

Abordaje integral de las hipercolesterolemias primarias en Atención Primaria

Á. Díaz Rodríguez

Médico de Familia. Centro de Salud de Bembibre. Bembibre. León. España. Coordinador del Grupo de Lípidos de SEMERGEN.

INTRODUCCIÓN

Las hiperlipemias primarias obedecen a trastornos genéticos con distintos patrones de herencia. En muchos casos existe un condicionamiento genético que puede exacerbarse por factores exógenos e interacción con factores medioambientales, como pueden ser la dieta inadecuada, el sobrepeso, o determinadas causas secundarias de hiperlipemias cuando el tratamiento de ese factor causal no normaliza del todo el perfil lipídico. En estos casos es importante conocer los antecedentes familiares de hiperlipemia y enfermedad cardiovascular (ECV) precoz que, en caso de existir, apoyarían el diagnóstico de una hiperlipemia genética.

Las hiperlipemias primarias afectan aproximadamente a un 5-7% de la población general. La más frecuente es la hipercolesterolemia poligénica (HP).

Las hipercolesterolemias familiares (HF) son un grupo de enfermedades caracterizadas por un aumento en la concentración sérica de colesterol total (CT) a expensas del transportado en las lipoproteínas de baja densidad (c-LDL), con una transmisión de herencia autosómica dominante y un elevado riesgo de enfermedad coronaria prematura¹. Sin embargo, la mayoría de estos pacientes no están diagnosticados, a pesar de la seguridad del diagnóstico genético a través del cribado familiar que identifica a los familiares con HF que están en riesgo².

Aunque la mayoría de las guías clínicas para la prevención de las ECV no incluyen a las HF, estos pacientes tienen un alto riesgo cardiovascular (RCV) y, puesto que presentan una enfermedad aterosclerótica a partir de la segunda década de la vida³, la HF debe considerarse como un equivalente de riesgo coronario y tratarla con objetivos de prevención secundaria.

En este capítulo vamos a estudiar el abordaje integral de las HF en Atención Primaria de una manera estructurada. Primero abordaremos las HF heterocigotas (HFh) desde su conocimiento hasta el manejo del paciente con la realización de actividades secuenciales ante la sospecha clínica, la detección y confirmación mediante estudio genético del caso índice y el cribado genético en cascada de los familiares, para realizar un diagnóstico precoz y aplicar las medidas preventivas correspondientes^{4,5}.

CLASIFICACIÓN

Se distinguen dos grandes grupos de HF:

1) Las que cursan con hipercolesterolemia pura caracterizadas por un aumento del colesterol plasmático por elevación del c-LDL con el resto de parámetros lipídicos normales, fenotipo IIa y alto riesgo de ECV precoz e incluyen: HF monogénicas (HF homocigota [HFH], HFh), la apolipoproteína B100 (ApoB100) defectuosa familiar y las HF poligénicas.

2) Las que se presentan como hiperlipemias mixtas o combinadas, con elevación del CT y triglicéridos (TG), fenotipo IIb y III e incluyen: hiperlipemia familiar combinada (HFC) y disbetalipoproteinemia.

Es muy importante señalar que solamente la HF y la ApoB100 defectuosa familiar tienen diagnóstico genético.

HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR MONOGENICA

Se transmite de forma autosómica dominante con penetrancia completa, esto quiere decir que una persona con HF tiene el 50% de probabilidades de transmitir el gen anormal a su descendencia. Por tanto, aproximadamente la mitad de los hijos, independientemente del sexo, padecerá también de HF. Es muy importante que todos los familiares de un sujeto diagnosticado de HF conozcan sus concentraciones de colesterol. Si un niño o adulto, hijo o hija de un paciente con HF, tiene concentraciones normales de colesterol, quiere decir que ha heredado el gen nor-

Correspondencia: Á. Díaz Rodríguez.
Centro de Salud de Bembibre.
C/ Carbajal, s/n.
24300 Bembibre. León. España.
Correo electrónico: med015917@yahoo.es

mal y no desarrollará la enfermedad. Sin embargo, aquellos que tienen un colesterol elevado deben ser estudiados.

La HF está causada por *mutaciones en el gen que codifica el receptor de las LDL (r-LDL) localizado en el cromosoma 19*, lo que produce una reducción importante del número de receptores hepáticos funcionalmente activos, que son los que eliminan el c-LDL de la circulación sanguínea. Al disponer de una menor cantidad de receptores, el c-LDL aumenta de forma considerable en sangre (al menos dos veces el valor normal), favoreciendo su depósito en las arterias e incrementando de esta forma la probabilidad de presentar una enfermedad coronaria a edades muy tempranas.

Cada persona tiene dos genes, uno heredado del padre y el otro de la madre, que codifican estos receptores. Por su mecanismo de transmisión se reconocen dos genotipos diferentes:

1) HFH: se heredan ambos genes defectuosos (el del padre y la madre), lo que produce una ausencia prácticamente total de r-LDL. Esta variante es muy poco frecuente. Su prevalencia en población general es de uno por cada millón de habitantes y presentan un síndrome más grave con elevaciones de colesterol entre 500-1.000 mg/dl, elevaciones extremas de LDL y cardiopatía isquémica en la infancia o en la juventud.

2) HFh: uno de los alelos del gen heredado es defectuoso y el otro es normal. En este caso, el paciente tiene el 50% de la dotación de r-LDL normofuncionantes, y el resto están ausentes o no funcionan adecuadamente.

Por su frecuencia e impacto clínico a nivel poblacional e individual vamos a estudiar en profundidad el manejo de la HFh.

HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR HETEROCIGOTA

La HFh es un trastorno genético frecuente que afecta a 1 de cada 400 a 500 pacientes de la población general, lo que lo convierte en uno de los trastornos monogénicos más frecuentes. Entre 10-12 millones de personas en el mundo padecen HF. En España se calcula entre 80.000-100.000 las personas con HFh.

