

Diagnóstico y tratamiento de la hipercolesterolemia familiar

P. GÓMEZ ENTERRÍA Y C. MARTÍNEZ FAEDO

*Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario
Central de Asturias. Oviedo. Asturias. España.*

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA

Familial hypercholesterolemia is the most frequent monogenetic disease. The mode of transmission is autosomal dominant. This disease is characterized by severe elevations of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-c), with the possibility of deposits in different tissues. Unless treated appropriately, this disorder carries a high risk of vascular complications and shortened life expectancy. Therefore, strategies for its early detection in the population should be designed to allow early treatment in affected individuals at young ages. Due to the peculiarities of this disease, vascular risk is estimated by methods that differ from those used in the general population. Drug treatment (mainly statins) is almost mandatory in all affected individuals due to their extremely high LDL-c levels. This type of treatment has been shown to be safe and effective in preventing the vascular complications for which this population is at risk.

Key words: Familial hypercholesterolemia. Cholesterol. Genetics. LDL receptor. Statins. Cardiovascular risk.

La hipercolesterolemia familiar es la enfermedad hereditaria monogénica más frecuente. Se transmite de forma autosómica dominante y se caracteriza por cifras de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) muy elevadas, con posibilidad de presentar depósitos en distintos tejidos. Su presencia entraña un elevado riesgo vascular y un acortamiento de las expectativas de vida si no se trata adecuadamente. Es necesario, por tanto, diseñar estrategias de detección precoz en la población que nos permitan iniciar el tratamiento en edades tempranas de la vida.

El riesgo vascular se estima por métodos distintos de los aceptados para la población general debido a las peculiaridades que presentan. El tratamiento con fármacos (fundamentalmente estatinas) es prácticamente obligado para la totalidad de personas afectadas, a causa de los valores de cLDL tan elevados que suelen presentar. El tratamiento farmacológico se ha mostrado seguro y eficaz para prevenir las complicaciones vasculares que amenazan a este colectivo.

Palabras clave: Hipercolesterolemia familiar. Colesterol. Genética. Receptor LDL. Estatinas. Riesgo cardiovascular.

INTRODUCCIÓN

Descrita ya desde principios del siglo pasado, la hipercolesterolemia familiar (HCF) es una enfermedad hereditaria, de patrón autosómico dominante, con penetrancia completa en ambos sexos (el 50% de la descendencia tendrá la enfermedad), que se caracteriza por un aumento llamativo de los valores plasmáticos de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL). Se acompaña de depósitos tisulares de lípidos, especialmente en las arterias, con una alta incidencia de enfermedad coronaria precoz y una disminución significativa de la esperanza de vida respecto a los individuos sin esta alteración^{1,2}. Los depósitos de lípidos no son sólo arteriales, sino que pueden aparecer en los tendones (xantomas), la córnea (arco corneal) o los párpados (xantelasmas). Sólo los xantomas son específicos de la HCF, si bien su sensibilidad es escasa, ya que es raro encontrarlos en pacientes menores de 30 años, salvo que se trate de formas homocigóticas. Ni los xantelasmas ni el arco corneal son específicos de esta enfermedad, puesto que un porcentaje elevado de la población puede presentar xantelasmas sin alteración en el perfil lipídico y el arco corneal pierde especificidad cuando se detecta en individuos mayores de 45 años.

En términos generales, se suele decir que afecta a 1/500 habitantes, pero hay poblaciones en las que, debido al efector fundador³, esta prevalencia es mayor, como es el caso de los cristianos libaneses, los francocanadienses o los afrikaaners en Sudáfrica, en los que puede llegar a ser de

Correspondencia: Dra. P. Gómez Enterría.
Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Central de Asturias.
Julián Clavería, s/n. 33006 Oviedo. Asturias. España.
Correo electrónico: geplr@telefonica.net

1/100 habitantes. En nuestro país se estima que puede haber entre 80.000 y 100.000 personas afectadas.

BASES GENÉTICAS

La causa más habitual de HCF es una mutación en el gen del receptor de las lipoproteínas de baja densidad (R-LDL), localizado en el brazo corto del cromosoma 19 e identificado hacia 1980 por Goldstein y Brown⁴. Hasta el momento se han identificado en el mundo más de 900 mutaciones diferentes y en nuestro país se han descrito ya más de 250, heterogeneidad que puede ser reflejo de las diversas colonizaciones que ha sufrido la Península Ibérica a lo largo de la historia.

Sin embargo, esta mutación del gen del R-LDL no es la única causa de HCF, ya que un porcentaje significativo de pacientes diagnosticados mediante criterios clínicos rigurosos no presenta ninguna alteración detectable en dicho gen⁵. Este porcentaje de resultados negativos varía entre el 10 y el 68%, en función de la selección de los pacientes y de la técnica de detección de mutaciones utilizada.

