgo así como la eficacia del tratamiento hipolipemiante<sup>33</sup>. Estas modificaciones incluyen una alimentación sana, mantener el peso ideal, practicar ejercicio físico y evitar el tabaco.

### Alimentación

Es fundamental la cantidad de grasa de la dieta y su distribución. La grasa saturada aumenta el cLDL por su capacidad de reducir la expresión de los r-LDL hepáticos. El ácido palmítico es el ácido graso saturado más abundante en la alimentación. Se recomienda que su ingesta sea < 7% de las calorías totales.

Los ácidos grasos insaturados disminuyen el colesterol total y el cLDL cuando sustituyen a las grasas saturadas. Los fundamentales son el ácido linoleico, que disminuye el cHDL y el oleico, que además aumenta el cHDL<sup>34</sup>.

Los ácidos grasos poliinsaturados n-3 son el ácido linolénico de origen vegetal, y el ácido eicosapentaenoico y docosaexaenoico, de origen en el pescado. Tienen un elevado valor biológico y, en estudios de intervención, se ha demostrado que disminuyen el riesgo cardiovascular<sup>35</sup>.

Recientemente se ha comprobado que los esteroides estanoles de origen vegetal disminuyen el cLDL, al inhibir la absorción intestinal de colesterol. La adición de estas sustancias a distintos alimentos puede ser beneficiosa. En estudios realizados en adultos y en niños, se ha observado que añadiendo de 1,6 a 2,5 g diarios de esteroides vegetales, el cLDL se reduce un 10-15%<sup>36,37</sup>.

Se mantienen las recomendaciones dietéticas del NCEP-ATP III<sup>38</sup>, junto con la adición de esteroides-estanoles vegetales. Esta pauta debe recomendarse a los pacientes a partir de los 2-3 años de edad (tabla 3).

**TABLA 3. Recomendaciones nutricionales para la hipercolesterolemia familiar**

Grasa saturada < 7% de las calorías totales
Grasa poliinsaturada hasta un 10% de las calorías totales
Grasa monoinsaturada hasta un 20% de las calorías totales
Grasa total, 25-35% de las calorías totales
Hidratos de carbono, 50-60% de las calorías totales
Fibra, 20-30 g/día
Proteínas, 15% del total de calorías
Colesterol < 200 mg al día
Calorías totales para mantener el peso ideal
Estanoles/esteroides vegetales, 1,5-2 g/día

### Fármacos

Para conseguir objetivos de cLDL en los pacientes con HF es preciso utilizar fármacos hipolipemiantes a altas dosis, tratamiento combinado y, en ocasiones, aféresis de LDL.

Los fármacos de elección son las estatinas, que han demostrado tener eficacia y ser seguras en distintos ensayos<sup>39-41</sup>. La rosuvastatina es una nueva estatina comercializada en distintos países y próximamente en España, y ha demostrado reducciones significativamente superiores a las obtenidas con otras estatinas. La pitavastatina está siendo investigada actualmente.

Los secuestradores de ácidos biliares disminuyen el cLDL entre un 10 y un 30%, pero su uso está limitado por los efectos secundarios. El colesevelam, Cholestagel®, es un nuevo secuestrador más potente que se comercializa en comprimidos de 625 mg, con una dosis recomendada de 3,8 g/día en adultos, y es mejor tolerado<sup>42</sup>.

El ezetimibe inhibe la absorción intestinal de colesterol de la dieta y de origen biliar al impedir el transporte de colesterol a través de la pared intestinal. Reduce el cLDL en monoterapia un 18% y combinado con estatinas produce una reducción adicional de 14-25%. Es mejor tolerado que las resinas y puede administrarse conjuntamente con la estatina<sup>43</sup>.

Un fármaco en fase de investigación es el recientemente descrito torcetrapib, que inhibe la CEPT y aumenta las concentraciones de cHDL<sup>44</sup>.

En la tabla 4 se observan las reducciones de cLDL obtenidas con los distintos fármacos en monoterapia o combinación.