La importancia de su diagnóstico precoz radica en la alta probabilidad de padecer enfermedad coronaria u otra enfermedad aterosclerótica en edades tempranas de la vida. La ECV se manifiesta en más del 50% de los pacientes afectados de HFh antes de los 55 años. El 85% de los varones y el 50% de las mujeres con HFh presentarán ECV antes de los 65 años. Además, algunos estudios con angiografía coronaria han demostrado que la aterosclerosis coronaria puede aparecer a partir de los 17 años en los varones y de los 25 años en las mujeres que presentan la enfermedad. Se estima que aproximadamente 200.000 personas morirán prematuramente de enfermedad coronaria. Los pacientes afectados tienen una disminución de la esperanza de vida en 20 a 30 años.

Clínica de la hipercolesterolemia familiar heterocigota

Se caracteriza por un aumento de LDL y presencia de ECV prematura, especialmente coronaria. Ésta puede manifes-

tarse con una antelación de al menos 20 años respecto a los pacientes sin HF y con frecuencia se acompaña de depósitos lipídicos extravasculares: xantomas tendinosos, arco corneal y xantelasmas.

Los *xantomas tendinosos* de localización preferente en los tendones aquileos, extensores de las manos, de los codos y rotulianos, aunque son patognomónicos, sólo se detectan en el 30% de los casos con diagnóstico genético⁶. Los xantomas no son palpables en las etapas iniciales de la enfermedad, por ello se deben palpar los tendones y determinar la existencia de irregularidades o asimetría.

El *arco corneal* es un anillo pálido alrededor del iris. Tiene valor diagnóstico de HF cuando se da antes de los 45 años. Su valor clínico es tanto mayor cuanto más joven es el sujeto que lo presenta. Un arco corneal verdadero está separado del limbo corneal por una banda clara, ya que el depósito de colesterol no sobrepasa el borde de la membrana de Bowman. La edad a la que aparece, los antecedentes y la presencia de dislipemia permite establecer el diagnóstico diferencial con el arco corneal senil que aparece fisiológicamente con la edad a partir de los 45 años.

Los *xantelasmas* son depósitos de colesterol en los párpados, suelen ser planos, de color amarillento anaranjado y simétricos. Aunque se observan con relativa frecuencia en la HF, no son patognomónicos de esta enfermedad, ya que pueden estar presentes en otros trastornos de los lípidos.

Diagnóstico de la hipercolesterolemia familiar heterocigota

Las claves para el diagnóstico secuencial de la HFh se describen en la tabla 1. Para la aproximación al diagnóstico se debe hacer una detección en la población general en busca del caso índice, probando o caso de mayor sospecha clínica, y posteriormente una detección genética en cascada de familiares de un caso índice confirmado.

Debe sospecharse la HFh en cualquier persona con antecedentes de hipercolesterolemia en familiares de primer grado y/o antecedentes de ECV precoz, especialmente cardiopatía isquémica, que tenga concentraciones plasmáticas muy elevadas de colesterol (300-500 mg/dl) y LDL > 230 mg/dl, generalmente con TG normales (< 200 mg/dl).

Ante la sospecha diagnóstica se debe confirmar la dislipemia al menos en dos ocasiones. Una vez confirmada la dislipemia, en una consulta programada, completaremos la anamnesis, realizaremos una exploración física exhaustiva buscando xantomas tendinosos, arco corneal y/o xantelasmas, realizaremos una analítica completa para excluir causas secundarias y para completar el estudio realizaremos un árbol genealógico familiar con al menos 3 generaciones que recoja los antecedentes familiares expuestos (fig. 1). En el genograma detectamos al caso índice o probando (caso de máxima sospecha clínica) y a todos sus familiares afectados.

Diagnóstico clínico de la hipercolesterolemia familiar heterocigota

Existen una serie de criterios clínicos para hacer el diagnóstico de HFh. Los empleados en la actualidad para

Tabla 1. Diagnóstico secuencial de la hipercolesterolemia familiar heterocigota y de los familiares afectados

1. Medir el perfil lipídico completo (c-LDL elevado) y confirmarlo al menos con dos determinaciones
2. Historia clínica personal y familiar de hipercolesterolemia y ECV precoz
3. Búsqueda de xantomas tendinosos, arco corneal y xantelasmas
4. Excluir causas secundarias
5. Hacer siempre el árbol genealógico familiar
6. Utilizar los criterios de diagnóstico clínico de MedPed sólo para el caso índice
7. Hacer el diagnóstico genético si el caso índice cumple los criterios de probabilidad o certeza
8. Para el diagnóstico en cascada familiar de HF a partir del caso índice no se deben usar los criterios de MedPed. Éste se debe realizar con los niveles de CT y c-LDL y confirmarlo con diagnóstico genético
9. Considerar HF homocigótica si el CT > 600 mg/dl

c-LDL: colesterol ligado a las lipoproteínas de baja densidad; CT: colesterol total; ECV: enfermedad cardiovascular; HF: hipercolesterolemia familiar; Med-Ped: *Make Early Diagnosis to Prevent Early Deaths in Medical Pedigrees*

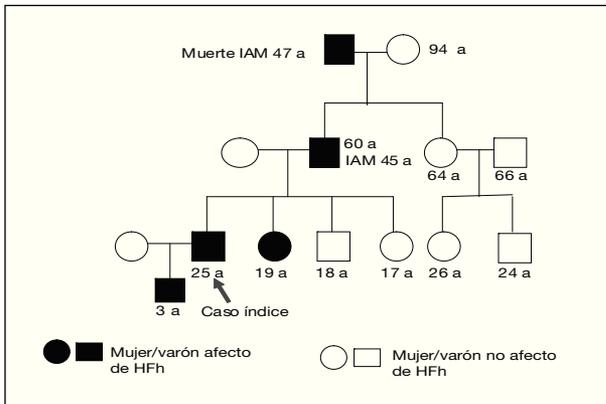


Figura 1. Genograma de una familia afectada de hipercolesterolemia familiar heterocigota. a: años; HFh: hipercolesterolemia familiar heterocigota; IAM: infarto agudo de miocardio.

diagnóstico clínico son los criterios del programa *Make Early Diagnosis to Prevent Early Deaths in Medical Pedigrees* o criterios MedPed (tabla 2)⁷ avalados por la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁸. Estos criterios incluyen las concentraciones de c-LDL, la historia personal y familiar de ECV prematura (coronaria, carotídea y periférica), y la presencia de arco corneal antes de los 45 años y de xantomas. Mediante este sistema de puntuación se puede encontrar una mutación en el gen r-LDL en un 85% de los casos con diagnóstico clínico de certeza (puntuación ≥ 8 puntos).