Hasta el momento se han descrito otras 4 entidades que cursan con un fenotipo similar, totalmente indistinguible de la que podemos llamar «forma clásica» de HCF⁶ (tabla 1). De todas maneras, estas 4 entidades no parecen ser la causa más que en un pequeño sector de pacientes con criterio clínico de HCF sin mutación reconocible⁷ y se requiere de más estudios que permitan identificar nuevos genes candidatos causantes de esta enfermedad.

La apolipoproteína B (apoB) familiar defectuosa es la segunda causa más frecuente de HCF monogénica. La alteración afecta al ligando del receptor, la apoB-100, cuyo gen está localizado en el cromosoma 2⁸. Como en el caso de la forma clásica, su frecuencia varía según las poblaciones (1/500-1.000 habitantes), y es más frecuente en Europa Central y más rara en los países mediterráneos. Sólo 2 de las 3 mutaciones descritas hasta ahora (la 3500 Q y la 3500 W) están asociadas a enfermedad cardiovascular (ECV) o hipercolesterolemia, relación que no se ha mostrado consistente con la mutación 3531 C.

La hipercolesterolemia autosómica dominante o HCF 3 está relacionada con un defecto en una proteína transportadora, la proproteína convertasa subtilisina/kexina 9 (PCSK 9), que codifica la *neural apoptosis-regulated convertase 1* (NARC-1)⁹. Desde 1999 se han descrito casos en una familia francesa, en 3 familias españolas, en Utah y, últimamente, también en México. No se conoce bien el mecanismo íntimo que condiciona las cifras elevadas de cLDL, pero se baraja una posible hiperproducción de apoB.

En el caso de la HCF autosómica recesiva (ARH), la alteración afecta a la internalización del receptor, cuya actividad está conservada. El gen está localizado en el cromosoma 1 y hasta la actualidad se han descrito hasta 10 mutaciones diferentes, principalmente en familias libanesas y en Cerdeña, si bien el número total de casos es muy pequeño. Los afectados suelen ser homocigotos para el mismo alelo, aunque algunos heterocigotos también presentan valores de colesterol elevados¹⁰. Es recesiva; por tanto, los padres presentan habitualmente niveles normales de lípidos.

Otra entidad que cursa con fenotipo de HCF es el déficit de la enzima colesterol 7- α -hidroxilasa¹¹, que es clave para la conversión de colesterol en ácidos biliares. Su transmisión es autosómica recesiva y los afectados son también homocigotos para la misma mutación. Hay muy pocos casos descritos.

Por último, se podría incluir la sitosterolemia que, aunque en la mayoría de los casos cursa con valores normales e incluso bajos de cLDL, se caracteriza por la presencia de grandes xantomas tendinosos y ECV precoz. Hay un defec-

TABLA 1. Hipercolesterolemia familiar. Alteraciones genéticas

	Cromosoma	Gen
Hipercolesterolemia familiar	19	Receptor cLDL
ApoB familiar defectuosa	2	ApoB
Hipercolesterolemia autosómica dominante	1	PCSK 9
Hipercolesterolemia autosómica recesiva	1	Internalización receptor
Déficit de 7- α -hidroxilasa	8	CYP7A1

ApoB: apolipoproteína B; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; PCSK 9: proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9.

to en el flujo de esteroides de las células, lo que produce una elevación significativa de las cifras plasmáticas de esteroides vegetales (campesterol y sitosterol) por mutación de los transportadores *adenosin binding cassette* (ABC) G5 y G8, cuyo gen está localizado en el cromosoma 2. Se transmite de manera autosómica recesiva y hasta el momento se han descrito 25 mutaciones diferentes.

DIAGNÓSTICO

La HCF es la enfermedad monogénica hereditaria más frecuente, y se estima que puede haber más de 10 millones de casos en el mundo. Sin embargo, de éstos, sólo un pequeño porcentaje están diagnosticados, y de ellos, menos de la cuarta parte recibe tratamiento hipolipemiente correcto. Si la enfermedad sigue su curso natural, los individuos afectados tienen un riesgo de tener un episodio de ECV mucho más elevado que el resto de la población, ya que, si no se instaura tratamiento, aproximadamente el 80% de los varones y el 50% de las mujeres con HCF sufrirán un evento coronario antes de los 65 años y su expectativa de vida se acorta en 10-30 años. En cambio, hay suficiente evidencia científica que demuestra que la disminución de las cifras de cLDL, mantenida a lo largo de los años, reduce significativamente ese riesgo, y mejoran la cantidad y la calidad de vida de estos pacientes.

