

MONOCARDIO

Hiperlipemias y riesgo cardiovascular



MONOCARDIO

2.^a ÉPOCA • VOLUMEN VI • Número 2 • 2004



EDITOR JEFE

Dr. Luis Jesús Jiménez Borreguero

Dirección postal

Sociedad Castellana de Cardiología
Avda. de Menéndez Pelayo, 67
28009 Madrid

www.castellanacardio.es

MONOCARDIO

2.^a ÉPOCA • VOLUMEN VI • Número 2 • 2004



Presidente

Dr. Francisco Martí Bernal

Vicepresidente 1.º

Dr. Fernando Arribas Ynsaurriaga

Vicepresidente 2.º

Dr. José Moreu Burgos

Tesorero

Dr. José Luis Álvarez Cuesta

Secretario

Dr. Carlos Almería Valera

Editor Jefe

Dr. Luis Jesús Jiménez Borreguero

Vocales

Dra. Araceli Boraita Pérez
Dr. Antonio J. Criado Millán
Dra. Rosario Piedra Ozcariz
Dr. Luis Sosa Martín
Dr. Javier Balaguer Recena
Dr. Emilio Barroso Muñoz
Dr. Javier Enjuto Olabera
Dr. Emilio Marín Aráez

Coordinación Editorial

AULA MÉDICA EDICIONES (Grupo Aula Médica, S.L.) 2003

MADRID: C. I. Venecia 2 - Alfa III. Planta 5.^a. Oficina 160. Isabel Colbrand, 10. 28050 Madrid. Teléf. 91 358 86 57 - Fax: 91 358 90 67
www.grupoaulamedica.com

MONOCARDIO

2.^a ÉPOCA • VOLUMEN VI • Número 2 • 2004

Hiperlipemias y riesgo cardiovascular

Director: Dr. Pedro Mata
Fundación Jiménez Díaz. Madrid.

INTRODUCCIÓN

P. Mata

..... 59

GENÉTICA DE LAS HIPERLIPEMIAS

S. Castillo, P. Mozas y M. Pocoví

Introducción. Hipercolesterolemias. Hipercolesterolemia Familiar (HF). Diagnóstico genético. Apo B defectuosa familiar (BDF). Sitosterolemia-hipercolesterolemia familiar pseudohomocigota. Hipercolesterolemias asociadas a mutaciones en PCSK9. Hipercolesterolemia asociada a mutaciones en CYP7A1. Hipercolesterolemias autosómicas recesivas (HAR). Hipercolesterolemia poligénica. **Hiperlipidemias mixtas.** Hiperlipemia familiar combinada (HFC). Hiperlipoproteinemia tipo III (Disbetalipoproteinemia). **Hiperquilomicronemias primarias.** Déficit de Lipoprotein lipasa. Déficit familiar de apo C-II. **Bibliografía.**

61

CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO DE LAS HIPERLIPEMIAS FAMILIARES

R. Alonso y P. Mata

Hipercolesterolemia Familiar y Apo B-100 Defectuosa Familiar. Hipercolesterolemia Familiar Homocigota. Hipercolesterolemia Familiar Heterocigota. Hipercolesterolemia Poligénica. **Hiperlipemia familiar combinada. Disbetalipoproteinemia familiar o Hiperlipoproteinemia tipo III (HLP tipo III).** Agradecimientos. **Bibliografía**

72

EVALUACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR EN LA HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR

F. Fuentes, J. Delgado, R. A. Fernández-Puebla y F. Pérez-Jiménez

Introducción. Morbilidad y mortalidad asociada a la HF. Factores de riesgo cardiovascular en la HF. Gravedad e importancia de los factores de riesgo mayores para HF. Otros factores de riesgo de enfermedad cardiovascular en la HF. Categorías de riesgo en la HF. **Objetivos de C-LDL según las categorías de riesgo. Valoración del riesgo en niños con HF.** Agradecimientos. **Bibliografía.**