**TABLA 4. Comparación de la eficacia de los tratamientos en la reducción del porcentaje de cLDL**

	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg
Lovastatina	17-20	29	31	48
Pravastatina	19	24	34	
Simvastatina	28	36	42	46-49
Fluvastatina		17	23	38
Atorvastatina	38	46	51	47-55
Rosuvastatina	48	55	62	
Ezetimibe	18			
Secuestradores de ácidos biliares				
Colestiramina, 4-16 g/día	10-30			
Colestipol, 5-20 g/día	10-30			
Colesevelam, 2,3-4,5 g/día	9-18			
Estatinas + ezetimibe	14-25 adicional			
Estatinas + secuestradores de ácidos biliares	10-20 adicional			

cLDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad.

El enfoque terapéutico de estos pacientes consiste en iniciar dosis moderadas de una estatina potente; si no se alcanzan los objetivos, éstas se deben aumentar a dosis máxima de estatina o añadir resinas o ezetimibe si no se alcanzan objetivos o no se tolera la dosis máxima de estatina. En algunos pacientes puede ser preciso un tratamiento triple con estatinas, resinas y ezetimibe o estatinas, resinas y niacina, o fibrato<sup>4</sup>.

### Aféresis de LDL

Es una técnica cara pero muy eficaz en la que las LDL son eliminadas del plasma por circulación extracorpórea cada 2 semanas; después del tratamiento, el cLDL desciende un 70% y llega a un 30% antes de la siguiente sesión de aféresis. Durante la práctica de la aféresis se debe continuar el tratamiento farmacológico.

Este tratamiento se utiliza en la HF homocigota. En la heterocigota se usa si, a pesar del tratamiento médico máximo tolerado, el cLDL es superior a 300 mg/dl sin enfermedad cardiovascular (ECV) y superior a 200 mg/dl con ésta. Recientes recomendaciones indican que podría realizarse en individuos con ECV sintomática y con valores de cLDL superiores a 160 mg/dl o que no hayan disminuido un 40%. También es segura en mujeres con HF y embarazadas<sup>45</sup> con ECV.

Como se ha comentado, las modificaciones en el estilo de vida deben iniciarse a partir de los 2 o 3 años de edad.

Si hay factores de riesgo mayores, el tratamiento farmacológico debe iniciarse en varones a partir de los 10 años y en mujeres 1 año después de la menarquia. Recientemente, la Food and Drug Administration (FDA) ha aprobado el uso de estatinas a partir de dichas edades<sup>46</sup>.

Si el riesgo es bajo, se recomienda iniciar tratamiento en varones a partir de los 18 años y en mujeres a partir de los 30 años. En mujeres con riesgo bajo debe retrasarse si se prevé un embarazo en un futuro inmediato.

En España, se consiguió la aprobación de la aportación reducida al pago de los fármacos hipolipemiantes que necesitan los pacientes que presentan HF, el 10 de abril de 2002, mediante una Proposición No de Ley que entró en vigor el 1 de enero de 2004 en toda España. Sin embargo, cada comunidad autónoma tiene sus criterios para clasificar a un paciente con HF heterocigota.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS. Familial hypercholesterolemia. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, directores. The metabolic basis of inherited disease. Vol. 120. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 2863-913.
2. Mabuchi H, Miyamoto S, Ueda K, Oota M, Takegoshi T, Wakasugi T, et al. Causes of death in patients with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 1986;61:1-6.
3. Miettinen T, Gylling H. Mortality and cholesterol metabolism in familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 1988;8:163-7.