Teniendo en cuenta que ya en niños y adolescentes con HCF se puede detectar signos precoces de aterosclerosis (disfunción endotelial, engrosamiento de la íntima arterial) y que se puede retrasar e incluso revertir la progresión de estas lesiones con el tratamiento hipolipemiente, la detección de la enfermedad debe realizarse lo más precozmente posible, estableciendo estrategias diagnósticas que permitan identificar el mayor número posible de individuos afectados de una misma familia.

Métodos diagnósticos. Casos índice

El diagnóstico se basa fundamentalmente en la valoración de las cifras de cLDL basales (sin tratamiento)¹²⁻¹⁴, la presencia de depósitos titulares extravasculares (xantomas tendinosos, arco corneal antes de los 45 años) y la agregación familiar. En la actualidad, en nuestro país se están utilizando fundamentalmente los criterios diagnósticos del programa internacional de la Organización Mundial de la Salud (OMS) denominado Med-Ped (Make Early Diagnosis to Prevent Early Death), modificado en Holanda (tabla 2). Estos criterios son de gran utilidad cuando la puntuación supera los 6 puntos, pero tienen limitaciones importantes cuando se trata de valorar a pacientes jóvenes en los que, en muchas ocasiones, las cifras de cLDL no están llamativamente elevadas y no suelen presentar xantomas¹⁵, por lo que la puntuación no supera en muchos casos los 4-5 puntos.

TABLA 2. Criterios diagnósticos de hipercolesterolemia familiar (OMS; MedPed 1999)

	Puntuación
Historia familiar	
I. Familiar de primer grado con ECV precoz* o con cLDL > P ₉₅	1
II. Familiar de primer grado con xantomas y/o arco corneal o niño menor de 18 años con cLDL > P ₉₅	2
Historia personal	
I. Antecedentes de cardiopatía coronaria precoz*	2
II. Antecedentes de enfermedad vascular periférica o cerebral precoz*	1
Examen físico	
I. Xantomas tendinosos	6
II. Arco corneal (< 45 años)	4
Análítica (con triglicéridos < 200 mg/dl)	
cLDL ≥ 330 mg/dl	8
cLDL 250-329 mg/dl	5
cLDL 190-249 mg/dl	3
cLDL 155-189 mg/dl	1
Diagnóstico	
Cierto	≥ 8 puntos
Probable	6-7 puntos
Posible	3-5 puntos

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; ECV: enfermedad cardiovascular; P₉₅: percentil 95.

* Antes de los 55 años en varones y antes de los 65 años en mujeres.

Es importante, pues, realizar una historia clínica detallada recogiendo los antecedentes tanto de hipercolesterolemia conocida como de afección vascular precoz en los familiares directos. Los xantomas tendinosos son patognomónicos de la enfermedad, pero no están en un alto porcentaje de casos y en otros se debe recurrir a la realización de ecografía de los tendones de Aquiles, ya que la simple palpación manual no es suficiente para detectarlos. La determinación analítica del perfil lipídico debe realizarse en ayunas de 12 h con objeto de poder calcular la cifra de cLDL aplicando la fórmula de Friedewald, y siempre se deberá descartar cualquier otra causa de hipercolesterolemia secundaria (hipotiroidismo, enfermedad renal).

El estudio genético es determinante pero, por el momento, sólo tiene valor cuando es positivo, ya que, como hemos reseñado anteriormente, el porcentaje de resultados negativos en pacientes con criterios diagnósticos claros de HCF puede ser elevado (hasta el 68% en algunas de las series publicadas). El diagnóstico molecular de la HCF es laborioso y costoso, pero actualmente se ha desarrollado en nuestro país un método rápido y seguro que minimiza la dificultad de este proceso. De modo simplificado, esta herramienta, conocida como Lipochip, se basa en la técnica de amplificar por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) el promotor, las regiones codificantes y las regiones de *splicing* del gen del R-LDL, tras haber extraído el ADN a partir de sangre total; posteriormente, el producto de PCR es hibridado en la superficie de un vidrio con su secuencia complementaria (actualmente hay incorporadas 203 mutaciones conocidas del gen del R-LDL y 4 de la mutación ApoB-3500). En el caso de que el resultado sea negativo, se procede a realizar el análisis de grandes reordenamientos del gen del R-LDL mediante técnica PCR cuantitativa y si este estudio sigue siendo negativo, se realiza la secuenciación directa para hallazgo de nuevas mutaciones, que periódicamente se incorporan al Lipochip. Con esta técnica, y según los datos dis-

ponibles en el Registro Nacional de pacientes con HCF (comunicación personal de la Fundación para la Hipercolesterolemia Familiar), se ha estudiado 951 casos índice, con 618 (65%) resultados positivos; en los 333 (35%) restantes no se ha encontrado ninguna mutación.