82

ALIMENTACIÓN Y OTROS HÁBITOS SALUDABLES EN EL MANEJO DE LAS HIPERLIPEMIAS GENÉTICAS

F. Pérez-Jiménez, F. Fuentes-Jiménez, P. Pérez Martínez y J. López-Miranda

Introducción. Colesterol LDL. Colesterol HDL. Otras fracciones lipídicas. Lipemia postprandial. Metabolismo de los hidratos de carbono. Hipertensión arterial. Efectos pleiotrópicos cardiovasculares. Homocisteína. Evidencias clínicas del efecto preventivo de la dieta. Ejercicio físico. Recomendaciones prácticas. Agradecimientos. **Bibliografía.**

88

TRATAMIENTO DE LAS HIPERLIPEMIAS FAMILIARES

P. Mata y R. Alonso

Introducción. Inhibidores de la Hidroxi-metil Glutaryl CoA Reductasa (Estatinas). Mecanismo de acción. Interacción con otros medicamentos. Efectos adversos. **Resinas secuestradoras de ácidos biliares.** Efectos adversos. **Inhibidores de la absorción del colesterol. Derivados del ácido fibríco (Fibratos).** Efectos adversos. **Tratamiento combinado. Fármacos en desarrollo. Tratamiento según tipo de hiperlipemia. Hipercolesterolemia familiar en niños. Hipercolesterolemia familiar grave.** Agradecimientos. **Bibliografía.**

97

Introducción

P. Mata

Unidad de Lípidos. Fundación Jiménez Díaz. Madrid.

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de morbilidad y mortalidad en los países desarrollados. Aunque en su desarrollo están implicados numerosos factores de riesgo cardiovascular, los trastornos en el metabolismo de las lipoproteínas tienen un papel fundamental y se encuentran en al menos el 60% de las personas con una cardiopatía isquémica (CI).

Está ampliamente demostrado que el adecuado control de las concentraciones de colesterol con medidas dietéticas y/o farmacológicas disminuye la morbi-mortalidad cardiovascular y puede suponer un impacto importante en la prevención cardiovascular. Sin embargo, la mayoría de las personas con hiperlipemias no están diagnosticadas y por tanto no están tratadas.

Las hiperlipemias primarias o genéticas afectan aproximadamente al 5% de la población. Dentro de estas es muy importante conocer las hiperlipemias familiares que presentan un modo de herencia autosómica dominante, lo que significa que la van a presentar la mitad de los familiares de primer grado del paciente diagnosticado. Son frecuentes en la población, con una incidencia de un 2%, destacando la Hipercolesterolemia Familiar heterocigota (HF) y la Hiperlipemia Familiar Combinada (HFC) y cuya importancia se debe al elevado riesgo de enfermedad coronaria que presentan estos pacientes. La HF la presentan una de cada 400-500 personas y solo de un 15% a un 20% de los varones alcanzan la edad de 65 años sin presentar un episodio isquémico coronario, hecho que disminuye la esperanza de vida de estas personas de 20 a 30 años respecto a las personas sanas. La HFC afecta de un 1% a 2% de la población y se estima que hasta un 30% de los supervivientes de un infarto de miocardio la presentan. Esto significa que en España la HFC puede ser responsable de 5.000 a 10.000 infartos de miocardio al año. Este elevado riesgo se debe en parte a que la HFC se asocia frecuentemente a otros factores de riesgo cardiovascular, como son el sobrepeso central, la resistencia a la insulina, la diabetes mellitus tipo 2 y la hipertensión arterial. Esta agregación de numerosos factores de riesgo cardiovascular hace que en ocasiones se diagnostique como un Síndro-

me Metabólico, con lo que se olvida el diagnóstico familiar precoz.

Esta monografía principalmente dirigida a médicos cardiólogos pretende mejorar la información y la formación en las hiperlipemias genéticas ya que su conocimiento es fundamental para realizar las medidas preventivas que eviten la CI prematura. Y desafortunadamente muchas veces se sospechan o diagnostican a estos pacientes, cuando acuden al hospital con un episodio coronario agudo. En primer lugar se describen los métodos de diagnóstico genético que existen en la actualidad. Especialmente importante es el diagnóstico genético de la HF heterocigota basado en el estudio molecular del receptor LDL. Aunque la HF se puede sospechar mediante criterios clínicos y bioquímicos, desde el punto de vista clínico las diferentes formas de hiperlipemias pueden en ocasiones ser indistinguibles. Por tanto, el análisis genético aporta un diagnóstico de certeza y nos ayuda a conocer el efecto de la mutación en la expresión fenotípica de la enfermedad. Pero hasta ahora la caracterización genética era lenta y laboriosa por el gran número de mutaciones en el receptor LDL que tiene la HF, con lo que solo podía realizarse en centros especializados de investigación. En la actualidad se ha desarrollado en España el primer DNA-chip o biochip que nos permite un diagnóstico genético rápido y de fácil accesibilidad.