La evaluación clínica y de laboratorio es muy valiosa para identificar individuos con elevada sospecha de tener una HF. Sin embargo, el diagnóstico clínico tiene una serie de limitaciones: dificultad en la obtención de una adecuada historia familiar, dificultad para diferenciar la HF de otras dislipemias basándose exclusivamente en los niveles de c-LDL, problemas para diagnosticar precozmente a los familiares en función de los niveles de c-LDL sobre todo en niños (en el 10-19% no es posible asumir un diagnóstico clínico de HF), los niveles de colesterol varían con la edad y el sexo, tampoco existe un nivel preciso de colesterol que sea diagnóstico y si éste se encuentra en un rango bajo (270-300 mg/dl) puede confundirse con otras causas de hipercolesterolemia, existen casos de familias que cumplen los criterios clínicos y que no presentan una HF y, por

Tabla 2. Criterios de MedPed para el diagnóstico clínico de hipercolesterolemia familiar heterocigota

	Puntuación
Historia familiar	
Familiar de primer grado con enfermedad coronaria prematura	1
Familiar de primer grado con c-LDL > 210 mg/dl	1
Familiar de primer grado con xantomas o arco corneal < 45 años	2
Hijos < 18 años con c-LDL ≥ 150 mg/dl	2
Historia personal	
Antecedentes de enfermedad coronaria precoz*	2
Antecedentes de enfermedad vascular periférica y cerebral precoz	1
Exploración física	
Presencia de xantomas tendinosos	6
Presencia de arco corneal precoz (< 45 años)	4
Valores de c-LDL**	
> 330 mg/dl	8
250-330 mg/dl	5
190-250 mg/dl	3
150-190 mg/dl	1
Examen genético	
Mutación en el gen del receptor de LDL	8

Sólo se deben realizar para la búsqueda de casos índice > 18 años.
 Diagnóstico clínico de hipercolesterolemia familiar heterocigota: posible: 3-5 puntos, probable: 6-7 puntos; cierto ≥ 8 puntos.
 Se puede solicitar el estudio genético a partir de una puntuación ≥ 6.
 * ≤ 55 años en varones y ≤ 60 años en mujeres.
 **La concentración de colesterol ligado a las lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) para el cálculo de la puntuación es sin tratamiento farmacológico.
 Modificada de Desfeche J⁷.

último, los xantomas tendinosos no están presentes en todos los pacientes con HF (< 30%).

En la actualidad el 80% de los pacientes con HF no están diagnosticados ni tratados y de los diagnosticados y tratados sólo el 10% alcanza niveles de colesterol óptimos.

Diagnóstico genético de la hipercolesterolemia familiar

Constituye el diagnóstico definitivo. El diagnóstico genético basado en el análisis de ADN del gen del r-LDL es muy específico y es el recomendado por el programa internacional OMS, MedPed. Permite confirmar el diagnóstico clínico, facilita la detección familiar y el tratamiento precoz, puesto que ahora tenemos fármacos eficaces para reducir el colesterol y prevenir la enfermedad coronaria en las personas con HF.

Tabla 3. Clases de mutaciones del receptor de lipoproteínas de baja densidad

Clase 1	Alelos nulos
Clase 2	Alelos defectuosos para el transporte
Clase 3	Alelos defectuosos para la unión
Clase 4	Alelos defectuosos para internalización celular
Clase 5	Alelos defectuosos para el reciclado

El diagnóstico genético ya se está utilizando en España mediante ADN-chip (Lipochip) y es muy coste-eficaz. Según datos de la Fundación de Hipercolesterolemia en España⁹ es muy coste-efectivo y por tanto una de las medidas más rentables en salud.

A nivel mundial se han descrito más de 800 mutaciones del r-LDL causante de la HFh. A nivel nacional, el registro español tiene censados 962 casos y con la plataforma Lipochip 3.780 casos. Se han detectado 271 mutaciones funcionales distintas⁹, con una gran heterogeneidad en las mutaciones ya que ninguna está presente en más del 6% de los casos. Aunque las mutaciones se distribuyen por todo el territorio español, algunas son más específicas de ciertas regiones. Las mutaciones en el gen de la ApoB que causa el defecto familiar de la ApoB100 se localizan preferentemente en Galicia¹⁰. España comparte numerosas mutaciones con Europa y con el norte de África.

En el momento actual podemos distinguir mutaciones de 5 clases (tabla 3). Las formas más graves son las mutaciones con alelos nulos, sin actividad del r-LDL. Las mutaciones con alelos defectuosos son más suaves con cierta actividad residual del r-LDL.

Una vez confirmado el diagnóstico genético del caso índice, se debe proceder al diagnóstico en cascada familiar de la HF para la detección y el diagnóstico genético de los familiares afectados. En la búsqueda de familiares afectados no se deben usar los criterios de la OMS, MedPed. Se realiza por el perfil lipídico (CT y c-LDL), que si están elevado requiere confirmación con análisis genético (fig. 2).

Tratamiento de la hipercolesterolemia familiar

Según recomiendan las últimas Guías Europeas de Prevención de la Enfermedad Cardiovascular, estos pacientes deben ser considerados de alto riesgo, por lo que está justificado el tratamiento farmacológico con hipolipemiantes en personas jóvenes asintomáticas desde el momento del diagnóstico¹¹. Las recomendaciones internacionales para el diagnóstico y tratamiento de la HFh¹⁴ en adultos han sido promovidas desde España junto con un grupo de trabajo internacional.