Detección de nuevos casos

La HCF es un factor de riesgo vascular de carácter hereditario que aparece desde el nacimiento, por lo que es necesario aplicar métodos que permitan una búsqueda activa de los individuos afectados. El método que se ha mostrado más eficaz es el llamado «en cascada»¹⁶⁻¹⁸, que consiste en realizar un perfil lipídico, a partir de los 2-3 años, a todos los familiares de primer grado del caso índice conocido. Posteriormente, una vez identificados nuevos casos, se debe ampliar el estudio a los familiares directos. El problema principal radica en que no hay un criterio clínico que tenga suficientes sensibilidad y especificidad para que sea aceptado de forma generalizada, por lo que se suele establecer criterios arbitrarios de referencia, como los publicados recientemente por un panel de expertos nacionales e internacionales¹⁹.

En los casos en que hay una mutación identificada dentro de una familia, la realización del estudio genético tiene una sensibilidad y especificidad cercana a 1, por lo que parece aconsejable realizar este estudio genético a todos los familiares que presenten cifras de cLDL superiores al percentil 95 según sexo y edad.

TRATAMIENTO

Está demostrado que el tratamiento precoz e intensivo de los pacientes con HCF permite aumentar su esperanza de vida acercándola a la de los individuos no afectados, mejora su calidad de vida, produce menor absentismo laboral y disminuye los costes sanitarios.

El plan terapéutico parte de una valoración del riesgo vascular absoluto de cada individuo, para establecer en función de ello la concentración plasmática de cLDL que se debe alcanzar. En un segundo paso se indicará el tratamiento (dietético y/o farmacológico) más adecuado en cada caso, así como un programa de seguimiento que asegure el mejor cumplimiento posible de las medidas terapéuticas, realizando los cambios oportunos según la evolución (tablas 3 y 4).

Como ya se ha comentado, recientemente un grupo de expertos pertenecientes a distintas sociedades científicas nacionales e internacionales ha publicado una guía para el diagnóstico y el tratamiento de HCF¹⁹. En este documento se considera que la valoración del riesgo general que se aplica para la población general subestima el riesgo del colectivo de pacientes con HCF proponiendo unos criterios específicos y unos objetivos de cLDL en función de cada categoría de riesgo (tablas 5 y 6). A la vista de los últimos estudios publicados, en pacientes de alto riesgo se debe valorar la posibilidad de alcanzar valores de cLDL < 70 mg/dl²⁰, teniendo en cuenta riesgos/beneficios, ya que en la mayoría de estos casos se necesitará utilizar tratamiento farmacológico combinado a altas dosis, lo que aumenta la probabilidad de efectos secundarios importantes.

Respecto a la detección de la arteriosclerosis subclínica, su importancia radica en que su tratamiento intensivo puede prevenir la aparición de eventos futuros²¹. La isquemia miocárdica puede valorarse mediante un test de esfuerzo (por electrocardiograma o ecocardiograma) o un test con radioisótopos; para la afección periférica es válido el índice tensional brazo/pierna; para la cerebral, la medición del grosor de la íntima de la carótida por ecografía Doppler y, por último, la eco-

TABLA 3. Factores mayores de riesgo cardiovascular en la hipercolesterolemia familiar

Edad: ≥ 30 años en varones; ≥ 45 años en mujeres
Hábito tabáquico activo
Hipertensión arterial
Diabetes mellitus
Historia de enfermedad cardiovascular precoz en la familia
Analítica basal
cLDL ≥ 330 mg/dl ($\geq 8,5$ mmol/l)
cHDL ≤ 40 mg/dl (≤ 1 mmol/l)
Lp(a) ≥ 60 mg/dl

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; Lp(a): lipoproteína (a). Modificado de Civeira¹⁹.

TABLA 4. Objetivos de cLDL según categorías de riesgo

Riesgo estimado a 10 años	Objetivo cLDL
Bajo Sin factores de riesgo mayores	< 160 mg/dl ($< 4,1$ mmol/l)
Medio Con 1 factor de riesgo mayor	< 130 mg/dl ($< 3,4$ mmol/l)
Alto Con ≥ 2 factores de riesgo Aterosclerosis subclínica Enfermedad cardiovascular clínica	< 100 mg/dl ($< 2,6$ mmol/l)

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad. Modificado de Civeira¹⁹.

grafía abdominal permite detectar la presencia de aneurismas de aorta abdominal.

Medidas generales

Van encaminadas a controlar los posibles factores de riesgo asociados. Por tanto, se aconseja mantener un peso lo más cercano posible al ideal, no fumar y realizar de modo habitual una actividad física adecuada a las características y posibilidades individuales. Asimismo, es importante controlar las cifras tensionales.