La evaluación del riesgo cardiovascular global no se puede aplicar a personas con cifras de colesterol total superiores a 300 mg/dl como suele ocurrir en la mayoría de pacientes con HF y además la enfermedad coronaria en estos pacientes tiene un inicio muy precoz por lo que precisamos de estrategias de detección y prevención diferentes. En esta monografía se revisan estos temas y se comentan las nuevas recomendaciones internacionales para el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con HF.

Aunque el tratamiento farmacológico hipolipemiente es el eje fundamental del manejo de los pacientes con hiperlipemias, la alimentación puede también jugar un importante papel. Además del efecto beneficioso de una dieta más allá de las concentraciones de colesterol, una buena adherencia puede potenciar el efecto de los fármacos. Para conseguir obje-

tivos en colesterol-LDL en la HF, generalmente necesitamos reducciones superiores al 40%. Aunque en la actualidad disponemos de fármacos eficaces como las estatinas, para conseguir los mencionados objetivos necesitamos fármacos más potentes y terapia combinada con nuevos inhibidores de la absorción intestinal del colesterol que se describen brevemente en el correspondiente capítulo.

El tratamiento debe comenzar lo antes posible para evitar la enfermedad coronaria prematura. Por lo tanto, se necesita un diagnóstico precoz en la infancia. Recientemente se ha demostrado que el tratamiento con fármacos hipolipemiantes en niños y adolescentes evita la progresión de las lesiones ateroscleróticas.

El grave riesgo cardiovascular asociado a las hiperlipemias familiares exige del sistema sanitario un diagnóstico precoz y seguro que ponga en marcha las medidas preventivas con los diferentes tratamientos hipolipemiantes. Esperamos que la lectura de es-

ta revisión sea útil y facilite el reconocimiento de las hiperlipemias genéticas para poder realizar un diagnóstico precoz y una adecuada prevención de la enfermedad cardiovascular en estos pacientes. De acuerdo a un informe de la OMS «el paradigma de la prevención de la enfermedad cardiovascular pasa por la detección y el tratamiento precoz de las personas con HF». Se ha demostrado que la búsqueda selectiva de familiares de un caso diagnosticado de HF es una de las medidas más rentables en salud. España ha dado pasos muy importantes en los últimos años tanto en el diagnóstico clínico como en el tratamiento de pacientes con HF. En la era de la medicina genómica, el diagnóstico genético está plenamente justificado en una enfermedad monogénica que tiene un tratamiento eficaz. Además nos ayudará a conocer la expresión fenotípica de la enfermedad, a individualizar el tratamiento y a desarrollar ecuaciones de predicción del riesgo cardiovascular basadas en la interacción genotipo-fenotipo.

Genética de las Hiperlipemias

S. Castillo, P. Mozas y M. Pocoví

Departamento de Bioquímica, Biología Molecular y Celular. Facultad de Ciencias.
Universidad de Zaragoza.

INTRODUCCIÓN

En la actualidad, todavía desconocemos la totalidad de los genes que intervienen en la expresión de las hiperlipemias. Por una parte, no se conocen con precisión todos los genes implicados y por otra, los defectos responsables son múltiples y variados, como ocurre en la hipercolesterolemia familiar (HF)^{1,2}. La concentración de colesterol transportada por las lipoproteínas de baja densidad (cLDL) depende entre otros factores, de la función de varias proteínas tales como la apolipoproteína B100 (apoB100), apolipoproteína E (apoE), el receptor de las LDL (rLDL), proteínas de transporte implicadas en la absorción intestinal de esteroides y excreción hepática a través de la bilis (ABCG5/ABCG8), enzimas implicadas en biosíntesis de ácidos biliares (CYP7A1) y de la proteína adaptadora del rLDL (ARH) (fig. 1). Cualquier defecto en estas proteínas puede generar una situación de hipercolesterolemia².