Está demostrado que la reducción del c-LDL en personas con hipercolesterolemia y alto RCV disminuye la morbilidad cardiovascular. *A pesar de considerarse a la HF de alto RCV y de la importancia de la reducción del c-LDL en el manejo de los pacientes, las recomendaciones internacionales para el tratamiento en la población general no pueden ser aplicadas a la HF por varias razones: por un lado, la valoración del riesgo global en la población general no es apli-*

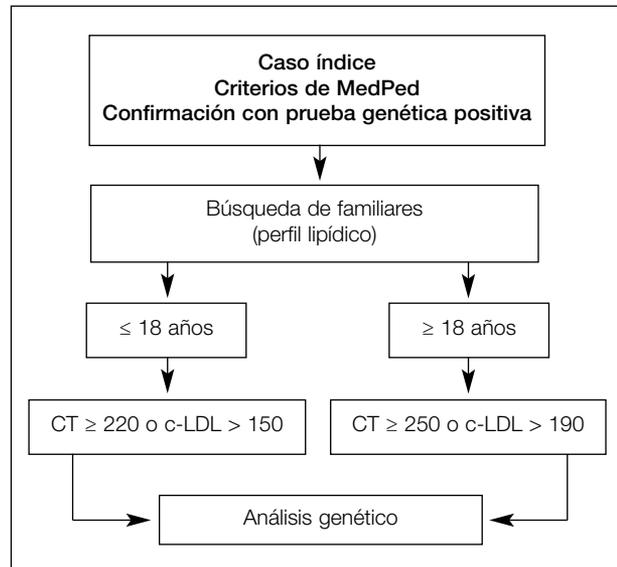


Figura 2. Diagnóstico en cascada familiar de la hipercolesterolemia familiar heterocigota (HFh) a partir del caso índice. c-LDL: colesterol ligado a las lipoproteínas de baja densidad; CT: colesterol total; Med-Ped: *Make Early Diagnosis to Prevent Early Deaths in Medical Pedigrees*. Modificada de Mata P y Alonso R⁹.

cable a los individuos con una concentración de CT > 300 mg/dl, que es lo más frecuente en las personas con HFh, y por otro, la evolución del tiempo de enfermedad coronaria en la HFh tiene un patrón diferente, su aparición es más temprana, por lo que se requieren estrategias diferentes y criterios específicos para el inicio y la intensidad del tratamiento.

Por eso, en las recomendaciones internacionales¹⁴ se revisa la evidencia científica en el manejo clínico de la HF para identificar a los pacientes y las sugerencias para el diagnóstico genético. También se analizan los procedimientos para la detección de arteriosclerosis subclínica en este grupo de personas de alto riesgo, la estratificación del RCV, el objetivo en la concentración de c-LDL, los fármacos disponibles para la reducción de éste, cuándo indicar tratamiento farmacológico y las indicaciones de la LDL-aféresis.

La estratificación del riesgo en la HFh y los objetivos del c-LDL propuestos por la Guía Internacional de Diagnóstico y Tratamiento en la HFh⁴ se muestran en la tabla 4.

Para prevenir la ECV en la HFh el objetivo en cuanto al c-LDL en la mayoría de los pacientes con HFh adultos es < 130 mg/dl y < 100 mg/dl si se puede.

Para conseguir ese objetivo se necesitan reducciones medias de c-LDL superiores al 50%.

En la actualidad las evidencias científicas disponibles¹² ponen de manifiesto que existe una clara relación entre la reducción del c-LDL y la reducción de episodios coronarios, de tal forma, que lo más aceptado científicamente es que el c-LDL cuanto más bajo mejor. Existe una reducción de un 23% de cualquier episodio por ECV por cada 1 mmol/l de descenso en el c-LDL (40 mg/dl). Cualquier reducción en el c-LDL es importante aunque el paciente

Tabla 4. Objetivos terapéuticos en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota (Guías Internacionales)

Factores de riesgo mayores en la HFh:

Edad: hombre > 30 años; mujer > 45 años

Tabaquismo

Historia familiar de CI precoz

c-LDL muy alta > 330 mg/dl (8,5 mmol/l)

c-HDL < 40 mg/dl (1,0 mmol/l)

Hipertensión arterial

Diabetes mellitus

Lipoproteína-a > 60 mg/dl

Categorías de riesgo**Objetivo de c-LDL**

Bajo: ningún factor mayor

< 160

Moderado: con un factor mayor

< 130

Alto: con 2 factores de riesgo mayores o arteriosclerosis clínica o subclínica

< 100

CI: cardiopatía isquémica; c-LDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; c-HDL colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; HFh: hipercolesterolemia familiar heterocigota.

Tomada de Civeira F et al⁴.

no alcance el objetivo, siendo esto especialmente válido para aquellos casos de muy alto RCV con un c-LDL muy alto (> 250), *aunque a ser posible es necesario alcanzar los objetivos de control.*

Antiguamente estos objetivos eran difíciles de alcanzar en la mayoría de los pacientes debido a la eficacia limitada de los fármacos hipolipemiantes. En la última década, la disponibilidad de nuevos fármacos como ezetimiba, combinado con cualquier estatina a cualquier dosis, permite reducciones adicionales del c-LDL entre 18-25% (incluso hasta un 31% en algunos estudios). Con ezetimiba combinado con las dosis máximas de las estatinas más potentes comercializadas en España podemos lograr reducciones

del c-LDL de hasta un 80%. Así pues, disponemos de un arsenal terapéutico muy válido desde hace tiempo para que los pacientes con HF alcancen el objetivo de control.

Ezetimiba al igual que las estatinas tiene reconocida y aprobada la aportación reducida para los pacientes con HFh.