Tratamiento dietético

Además de ajustar el aporte energético para evitar el sobrepeso o la obesidad, las recomendaciones son las mismas que para la población general en el sentido de disminuir el consumo total de grasa de modo que no sobrepase el 30-35% del aporte calórico total, dando preferencia a la grasa insaturada sobre la saturada. Para ello se aconseja reducir la ingesta de carne y derivados, favorecer en cambio la de pescado por su contenido en ácidos grasos poliinsaturados de la serie 3 y utilizar aceite de oliva como principal fuente de grasa monoinsaturada.

En este apartado de medidas dietéticas cabe destacar el papel de los esteroides y estanoles vegetales en la disminución de las cifras plasmáticas de cLDL. De forma natural, estos compuestos están presentes en las semillas de leguminosas, en las frutas, verduras, frutos secos y aceites; su consumo habitual no suele exceder los 200-400 mg/día, salvo en el caso de los vegetarianos, en que pueden alcanzar los 800 mg/día. La dosis necesaria para conseguir un descenso significativo de los valores de cLDL (del orden del 10-14%

TABLA 5. Objetivos del tratamiento de la hipercolesterolemia familiar

Normalizar/mejorar el perfil lipídico
Alcanzar cifras de cLDL adecuadas al riesgo personal
Alcanzar/mantener cifras de cHDL ≥ 40 mg/dl (≥ 1 mmol/l)
Controlar todos los posibles factores de riesgo asociados
Exceso de peso
Hábito tabáquico
Sedentarismo
Hipertensión arterial
Diabetes mellitus

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

TABLA 6. Tratamiento de la hipercolesterolemia familiar

Medidas higiénico-dietéticas
Evitar el exceso de peso
Realizar ejercicio físico diario
No fumar
Disminuir el consumo de grasa saturada de la dieta
Controlar el aporte de colesterol dietético
Incrementar el consumo de fibra dietética
Valorar consumir alimentos enriquecidos en estanoles/esteroides vegetales
Tratamiento farmacológico (monoterapia o terapia combinada)
Estatinas
Resinas
Ezetimiba
Fibratos

respecto a los valores basales) se estima en 2-2,5 g/día, lo que se consigue con la utilización de alimentos enriquecidos en estos compuestos, como margarinas, leches y yogures bebibles, que se puede consumir en sustitución de otros lácteos convencionales. Su mecanismo de acción sería activando el sistema de proteínas transportadoras ABC A1 del intestino, compitiendo en la luz intestinal con el colesterol²², cuya absorción pueden disminuir hasta un 50%. La administración puede hacerse en una sola dosis o fraccionada a lo largo del día, y se aconseja no sobrepasar un máximo de 3 g/día. No tienen efectos secundarios relevantes, y sólo se ha descrito una ligera disminución de la concentración de carotenoides plasmáticos (que sin embargo permanece dentro de valores normales)²³ en comparación con el grupo control, lo que teóricamente podría compensarse con un aumento en el consumo de frutas y verduras. Se ha descrito también una discreta elevación de la concentración plasmática de esteroides²⁴, elevación que podría aumentar el riesgo cardiovascular; aunque son necesarios más estudios para confirmarlo, parece más adecuado el uso de estanoles que el de esteroides, ya que los primeros no tienden a aumentar su concentración plasmática y, además, son más resistentes a la oxidación²³. Todos los pacientes con HCF pueden beneficiarse del consumo de este tipo de alimentos funcionales, especialmente los niños menores de 10 años en los que el uso de medicación hipolipemiente no suele estar indicado; en los adultos en tratamiento con estatinas, su administración potencia la acción de estos fármacos.

Tratamiento farmacológico

La mayoría de los pacientes con HCF no suelen alcanzar los objetivos de cLDL con medidas exclusivamente higiénico-dietéticas, por lo que la administración de fármacos hipolipemiantes suele ser la regla. En la actualidad se dispone

TABLA 7. Características de las estatinas

	Dosis (mg)	↓ máximo de cLDL (%)	Solubilidad	Citocromo P-450
Rosuvastatina*	5-40	62	Hidrofílica	CYP 2C9
Atorvastatina	10-80	52	Lipofílica	CYP 3A4
Simvastatina	10-80	48	Lipofílica	CYP 3A4
Lovastatina	20-80	41	Lipofílica	CYP 3A4
Pravastatina	10-40	34	Hidrofílica	No
Fluvastatina	20-80	35	Hidrofílica	CYP 2C9

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.

*Aún sin comercializar en España.

de 4 grupos de dichos fármacos, con distintos mecanismos de acción y potencia hipolipemiente.