4. Civeira F. Guidelines for the diagnosis and management of heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2004;173:55-68.
5. Austin MA, Hutter CM, Zimmern RL, Humphries SE. Genetic causes of monogenic heterozygous familial hypercholesterolemia: a HuGE Prevalence Review. *Am J Epidemiol*. 2004;160:407-20.
6. Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science*. 1986;232:34-47.
7. Cenarro A, Jensen HK, Civeira F, Casao E, Ferrando J, González-Bonillo J, et al. Two novel mutations in the LDL receptor gene: common causes of familial hypercholesterolemia in a Spanish population. *Clin Genet*. 1996;49:180-5.
8. Cenarro A, Jensen HK, Casao E, Civeira F, González-Bonillo J, Rodríguez-Rey JC, et al. Identification of recurrent and novel mutations in the LDL receptor gene in Spanish patients with familial hypercholesterolemia. *Hum Mutat*. 1998;11:413.
9. Mozas P, Cenarro A, Civeira F, Castillo S, Ros E, Pocovi M. Mutation analysis in 36 unrelated Spanish subjects with familial hypercholesterolemia: Identification of 3 novel mutations in the LDL receptor gene. *Hum Mutat*. 2000;15:483-4.
10. Mozas P, Castillo S, Tejedor D, Reyes G, Alonso R, Franco M, et al. Molecular characterization of familial hypercholesterolemia in Spain: identification of 39 novel and 77 recurrent mutations in LDLR. *Hum Mutat*. 2004;24:187.
11. Soria LF, Ludwig EH, Clarke HR, Vega GL, Grandy SM, Mc Carthy BS. Association between a specific apoprotein B mutation and familial defective apoB-100. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1989;86:587-91.
12. Castillo S, Tejedor D, Mozas P, Reyes G, Civeira F, Alonso R, et al. The apolipoprotein B R3.500Q gene mutation in Spanish subject with a clinical diagnosis of familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2002;165:127-35.
13. Hunt SC, Hopkins PN, Bulka K, McDermott MT, Thorne TL, Wardell BB, et al. Genetic localization to chromosome 1p32 of the third locus for familial hypercholesterolemia in a Utah kindred. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20:1089-93.
14. Alonso R, Castillo S, Civeira F, Puzo J, La Cruz JJ, Pocovi M, et al. Hipercolesterolemia familiar heterocigota en España. Estudio descriptivo de 819 casos no relacionados. *Med Clin (Barc)*. 2002; 118:487-92.
15. Bertolini S, Cantafora A, Averna M, Cortese C, Motti C, Martin S, et al. Clinical expression of familial hypercholesterolemia in clusters of mutations of the LDL receptor gene that cause a receptor-defective or receptor-negative phenotype. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20:41-52.
16. 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.
17. Austin MA, Hutter CM, Zimmern RL, Humphries SE. Familial hypercholesterolemia and coronary heart disease. A HuGE Association review. *Am J Epidemiol*. 2004;160:421-9.
18. Mabuchi H, Koizumi J, Shimizu M, Takeda R. Development of coronary heart disease in familial hypercholesterolemia. *Circulation*. 1989;79:225-32.
19. Mouratidis B, Vaughan-Neil EF, Gilday DL, et al. Detection of silent coronary artery disease in adolescents and young adults with familial hypercholesterolemia by single-photon emission compounded tomography thallium-201 scanning. *Am J Cardiol*. 1992;70:1109-12.
20. Defesche J. Familial hypercholesterolemia. En: Betteridge J, director. *Lipids and vascular disease*. Vol. 6. London: Martin Dunitz; 2000. p. 65-76.
21. Schuster H, Luft F. Clinical criteria versus DNA diagnosis in heterozygous familial hypercholesterolemia. Is molecular diagnosis superior to clinical diagnosis? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998;18:331-2.