Debido al alto riesgo de enfermedad arterial coronaria, los pacientes con HFh deben ser tratados intensivamente con estatinas desde jóvenes con el objetivo de reducir el RCV total y la ECV precoz¹³ (tabla 5). Siempre deben recomendarse cambios en el estilo de vida. Además, deben identificarse a los familiares afectados mediante estudios de fenotipo y genotipo.

Tabla 5. Tratamiento de la dislipemia en la hipercolesterolemia familiar heterocigota**Objetivos**

Reducir el RCV global con control integral de todos los FRCV presentes

Alcanzar el objetivo c-LDL para reducir el RCV

Modificación del estilo de vida

Dieta: reducción de grasas saturadas, grasas trans y colesterol de la dieta

Aporte calórico adecuado

Alimentos funcionales: esteroides vegetales, alimentos ricos en Omega 3 y 6

Dejar de fumar

Ejercicio físico

Tratamiento farmacológico

Elegir el fármaco adecuado para reducir el colesterol

Monoterapia

Estatinas

Ezetimiba (intolerancia o contraindicación de las estatinas)

Resinas

Ácido nicotínico

Esteroides vegetales

Terapia combinada

Estatinas + ezetimiba (elección)

Estatinas + á. nicotínico

Estatinas + resinas

Estatinas + esteroides vegetales

LDL aféresis

Dar dosis adecuadas para conseguir el objetivo terapéutico

El tratamiento es permanente, solo se interrumpirá ante reacciones adversas

c-LDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; RCV: riesgo cardiovascular

Tabla 6. Recomendaciones para el tratamiento en niños y adolescentes con hipercolesterolemia familiar heterocigota

- Seguir la dieta pobre en grasas, controlar el peso, realizar actividad física y, en general, llevar una vida saludable, son los elementos que constituyen la piedra angular del tratamiento contra la hipercolesterolemia durante la primera década de la vida
- Añadir a una dieta saludable esteroides o estanoles vegetales a partir de los 6 años
- En los niños que cumplen criterios para iniciar tratamiento con fármacos para reducir el colesterol se recomienda una estatina a dosis bajas o moderadas como tratamiento de primera línea y administrada una vez al día
- Considerar comenzar con una estatina en los niños a partir de los 10 años y en las niñas un año después de la primera menstruación si el c-LDL > 190 mg/dl y presentan otros FR como historia familiar de enfermedad cardiovascular prematura, presencia de c-HDL bajo (< 40 mg/dl), diabetes, HTA o tabaquismo
- Después de 6-8 semanas de comenzar el tratamiento farmacológico realizar una medición del perfil lipídico, transaminasas y CPK. Si no hay anomalías en las pruebas de laboratorio y la tolerancia es buena volver a realizar una analítica a los 3 meses. Si continúa normal realizar controles periódicos cada 6 meses

Factores para considerar el tratamiento con fármacos en niños:

- Una historia familiar de enfermedad coronaria de comienzo prematura
- Sexo masculino y edad mayor de 10 años
- c-LDL > 240 mg/dl
- c-HDL bajo (< 40 mg/dl)
- Presencia de depósitos de lípidos (xantomas)
- Otros factores de riesgo cardiovascular (tabaco, diabetes, HTA, etc.)

c-HDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; c-LDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; CPK: creatinfosfocinasa; FR: factores de riesgo; HTA: hipertensión arterial.

Modificada de Rodenburg J et al¹⁵.

Las nuevas recomendaciones para el tratamiento de la HFh en niños y adolescentes¹⁴ establecen las directrices a seguir (tabla 6). Existe una amplia evidencia de que el proceso aterosclerótico comienza en la niñez y se acelera en presencia de HF. La mayoría de los hipolipemiantes no han sido evaluados en cuanto a seguridad a largo plazo en la población infantil, por tanto deben usarse con precaución. Para decidir a qué niños se debe tratar y con qué medidas terapéuticas, se debe individualizar en función de los antecedentes de ECV precoz, el sexo del niño, la edad y las concentraciones de CT y c-LDL.

La alimentación es la base del tratamiento de la HF en los niños. Éstos son muy sensibles a los cambios de la alimentación en la primera década de la vida, consiguiendo con la dieta reducciones de c-LDL del 15-25%. Estas modificaciones en la dieta se deben comenzar a partir de los 2 años de edad.

Una nueva opción terapéutica para los niños es el empleo de alimentos enriquecidos con esteroides vegetales (productos lácteos, margarinas vegetales y zumos); 2 g al día de esteroides vegetales incluidos en estos productos consiguen reducciones del c-LDL del 10-15%. Lo importante cuando se emplean estos alimentos funcionales es ajustar el aporte calórico total y el derivado de grasa, además de hacer una alimentación equilibrada rica en frutas y verduras. En los adultos el aporte de esteroides vegetales se debe obtener principalmente de la dieta, y cuando ésta no cubra las necesidades (1-2 g/día) se pueden dar suplementos de forma complementaria al tratamiento intensivo, si bien debido a su elevado precio y al beneficio limitado en la reducción de c-LDL, es una medida poco coste-efectiva, por lo que debemos insistir en las modificaciones dietéticas para conseguir el aporte necesario de esteroides vegetales.

El tratamiento farmacológico con estatinas se indica tras 6 meses al menos de dieta adecuada con restricción de gra-

sas en niños varones de 10 años o mujeres un año después de iniciar la menarquia en las siguientes situaciones¹⁵: c-LDL > 190 mg/dl o c-LDL > 160 mg/dl con historia de ECV prematura; o si se asocian otros factores de riesgo como hipertensión arterial, tabaco o diabetes mellitus. Como alternativa a las estatinas se pueden administrar resinas a partir de los 6 años de edad y el ezetimiba solo o en combinación con estatinas a partir de los 10 años.

La LDL-aféresis es una técnica muy eficaz en la eliminación selectiva de los componentes aterogénicos del plasma por circulación extracorpórea cada 2 semanas, tales como el CT, c-LDL, lipoproteína-a y fibrinógeno, conservando al mismo tiempo las lipoproteínas fisiológicas antiaterogénicas en las HF muy graves (HFH, HFh resistente al tratamiento farmacológico, HFh con cardiopatía isquémica y un c-LDL > 200 mg/dl después del tratamiento farmacológico). Con esta técnica se logran descensos del c-LDL hasta del 70%.