Las hiperlipemias primarias (tabla I) son aquellas en las que el componente genético es más importante que los factores ambientales como la dieta y estilos de vida en su expresión. Se pueden clasificar en hipercolesterolemias, hiperlipemias mixtas e hipertriglicidemias, según predomine un aumento del colesterol plasmático, colesterol y triglicéridos o exclusivamente triglicéridos.

HIPERCOLESTEROLEMIAS

Las hipercolesterolemias primarias son consecuencia del aumento del cLDL (hiperlipidemia tipo IIa) y pueden ser: a) Hipercolesterolemia familiar (HF) debida a defectos en el gen del rLDL; b) Apo B-100 defectuosa familiar, producida por la presencia de varias mutaciones localizadas a nivel del gen de la apo B; c) Hipercolesterolemia asociada a una proteína de la subfamilia de las subtilasas denominada NARC1; d) Hipercolesterolemia asociada a sitosterolemia, causada por defectos en los transportadores intestinales de colesterol, ABCG5 y ABCG8; e) Hipercolesterolemia autosómica recesiva, debi-

da a defectos en la proteína ARH estabilizadora del rLDL; f) Hipercolesterolemia asociada a mutaciones en CYP7A1; g) Hipercolesterolemias asociadas a variantes raras de apo E, y por último, h) Hipercolesterolemia poligénica, cuya causa genética está todavía por determinar.

Entre las hipercolesterolemias tipo IIa de origen genético y herencia autosómica dominante la más frecuente en población caucasiana es la hipercolesterolemia familiar (HF), debida a defectos en el gen rLDL. Esta hiperlipidemia viene a suponer alrededor del 90% de todas las hipercolesterolemias autosómicas dominantes, seguida de la apo B100 defectuosa familiar (BDF). Sin embargo, en algunas poblaciones centroeuropeas la frecuencia de la BDF puede ser incluso superior a la de la HF, como ocurre en Suiza donde la frecuencia de BDF es de 1/230, mientras que la frecuencia de la HF es de

Tabla I Hiperlipidemias primarias

Hiperlipidemia	Gen o genes
<i>Hipercolesterolemias</i>	
Hipercolesterolemia familiar	rLDL
Apo B-100 defectuosa familiar	apo B
Hipercolesterolemia asociada a NARC1	PCSK9
Hipercolesterolemia asociada a sitosterolemia	ABCG5 y ABCG8
Hipercolesterolemia autosómica recesiva	ARH
Hipercolesterolemia asociada con litiasis biliar	CYP7A1
Hipercolesterolemias asociadas a variantes raras de apo E	apo E
Hipercolesterolemia poligénica	Desconocido
<i>Hiperlipidemias mixtas</i>	
Hiperlipemia familiar combinada	Desconocido
Hiperlipoproteinemia tipo III (disbetalipoproteinemia)	apo E, LH
<i>Hipertriglicidemias</i>	
Hiperquilomicronemia	LpL, CII