Estatinas

Actúan inhibiendo parcialmente la acción de la 3 hidroximetilglutaril CoA-reductasa (3 HMG CoA-r), enzima limitadora de la síntesis endógena de colesterol. Al disminuir la concentración intracelular de colesterol, se estimula la expresión de R-LDL en los hepatocitos, lo cual favorece un mayor aclaramiento de las partículas plasmáticas de LDL, con un descenso respecto a las cifras basales que, en el caso de las estatinas más potentes, puede llegar a ser mayor del 55-60%. Este porcentaje de disminución es independiente de la cifra basal, y se obtiene la mayor reducción con la dosis inicial (5, 10 o 20 mg, según de qué estatina se trate), con un descenso adicional medio del 6% conforme se dobla la dosis. Suelen producir además una discreta elevación de la cifra de cHDL. Son fármacos seguros y bien tolerados por los pacientes. Los efectos adversos más frecuentes son la dispepsia, el estreñimiento y la cefalea, que generalmente no implican la suspensión del tratamiento, al ser de carácter leve. Muy raramente, en menos del 1% de los casos, se puede producir una elevación significativa de las transaminasas, que sólo cuando es persistente y supera 3 veces el valor superior de la normalidad obliga a retirar el fármaco. La miopatía y la rabdomiólisis son también excepcionales y generalmente están favorecidas por factores predisponentes, como es el hipotiroidismo no tratado, la insuficiencia renal avanzada, el consumo de tóxicos o, sobre todo, la administración concomitante de otros fármacos que interactúan con las estatinas al metabolizarse por la vía del citocromo P-450 3A4. Las mialgias sin elevación de enzimas musculares son relativamente frecuentes y en algunos casos es necesario disminuir la dosis o incluso suspender la administración de la estatina²⁵.

Todos los estudios aleatorizados y controlados realizados hasta la fecha, en prevención tanto primaria como secundaria, han demostrado que el tratamiento con estatinas se acompaña de una reducción significativa del riesgo cardiovascular, reducción que parece deberse no sólo a la disminución igualmente significativa de las cifras basales de cLDL, sino también a su acción estabilizadora de la placa vulnerable de ateroma, por sus efectos antiinflamatorios y antitrombóticos²⁶.

Son pues los fármacos de primera elección en el tratamiento de la HCF, y actualmente se dispone en el mercado de 5 tipos de estatinas con diferentes propiedades farmacocinéticas y efecto hipolipemiente según la dosis indicada (tabla 7).

Resinas

Actúan a nivel intestinal, secuestrando los ácidos biliares e inhibiendo tanto su absorción como la del colesterol, produciéndose a nivel hepático, y como mecanismo compensador, un aumento de la expresión de los receptores LDL, así como un discreto aumento de la actividad de la 3 HMG CoAr. Con su administración se puede obtener reducciones del cLDL

del 10-30%, con un efecto dependiente de la dosis. El cHDL puede también aumentar discretamente, así como la cifra de triglicéridos, que habrá que vigilar. Son fármacos con un excelente perfil de seguridad, por lo que son de elección en niños y adolescentes. En los adultos se suele utilizar en combinación con estatinas para potenciar la acción hipolipemiente. Suelen presentar efectos secundarios gastrointestinales (estreñimiento, flatulencia) y tienen unas características organolépticas poco agradables, factores que afectan al cumplimiento terapéutico a largo plazo. Se debe administrar 1 h antes o 4 h después de cualquier medicación concomitante para no interferir en su absorción, lo cual también limita su uso en pacientes polimedicados.

Ezetimiba

Es un nuevo fármaco que inhibe selectivamente la absorción de colesterol (tanto el dietético como el de origen biliar) a nivel intestinal, sin afectar a la absorción de otras sustancias, a través de la activación del sistema de proteínas transportadoras ABC A1, lo que favorece la excreción fecal de colesterol. Se administra en dosis única de 10 mg al día y carece de efectos secundarios relevantes. En monoterapia se obtiene un descenso del 14-17% de las cifras basales de cLDL, pero su mayor indicación es en asociación con estatinas, ya que potencia la acción de éstas, obteniéndose una disminución adicional del 14-25% de las cifras de cLDL, lo que permite alcanzar en muchos casos los objetivos terapéuticos y, en otros, reducir la dosis de la estatina. Su acción sobre las cifras de cHDL no es llamativa.

Fibratos

Son agonistas de los receptores PPAR- α que, al estimularse, disminuyen la síntesis de lipoproteínas de muy baja densidad y facilitan su aclaramiento, por lo que su principal indicación es en casos de elevación de triglicéridos, cuyas cifras basales pueden disminuir hasta un 50%; pueden además elevar los valores de cHDL hasta un 20%, sobre todo cuando los valores basales son inferiores a 40 mg/dl. Los fibratos de última generación producen también una discreta inhibición de la 3HMG CoA-r, lo que condiciona un descenso variable (del 15-25%) de los valores de cLDL. No son, por tanto, fármacos de primera elección en el tratamiento de la HCF, aunque en ocasiones pueden ser de utilidad en asociación con estatinas, sin olvidar que, sobre todo en el caso del gemfibrozilo, esta combinación medicamentosa puede potenciar la aparición de miopatía.