ApoB DEFECTUOSA FAMILIAR

El defecto familiar de unión de ApoB100 (DFB) se hereda de forma autosómica dominante y se caracteriza por la presencia de xantomas tendinosos, concentraciones plasmáticas elevadas de CT y c-LDL, y cardiopatía isquémica precoz. Puede ser clínicamente indistinguible de la HF. El diagnóstico definitivo se realiza por estudio genético.

Cuatro mutaciones localizadas en el gen de la ApoB (R3500Q, R3500W, R3531C y R3480P) son las responsables del DFB. La más prevalente de ellas es la mutación R3500Q, localizada preferentemente en Galicia.

La prevalencia estimada del DFB en nuestro país es muy baja, 2,8 casos por 100.000 habitantes para población general y aproximadamente del 1% en sujetos con diagnóstico clínico de HF, siendo más elevada en poblaciones centroeuropeas y norteamericanas (2,5-8 casos por

Tabla 7. Criterios diagnósticos de hipercolesterolemia familiar combinada**Familia afectada:**

1. Dos o más miembros de primer grado afectados de hiperlipemia mixta, o de combinaciones de fenotipos, entre hipercolesterolemia pura (IIa), hiperlipemia mixta (IIb) o hipertrigliceridemia (IV)

Exclusión:

- Presencia de xantomas tendinosos en la familia
- Concentraciones de c-LDL > 300 mg/dl en dos o más familiares de primer grado con fenotipo IIa

Diagnóstico del miembro afectado:

1. En adultos: CT > 240 mg/dl (o c-LDL > 160 mg/dl) y/o TG > 200 mg/dl
En < 20 años: CT > 200 mg/dl (o LDL > 130 mg/dl y/o TG > 120 mg/dl)

2. Descartar causas secundarias

Exclusión:

- IMC > 35 kg/m²
- Hb A1c > 10% (en sujetos con hiperlipemia mixta o hipertrigliceridemia)
- Hipotiroidismo no controlado (TSH > 5 UI/ml)
- Consumo de alcohol > 40 g/día

c-LDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; CT: colesterol total; HbA1c: hemoglobina glicosilada; IMC: índice de masa corporal; TG: triglicéridos; TSH: hormona estimulante del tiroides.

Modificada de Carmena R²⁰.

100.000 habitantes). En 1999 se encontró y caracterizó la primera familia española afectada de DFB¹⁶ y en 2001 el primer homocigoto¹⁷.

El despistaje de portadores de la mutación R3500Q en la zona donde se encontró la primera familia ha permitido detectar un mayor número de casos y conocer las características clínico-biológicas de la enfermedad en España donde existen pocos datos sobre la misma. El manejo y tratamiento es el mismo que el de la HFh (tabla 5).

HIPERLIPEMIA FAMILIAR COMBINADA

La HFC es un trastorno hereditario muy frecuente del metabolismo de las lipoproteínas, estimándose su prevalencia en un 1-2% de la población general. Por tanto, puede calcularse que la padecen entre 600.000-800.000 personas en España. No existen diferencias de distribución geográfica.

Es la hiperlipemia más frecuente en los enfermos coronarios, siendo la causa de aproximadamente 5.200 a 10.000 infartos de miocardio al año. Aproximadamente el 20% de los sujetos con infarto de miocardio o enfermedad coronaria prematura presentan una HFC y hasta un 40% cuando se consideran todos los supervivientes de un infarto de miocardio¹⁸. Esto se debe a que predispone de forma grave al desarrollo de aterosclerosis precoz.

El mecanismo exacto de transmisión no se conoce con exactitud, pero dada su marcada agregación familiar en la que el 50% de los familiares están afectados, parece ser efecto de un gen dominante junto a factores ambientales moduladores, sobre todo el sobrepeso y la obesidad central. Recientemente se han publicado varios estudios de *scanning* genómico que claramente relacionan la HFC con varios *locus* genéticos y en particular con el gen del factor de transcripción USF.

Generalmente, la concentración de colesterol plasmático se encuentra entre 260-300 mg/dl y la de TG, aunque varía mucho, entre 250 y 450 mg/dl. A menudo se encuentra un valor disminuido de colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (c-HDL) < 35 mg/dl. Una ApoB

> 130 mg/dl¹⁸ es un hallazgo frecuente en la HFC y corresponde a un aumento de partículas de muy baja (VLDL) y baja (c-LDL) densidad en este trastorno. Las partículas de c-LDL suelen ser pequeñas y densas, mucho más aterogénicas que las c-LDL normales.

A diferencia de la HF que suele manifestarse ya desde el nacimiento, la presentación clínica de la HFC se expresa totalmente con alteraciones lipídicas al final de la segunda o el inicio de la tercera década de la vida, aunque también se puede observar en la infancia y adolescencia. En una misma familia hay sujetos con colesterol y/o TG elevados, por tanto, la expresión de la hiperlipemia cambia en un propio individuo a lo largo del tiempo, y también dentro del grupo familiar¹⁹. En la HFC no hay xantomas tendinosos; sin embargo, no es infrecuente la presencia de arco corneal prematuro. No se dispone de ninguna prueba diagnóstica de certeza para la HFC. El diagnóstico debe basarse en el estudio familiar y en la exclusión de otras causas de hiperlipemias.

El diagnóstico de HFC se realiza cuando en una misma familia existen sujetos con colesterol y TG elevados. Algunos familiares pueden tener únicamente colesterol o TG elevados, y/o c-HDL bajo. Por tanto, la expresión de la hiperlipemia es cambiante tanto en el propio individuo a lo largo del tiempo como dentro del grupo familiar.

Aunque no existe una definición de consenso, la mayor parte de los estudios consideran que un paciente presenta HFC si reúne los criterios diagnósticos reflejados en la tabla 7²⁰.