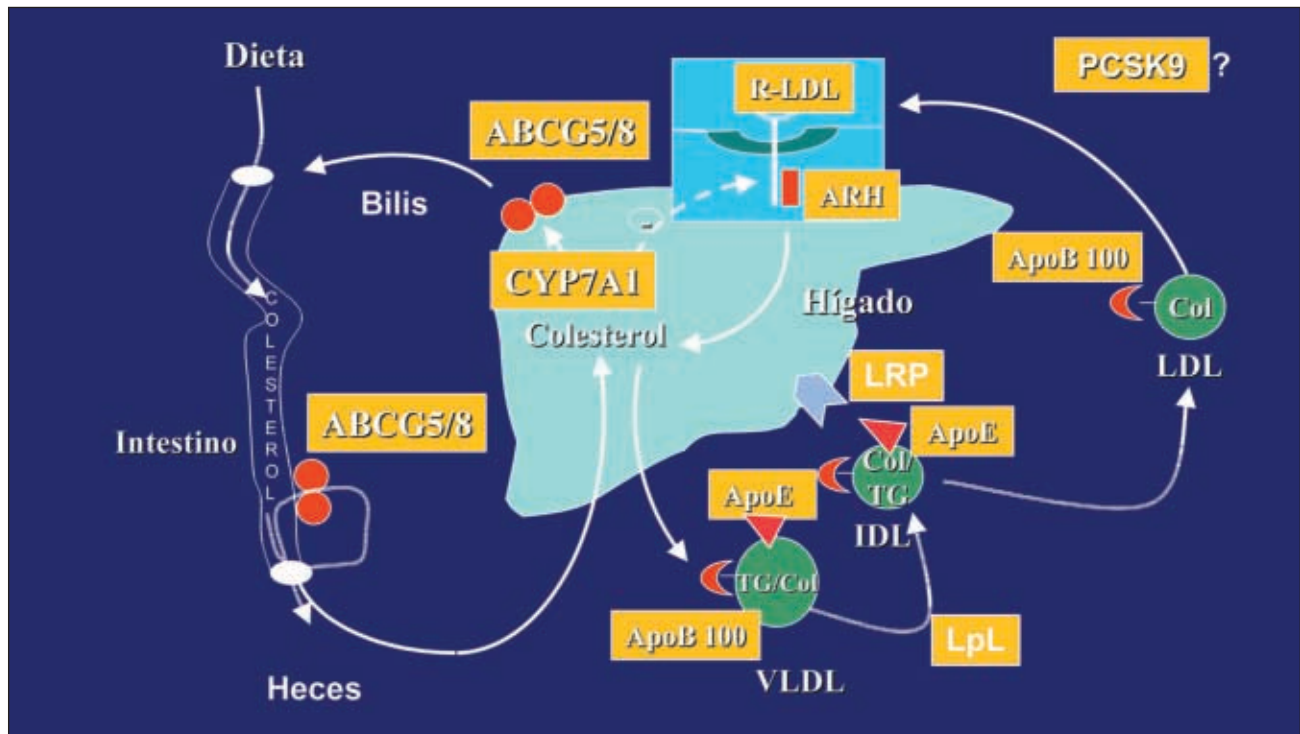


Figura 1.—Genes implicados en Hipercolesterolemias IIa.

1/500. Además, se han identificado otros loci asociados con hipercolesterolemias autosómicas dominantes, aunque la frecuencia de estas alteraciones es relativamente baja^{3,4}.

Hipercolesterolemia Familiar (HF)

La HF es una enfermedad hereditaria autosómica dominante consecuencia de distintos defectos en el gen del rLDL, cuya proteína controla la captación de las LDL plasmáticas. El rLDL regula la homeostasis del colesterol intracelular, ya que cuando éste disminuye, aumenta su síntesis endógena y la síntesis de receptores celulares, y disminuye la esterificación del colesterol. Cuando el contenido intracelular de colesterol aumenta, todos estos efectos se invierten, de manera que la célula tiende a mantener constante su contenido total en colesterol¹.

El rLDL es una glicoproteína ubicua de membrana, de 839 aminoácidos, que capta e internaliza partículas LDL por un mecanismo denominado de endocitosis (fig. 2).

El gen del rLDL se encuentra situado en el brazo corto del cromosoma 19, región p13.1-13.3⁷ y tiene un tamaño de 45.000 pares de bases (pb). Este gen

consta de 18 exones y 17 intrones los cuales codifican los seis dominios funcionales de la proteína: el péptido de señal, el dominio de unión del ligando, el dominio homólogo al precursor del factor de crecimiento epidérmico (EGFP), la zona de glicosilación, el dominio transmembrana y el citoplásmico⁸.

La síntesis de rLDL se encuentra regulada por un sofisticado mecanismo de retroalimentación que controla la transcripción del gen del rLDL en función de las variaciones de la concentración intracelular de esteroides y la demanda celular de colesterol⁹. Las secuencias del DNA necesarias para la regulación de la transcripción del gen del rLDL están situadas en una región de 177 pb de la zona promotora⁹. Esta región contiene todos los elementos en «cis» que permiten la expresión basal, así como la regulación por esteroides, y contiene tres repeticiones de 16 pb cada una. Las repeticiones 1 y 3 contienen un sitio de unión para el factor de transcripción Sp1 y son esenciales para que se produzca la expresión basal del gen, pero requieren de la contribución de la repetición 2 para la expresión completa¹⁰. La repetición 2 incluye un elemento de regulación por esteroides de 10 pb, SRE-1 que posibilita la unión del factor de transcripción denominado SREBP-1, el cual aumenta la transcripción cuando la concentración

de esteroides intracelulares disminuye¹¹. Hasta la fecha, se han descrito varias mutaciones situadas en los elementos reguladores de la transcripción del rLDL¹²⁻¹⁴ (<http://www.ucl.ac.uk/fh>; <http://www.umd.necker.fr>).