22. WHO. Human Genetic Program. Familial hypercholesterolemia, report of a WHO consultation. WHO/HGN/FH/CONS/98.7 Paris: WHO; October 1997.
23. Familial hypercholesterolemia (FH). Report of a World Health Organization Study group. Geneva: Human Genetics Programme; 1998.
24. 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.
25. Hill JS, Hayden MR, Fröhlich J, Pritchard PH. Genetic and environmental factors affecting the incidence of coronary artery disease in heterozygous familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb*. 1991;11:290-7.
26. Nishimura S, Sekiguchi M, Kano T, Ishiwata S, Nagasaki F, Nishide T, et al. Effects of intensive lipid lowering by low-density lipoprotein apheresis on regression of coronary atherosclerosis in patients with familial hypercholesterolemia: Japan Low-density Lipoprotein Apheresis Coronary Atherosclerosis Prospective Study (L-CAPS). *Atherosclerosis*. 1999;144:409-17.
27. Kroon AA, Aengevaeren WR, Van der Werf T, Uijen GJ, Reiber JH, Brusckhe AV, et al. LDL-Apheresis Atherosclerosis Regression Study (LAARS). Effect of aggressive *versus* conventional lipid lowering treatment on coronary atherosclerosis. *Circulation*. 1996;93:1826-35.
28. Thompson GR, Maher VM, Matthews S, Kitano Y, Neuwirth C, Shortt MB, et al. Familial Hypercholesterolemia Regression Study: a randomised trial of low-density-lipoprotein apheresis. *Lancet*. 1995;345:811-6.
29. Matsuzaki M, Hiramori K, Imaizumi T, Kitabatake A, Hishida H, Nomura M, et al. Intravascular ultrasound evaluation of coronary plaque regression by low-density-lipoprotein apheresis in familial hypercholesterolemia: the Low Density Lipoprotein- Apheresis Coronary Morphology and Reserve Trial (LACMART). *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:220-7.
30. Pitsavos CE, Aggeli KI, Barbetseas JD, Skoumas IN, Lambrou SG, Frogoudaki AA, et al. Effects of pravastatin on thoracic aortic atherosclerosis in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*. 1998;82:1484-8.
31. Smilde TJ, Van Wissen S, Wollersheim H, Trip MD, Kastelein JJ, Stalenhoef AF. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolemia (ASAP): a prospective, randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2001;357:577-81.
32. Alonso R, Mata P, De Andrés R, Villacastín BP, Martínez-González J, Badimon L. Sustained long-term improvement of arterial endothelial function in heterozygous familial hypercholesterolemia patients treated with simvastatin. *Atherosclerosis*. 2001;157:423-9.
33. De Lorgeril M, Renaud S, Mamelle N, Salen P, Martin JL, Monjaud I, et al. Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet*. 1994;343:1454-9.
34. Pérez-Jiménez F, López Miranda J, Mata P. Protective effect of dietary monosaturated fat on atherosclerosis: beyond cholesterol. *Atherosclerosis*. 2002;163:385-98.
35. Harris WS, Park Y, Isley W. Cardiovascular disease and long chain omega-3 fatty acids. *Curr Opin Lipidol*. 2003;14:9-14.
36. Amundsen AL, Ose L, Nenseter MS, Ntanos F. Plant sterol ester-enriched spread lowers plasma total and LDL cholesterol in children with familial hypercholesterolemia. *Am J Clin Nutr*. 2002;76:338-44.
37. Gylling H, Siimes MA, Miettinen TA. Sitostanol ester margarine in dietary treatment of children with familial hypercholesterolemia. *J Lipid Res*. 1995;36:1807-12.
38. Executive Summary of The 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;285:2486-97.
39. De Jongh S, Ose L, Szamosi T, Gagne C, Lambert M, Scott R, et al. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia. A randomised, double-blinded, placebo-controlled trial with simvastatin. *Circulation*. 2002;106:2231-7.
40. Stein EA, Illingworth DR, Kwiterovich PO Jr, Liacouras CA, Siimes MA, Jacobson MS, et al. Efficacy and safety of lovastatin in adolescent males with heterozygous familial hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. *JAMA*. 1999;281:137-44.
41. Wiegman A, Hutten BA, De Groot E, Rodenburg J, Bakker H, Büller H, et al. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia. *JAMA*. 2004;292:331-7.
42. Melian EB, Plosker G. Colesevelam. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2001;1:141-6.
43. Sudhop T, Lütjohann D, Kodal A, Igel M, Tribble DL, Shah S, et al. Inhibition of intestinal cholesterol absorption by ezetimibe in humans. *Circulation*. 2002;106:1943-8.
44. Brousseau ME, Schaefer EJ, Wolfe ML, Bloedon LT, Diganio AG, Clark RW, et al. Effects of an inhibitor of cholesteryl ester transfer protein on HDL cholesterol. *N Engl J Med*. 2004;350:1005-15.
45. Hudgins LC, Gordon BR, Parker TS, Saal SD, Levine DM, Rubin AL. LDL apheresis: an effective and safe treatment for refractory hypercholesterolemia. *Cardiovasc Drug Rec*. 2002;20:271-80.
46. Crawford LM. From the Food and Drug Administration. New therapy for non-Hodgkin lymphoma. *JAMA*. 2002;287:1640.