Es frecuente en la HFC la presencia de otras alteraciones metabólicas en el propio individuo o en los familiares. Hasta un 20-30% tienen diabetes, hipertensión arterial y obesidad de predominio central con resistencia a la insulina. También es frecuente la infiltración grasa del hígado con una elevación discreta de las enzimas hepáticas.

La resistencia a la insulina se relaciona con un conjunto de alteraciones metabólicas y cardiovasculares conocidas como síndrome metabólico caracterizado por un descenso en los niveles de c-HDL acompañado de un aumento de los TG, glucosa en ayunas e hipertensión arterial. El feno-

Tabla 8. Diagnóstico diferencial entre hipercolesterolemia familiar combinada y síndrome metabólico

HFC	Síndrome metabólico
Hiperapolipoproteína B y aumento de c-LDL	Apolipoproteína B y c-LDL normales
Fenotipo lipoproteico variable	No variación del fenotipo lipídico
Un 50% de familiares afectados	Menos agregación familiar
Manifestaciones clínicas precoces presentes desde la infancia	

c-LDL: colesterol ligado a las lipoproteínas de baja densidad.

tipo de alteraciones lipoproteicas presentes en el síndrome metabólico es muy similar al que ocurre en la HFC, las principales diferencias entre ambas entidades se describen en la tabla 8.

El tratamiento de la HFC, además de la implementación de medidas higiénico-dietéticas, incluye tratamiento farmacológico (tabla 9)^{21,22}.

HIPERCOLESTEROLEMIA POLIGÉNICA

Es la forma más común de hipercolesterolemia primaria y es la consecuencia de numerosos genes y su interacción con factores ambientales, especialmente una alimentación inadecuada. La coincidencia en una misma persona de varios genes que tienden a inducir elevaciones moderadas del colesterol plasmático, teóricamente daría lugar a una HP. La gran mayoría de personas con aumento en los niveles de colesterol tendrán una HP. Su frecuencia es de aproximadamente un 5% de la población adulta. Se calcula que en España puede afectar a más de un millón de personas.

Con frecuencia las personas con HP tienen historia familiar de enfermedad coronaria prematura (angina, infarto de miocardio) y antecedentes familiares de hipercolesterolemia.

Generalmente, en las familias de las personas afectadas la distribución media de las concentraciones de colesterol están más elevadas que en la población normal. Las per-

Tabla 9. Tratamiento de la hipercolesterolemia familiar combinada

- Implementación de medidas higiénico-dietéticas: sobre todo normalizar el peso
- Tratamiento farmacológico:
 - Monoterapia con estatinas o fibratos, según predomine el perfil lipídico
 - Terapia combinada:
 - Estatina + fibrato
 - Estatina + ezetimiba
 - Estatina + ác. nicotínico
 - Estatina + omega 3
 - Tratamiento triasociado

sonas jóvenes con HP pueden tener las concentraciones de colesterol normales o ligeramente elevadas y la hipercolesterolemia se puede expresar más tardíamente, generalmente por encima de los 20 años.

El diagnóstico debe sospecharse en cualquier persona con cifras de CT de 280 a 320 mg/dl y con concentraciones de TG normales. Se puede asociar con hipertensión, obesidad y/o diabetes, con el consiguiente aumento de la posibilidad de desarrollar una ECV.

El tratamiento de la HP debe incluir, además del manejo de la hipercolesterolemia, el control integral de los factores de riesgo que pueden estar presentes en la persona con HP. Los hábitos de vida sanos, como el control del peso corporal, la supresión del tabaco en los fumadores y las medidas dietéticas englobadas en el concepto de alimentación mediterránea son importantes, ya que además de la reducción en el colesterol tienen otros efectos beneficiosos sobre el sistema cardiovascular.

La HP suele responder muy bien a las modificaciones dietéticas. En algunas personas con una elevación moderada del colesterol las medidas dietéticas con disminución del consumo de grasas saturadas, como lácteos enteros, embutidos, carnes grasas, productos de bollería y platos precocinados entre otros, pueden ser suficientes para controlar el colesterol.

Si con las modificaciones en el estilo de vida no se ha conseguido un adecuado control de las cifras de colesterol

Tabla 10. Diagnóstico diferencial de hipercolesterolemias primarias

	Hipercolesterolemia familiar	Hipercolesterolemia familiar combinada	Hipercolesterolemia poligénica
Edad de comienzo	Desde el nacimiento	> 20 años	> 20 años
Herencia	Autosómico dominante	Autosómico dominante	Poligénica
Frecuencia	Homocigotos: 1/1.000.000 Heterocigotos 1/500	1-2%	5%
Colesterolemia	Homocigotos: 600-1.200 mg/dl Heterocigotos 300-600 mg/dl	260-350 mg/dl	280-320 mg/dl
Lipoproteínas	Aumento c-LDL	Aumento c-LDL. TG o ambas	Aumento de c-LDL
Xantomas tendinosos	Sí	No	No
Manifestación de la aterosclerosis coronaria	Precoz e importante Homocigotos: < 20 años Heterocigotos: 30-50 años	45-55 años	> 60 años
Antecedentes hiperlipémicos en familiares de primer grado	50%	50%	10%
Asociación con diabetes, HTA, obesidad, e hiperuricemia	No	Frecuente	Sí

c-LDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; HTA: hipertensión arterial; TG: triglicéridos.