El exón 1 codifica el péptido señal que consiste en una secuencia de 21 aminoácidos que es eliminado de la proteína durante la translocación que tiene lugar en el retículo endoplásmico. Se han descrito varias mutaciones en este exón que incluyen cambios de pauta de lectura, cambios de aminoácido o codones de parada (<http://www.ucl.ac.uk/fh>; <http://www.umd.necker.fr>).

Los exones del 2 al 6 codifican el dominio de unión al ligando, el cual consta de siete repeticiones de 40 aminoácidos. La estructura de este dominio ha sido resuelta de forma parcial¹⁵. Cada repetición presenta una agrupación de aminoácidos cargados negativamente Asp-X-Ser-Asp-Glu y seis restos de cisteína que forman tres enlaces disulfuro.

El segundo dominio del rLDL consta de una secuencia de 400 aminoácidos codificada por los exones 7 al 14. Esta secuencia tiene un 33% de homología con EGFP. Al igual que el dominio de unión al ligando, esta región, contiene tres repeticiones de 40

aminoácidos con secuencias ricas en cisteína. Las dos primeras repeticiones, denominadas A y B, son contiguas y están separadas de la tercera repetición por una región de 280 aminoácidos que contiene cinco copias de la secuencia Tyr-Trp-Thr-Asp (YWTD). El dominio análogo al EGFP es fundamental para la disociación ácida del rLDL de las partículas recubiertas de clatrina que tiene lugar en el endosoma durante el proceso de reciclado del receptor. De todas las mutaciones descritas hasta la fecha, aproximadamente el 55% están localizadas en la región homóloga al EGFP y el 35% están localizadas en las repeticiones YWTD (<http://www.ucl.ac.uk/fh>).

El tercer dominio del rLDL, codificado por el exón 15, es una región en la que abundan los aminoácidos treonina y serina. La función de este dominio se desconoce, pero se sabe que en esta región están ancladas las cadenas de carbohidratos. Esta zona está muy poco conservada en varias especies analizadas y se cree que desempeña una función estabilizadora del receptor¹.

El dominio transmembrana consta de 22 aminoácidos hidrofóbicos codificados por el exón 16 y el extremo 5' del exón 17. Este dominio es esencial para el anclaje del receptor a la membrana celular.