Terapia combinada

En pacientes de alto riesgo y/o con cifras basales de cLDL muy elevadas, los objetivos terapéuticos no suelen alcanzarse ni siquiera con dosis máxima de estatinas, por lo que se debe plantear el uso combinado de distintos fármacos^{27,28}. De lo escrito anteriormente se deduce que la combinación ideal

sería una estatina con resinas o, preferentemente, ezetimiba^{29,30}, ya que ambas combinaciones presentan un perfil de seguridad semejante al del uso de estatinas en monoterapia.

Aféresis de cLDL

Es un procedimiento invasivo y costoso, que consiste en el aclaramiento de las partículas de cLDL plasmáticas por un procedimiento similar al de la hemodiálisis. Es el tratamiento de elección de las formas homocigotas y puede tener indicación en pacientes heterocigotos si con tratamiento convencional persisten cifras muy elevadas de cLDL (> 300 mg/dl o > 200 mg/dl en el caso de presentar ECV). Debe realizarse cada 2 semanas, manteniendo mientras tanto el tratamiento farmacológico³¹.

Otras perspectivas de tratamiento

Trasplante hepático

El órgano transplantado aporta R-LDL funcionantes y puede ser una alternativa en pacientes homocigotos. Presenta el inconveniente de la necesidad de mantener una terapia inmunosupresora de forma indefinida.

Terapia génica

Está en fase de investigación, con resultados muy preliminares y de momento poco alentadores. Mediante este tratamiento se intenta inducir a los hepatocitos del paciente a producir R-LDL a través de una transfección con un vector (virus) portador del material genético necesario³².

Cuándo iniciar el tratamiento

Debe iniciarse lo más precozmente posible para prevenir la aparición de ECV, tanto en el sexo masculino como en el femenino, pues se ha comprobado la presencia de placas de ateroma en ambos sexos en edades muy tempranas. Las medidas dietéticas pueden aplicarse a partir de los 2 años de edad, y se recomienda el consumo de alimentos enriquecidos en estanoles vegetales. El tratamiento farmacológico en los niños se hará de preferencia a partir de la pubertad, aunque hay amplia experiencia en el uso de resinas antes de ese momento, sin complicaciones. El uso de estatinas en la infancia aún no está aprobado, pero hay datos que parecen garantizar su uso seguro, sin interferencias en el crecimiento ni en la maduración sexual, por lo que, en caso de riesgo vascular elevado¹², se podría plantear iniciar su administración a partir de los 10 años en los niños y 1 año después de la menarquía en las niñas. En pacientes del sexo femenino, sin otros factores mayores de riesgo asociado, se puede posponer el inicio del tratamiento medicamentoso hasta los 30 años, y se debe suspender en el caso de planificar un embarazo.