Tabla 11. Características de la disbetalipoproteinemia

<p>Disbetalipoproteinemia familiar</p> <ul style="list-style-type: none"> — Autosómico recesivo — Prevalencia 1/10.000 — Fenotipo III — Forma de presentación: hiperlipemia mixta grave con elevación en iguales proporciones de CT y TG > 350 mg/dl, secundaria al aumento de las lipoproteínas residuales (IDL y QM residuales) — Defecto bioquímico: alteración en la interacción de la Apo-E2 con el receptor hepático para partículas residuales (el receptor LRP) — Los sujetos homocigotos con genotipo E2/E2 desarrollan la enfermedad en presencia de algún otro factor exógeno, como diabetes, obesidad e hipotiroidismo — Se suele presentar después de los 20 años — Presencia de xantomas palmares estriadados (50%), xantomas tuberosos o tuboeruptivos, menos frecuentes los tendinosos y los xantelasmas. — Riesgo cardiovascular elevado — La cardiopatía isquémica es la principal causa de muerte y la afectación vascular de la arteriosclerosis es menos selectiva. En el momento del diagnóstico el 50% de los pacientes tiene síntomas en vasos coronarios, cerebrales y de las extremidades inferiores — Tratamiento: control dietético. Si es necesario, añadir estatinas y/o fibratos

Apo-E2: apolipoproteína E2; CT: colesterol total; IDL: lipoproteínas de densidad intermedia; QM: quilomicrones; TG: triglicéridos.

se requiere tratamiento con fármacos, siendo el de elección las estatinas.

Para realizar el diagnóstico diferencial con otras hipercolesterolemias primarias es necesario tener en cuenta, de forma resumida, los datos de la tabla 10.

DISBETALIPOPROTEINEMIA FAMILIAR

Esta enfermedad se transmite de forma autosómica recesiva incompleta y con baja penetrancia. Su frecuencia se estima en 1 de cada 10.000 personas y aproximadamente el 1% de enfermos coronarios prematuros presenta este trastorno. Es rara en niños y en mujeres antes de la menopausia. Las características principales de esta enfermedad se muestran en la tabla 11.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nordlie MA, Wold LE, Kloner RA. Genetic contributors toward increased risk for ischemic heart disease. *J Molec Cell Cardiol.* 2005; 39:667-79.
2. Leren TP. Cascade genetic screening for familial hypercholesterolemia. *Clin Genet.* 2004;5:7-11.
3. Mabuchi H, Koizumi J, Shimizu M, Takeda R. Development of coronary heart disease in familial hypercholesterolemia. *Circulation.* 1989;79:225-32.
4. Civeira F; International Panel on Management of Familial Hypercholesterolemia. Guidelines for the diagnosis and management of heterozygous hypercholesterolemia. *Atherosclerosis.* 2004;173:55-68.
5. Tejedor D, Castillo S, Mozas P, Jiménez E, López M, Tejedor MT, et al. Reliable low-density DNA array base on allele-specific probes for detection of 118 mutations causing familial hypercholesterolemia. *Clin Chem.* 2005;51:1137-44.
6. Civeira S, Castillo S, Alonso R, Merino Ibarra E, Cenarro A, Artied M, et al. Tendon xanthomas in familial hypercholesterolemia are associated with cardiovascular risk independently of the low density lipoprotein receptor gen mutation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25:1960-5.
7. Desfeche J. Familial Hypercholesterolemia. En: Betteridge J, editor. *Lipida and vascular disease.* London: Martin Dunitz; 2000. p. 65-76.
8. Familial Hypercholesterolemia, report of a second WHO consultation. WHO/HGN/FH/CONS/99.2. Geneva: World Health Organisation; 1999.
9. Mata P, Alonso R. Fundación de Hipercolesterolemia Familiar en España. Disponible en: www.colesterolfamiliar.com

10. Castillo S, Tejedor D, Mozas P, et al. The Apolipoprotein BR 3500Q gene mutation in Spanish subjects with a clinical diagnosis of familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis.* 2002;165:127-35.
11. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Eur Heart J.* 2007;28:2375-414.
12. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet.* 2005;366:1267-78.
13. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Eur Heart J.* 2007;28:2375-414.
14. McCrindle BW, Urbina EM, Dennison BA, et al. Drug therapy of high-risk lipid abnormalities in children and adolescents: a scientific statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth Committee, Council of Cardiovascular Disease in the Young, with the Council on Cardiovascular Nursing. *Circulation.* 2007;115:1948-67.
15. Rodenburg J, Vissers M, Wiegman A, et al. Statin. Treatment in children with familial hypercholesterolemia: The younger, the better. *Circulation.* 2007;116:664-8.
16. Real JT, Chaves FJ, Ascaso JF, Armengod ME, Carmena R. Estudio del defecto familiar de la apo B-100 en sujetos con el diagnóstico clínico de hipercolesterolemia primaria: identificación de la primera familia afectada en España. *Med Clin (Barc).* 1999;113:15-7.
17. Real JT, Chaves FJ, Martín de Llano JJ, et al. Identificación y caracterización del primer homocigoto español con defecto familiar de unión de la apolipoproteína B. *Med Clin (Barc).* 2001;116:138-41.
18. Veerkamp MJ, De Graff J, Bredie SJH, et al. Diagnosis of familial combined hyperlipidemia based on lipid phenotype expression in 32 families. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002;22:274-82.
19. Plaza-Pérez I, Villar Álvarez F, Mata López P, Pérez Jiménez F, Maizquez Galán A, Casanovas Lenguas JA, et al. Control de la colesterolesmia en España 2000. Un instrumento para la prevención cardiovascular. Ministerio de Sanidad y Consumo, Sociedad Española de Cardiología y Sociedad Española de Arteriosclerosis. *Rev Esp Cardiol.* 2000;53:815-37.
20. Carmena R. Hiperlipidemia familiar combinada. En: Carmena R, Ordovás JM, editores. *Hiperlipidemias: clínica y tratamiento.* Barcelona: Doyma; 1999. p. 99-106.
21. Grundy SM, Vega GL, Yuan Z, Battisti WP, Brady WE, Palmisano J. Effectiveness and tolerability of simvastatin plus fenofibrate for combined hyperlipidemia (the SAFARI trial) [Published correction appears in *Am J Cardiol.* 2006;98:427-8]. *Am J Cardiol.* 2005;95:462-8.
22. Gaddi A, Cicero A, Odoo F, Poli A, Paoletti R. Practical Guidelines for familial combined hyperlipidemias diagnosis: an up-date. *Vas Health Risk Manag.* 2007;3:877-86.