BIBLIOGRAFÍA

- 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.
- Marks D, Thorogod M, Neil HAW, Humphries SE. A review on the diagnosis, natural history, and treatment of familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2003;168:1-14.
- Alawadhi M, Thanassoulis G, Marcil M, Genest J. Genetic lipoprotein disorders and coronary atherosclerosis. *Curr Ather Rep*. 2005;7:196-203.
- Goldstein JL, Brown MS. Progress in understanding the LDL receptor and HMG-CoA reductase, two membrane proteins that regulate the plasma cholesterol. *J Lipid Res*. 1984;25:1450-61.
- Damgaard D, Larsen ML, Nissen PH, Jensen JM, Jensen HK, Soerensen VR, et al. The relationship of molecular genetic to clinical diagnosis of familial hypercholesterolemia in a Danish population. *Atherosclerosis*. 2005;180:155-60.
- Rader DJ, Cohen J, Hobbs HH. Monogenic hypercholesterolemia: new insights in pathogenesis and treatment. *J Clin Invest*. 2003;111:1795-803.
- Damgaard D, Jensen JM, Larsen ML, Soerensen VR, Jensen HK, Gregersen N, et al. No genetic linkage or molecular evidence for involvement of the PCSK9, ARH or CYP7A1 genes in the familial hypercholesterolemia phenotype in a sample of Danish families without pathogenic mutations in the LDL receptor and apoB genes. *Atherosclerosis*. 2004;177:415-22.
- Innerarity TL, Mahley RW, Weisgraber KH, Bersot TP, Krauss RM, Vega GL, et al. Familial defective apolipoprotein B-100: a mutation of apolipoprotein B that causes hypercholesterolemia. *J Lipid Res*. 1990;31:1337-49.
- Maxwell KN, Breslow JL. Paraprotein convertase subtilisin kexin 9: the third locus implicated in autosomal dominant hypercholesterolemia. *Curr Opin Lipidol*. 2005;16:167-72.
- Fellin R, Zuliani G, Arca M, Pintus P, Pacifico A, Montali A, et al. Clinical and biochemical characterisation of patients with autosomal recessive hypercholesterolemia. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2003;13:278-86.
- Pullinger CR, Eng C, Salen G, Shefer S, Batta AK, Erickson SK, et al. Human Cholesterol 7 α -hydroxylase (CYP7A1) deficiency has a hypercholesterolemic phenotype. *J Clin Invest*. 2002;110:109-17.
- Williams RR, Hunt SC, Schumacher MC, Hegele RA, Leppert MF, Ludwig EH, et al. Diagnosing heterozygous familial hypercholesterolemia using new practical criteria validated by molecular genetics. *Am J Cardiol*. 1993;72:171-6.
- Wiegman A, Rodenburg J, De Jongh S, Defesche JC, Bakker HD, Kastelein JJP. Family history and cardiovascular risk in familial hypercholesterolemia. Data in more than 1000 children. *Circulation*. 2003;107:1473-8.
- Mabuchi H, Higashikata T, Nohara A, Lu H, Yu WX, Nozue T, et al. Cutoff point separating affected and unaffected familial hypercholesterolemic patients validated by LDL-receptor gene mutants. *J Atheroscler Thromb*. 2005;12:35-40.
- Bhatnagar D, Morgan J, Siddiq S, Mackness MI, Miller JP, Durrington PN. Outcome of case finding among relatives of patients with known heterozygous familial hypercholesterolemia. *BMJ*. 2000;321:1-5.
- Marks D, Wonderling D, Thorogod M, Lambert H, Humphries SE, Neil HAW. Cost effectiveness analysis of different approaches of screening for familial hypercholesterolemia. *BMJ*. 2002;324:1303-9.
- Leren TP. Cascade genetic screening for familial hypercholesterolemia. *Clin Genet*. 2004;66:483-7.
- Burnett JR, Ravine D, Van Bockxmeer FM, Watts GF. Familial hypercholesterolemia: a look back, a look ahead [editorial]. *Med J Aust*. 2005;182:552-3.
- Civeira F. International Panel on Management of Familial Hypercholesterolemia. Guidelines for the diagnosis, and management of heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2004;173:55-68.
- Grundy SM, Cleeman JJ, Merz NB, Brewer B, Clark LT, Hunninghake DB, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation*. 2004;110:227-39.
- Ros E, Zambon D, Gilabert R. Técnicas de diagnóstico de aterosclerosis preclínica y su utilización para mejorar la predicción de riesgo vascular. *Clin Invest Arterioscl*. 2002;14:187-97.
- Von Bergmann K, Sudhop T, Lütjohann D. Cholesterol and plant sterol absorption: recent insights. *Am J Cardiol*. 2005;96 Suppl:D10-4.
- Plat J, Mensink RP. Plant stanol and sterol esters in the control of blood cholesterol levels: mechanism and safety aspects. *Am J Cardiol*. 2005;96 Suppl:D15-22.
- Thompson GR. Additive effects of plant sterol and stanol esters to statin therapy. *Am J Cardiol*. 2005;96 Suppl:D37-9.
- Law M, Rudnicka AR. Statin safety: a systematic review. *Am J Cardiol*. 2006;97 Suppl:C52-60.
- Robinson JG, Smith B, Maheshwari N, Schrott H. Pleiotropic effects of statins: Benefit beyond cholesterol reduction? *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:1855-62.
- Kastelein JJP. Modifying plasma low-density lipoprotein and high-density lipoprotein cholesterol: what combinations are available in the future. *Am J Cardiol*. 2005;96 Suppl:K20-7.
- Davidson MH. Reducing residual risk for patients on statin therapy: the potential role of combination therapy. *Am J Cardiol*. 2005;96 Suppl:K3-13.
- Pearson TA, Denke MA, McBride PE, Battisti WP, Brady WE, Palmisano J. A community-based, randomized trial of ezetimibe added to statin therapy to attain NCEP ATPIII goals for LDL cholesterol in hypercholesterolemic patients: the ezetimibe add-on to statin for effectiveness (EASE) trial. *Mayo Clin Proc*. 2005;80:587-95.
- Davies GM, Cook JR, Erbey J, Alemas E, Veltri EP. Projected coronary heart disease risk benefit with ezetimibe. *Atherosclerosis*. 2005;179:375-8.
- Moriarty PM. LDL-apheresis therapy. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2006;8:282-8.
- Hopkins PN. Familial hypercholesterolemia -improving treatment and meeting guidelines. *Inter J Cardiol*. 2003;89:13-23.