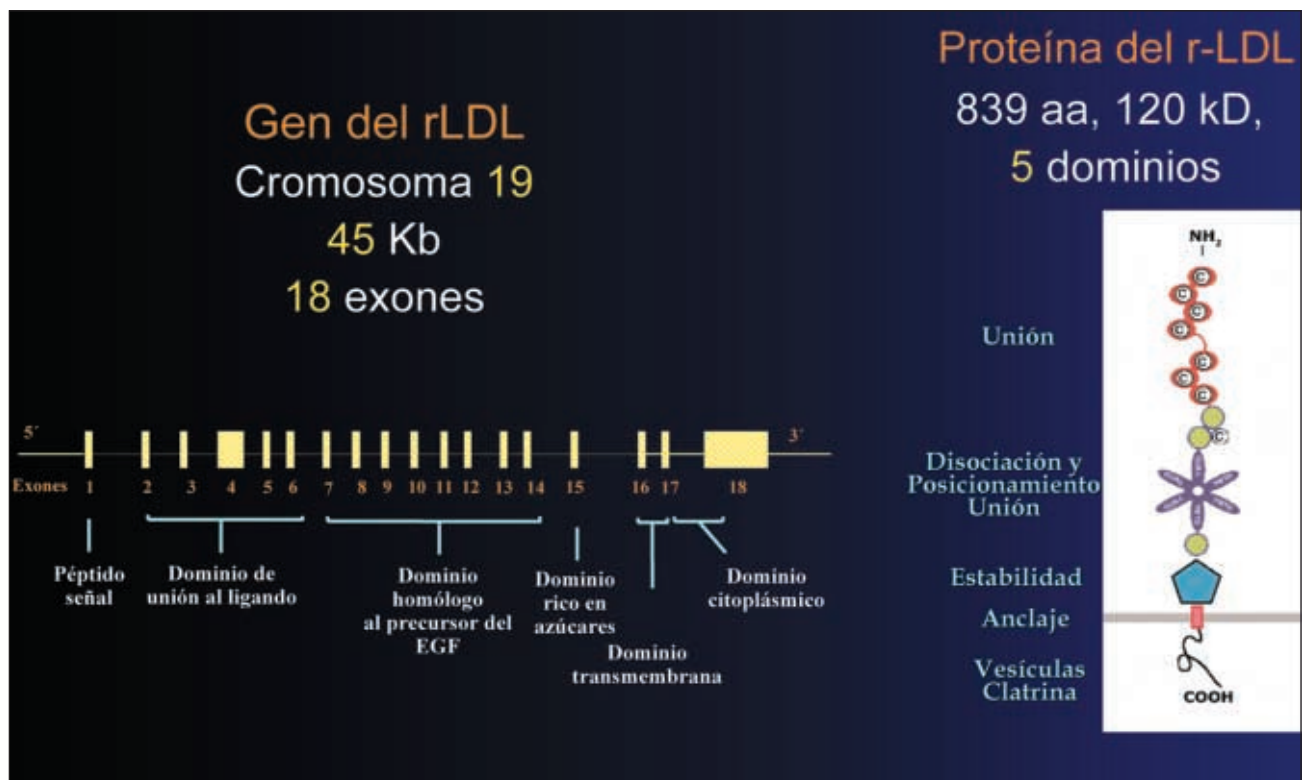


Figura 2.—Estructura del gen y proteína del r-LDL.

El dominio citoplásmico del rLDL, está formado por una secuencia de 50 amino ácidos codificada por la región 3' del exón 17 y la 5' del exón 18. Este dominio contiene dos secuencias señal que permiten dirigir a la proteína a la superficie celular y situar al receptor en las vesículas revestidas¹⁶. Este dominio es uno de los más conservados, con un porcentaje de aminoácidos conservados del 86% entre seis especies analizadas.

Las mutaciones del rLDL que se han encontrado en pacientes con HF se clasifican en 5 clases: alelos nulos, defectuosos en el transporte, defectuosos en la unión, en la internalización y en el reciclado (fig. 3). Por regla general, cada categoría está asociada con mutaciones localizadas en una región del gen que codifican un dominio particular de la proteína¹².

La heterogeneidad que presentan los pacientes con HF en cuanto a los niveles plasmáticos de cLDL, la incidencia de enfermedad coronaria, y la respuesta al tratamiento con estatinas, se debe en parte a diferencias en cuanto al tipo de mutación¹⁷⁻²².

Se han descrito más de 800 mutaciones diferentes en el gen del rLDL, (<http://www.ucl.ac.uk/fh>; <http://www.umd.necker.fr>). Se han encontrado mutaciones de todo tipo: de cambio de aminoácido o «missense», de codón de parada o «nonsense», de ajuste o «splicing», de cambio de la pauta de lectura o

«frameshift», mutaciones en pauta o «inframe» y deleciones e inserciones que se distribuyen a lo largo de todo el gen (fig. 4).

En poblaciones aisladas por motivos geográficos, religiosos, culturales o por haberse generado por emigración de grupos aislados una o unas pocas mutaciones pueden ser las causantes de la mayoría de las HF en esas poblaciones como por ejemplo, los canadienses franceses, los «afrikaner» de Sudáfrica, los finlandeses, los judíos Ashkenazi o los libaneses cristianos. Sin embargo, en la mayoría de los países donde las poblaciones son genéticamente más heterogéneas, como ocurre en España, existe un amplio número de mutaciones entre los pacientes con HF²³⁻²⁸. En nuestro país, varios grupos han analizado el gen del rLDL en pacientes diagnosticados clínicamente de HF, y hasta la fecha se han identificado más de 160 mutaciones distintas, muchas de las cuales no han sido descritas en otros países²³⁻²⁸.

Diagnóstico genético

Los métodos de diagnóstico basados en el análisis del ácido desoxirribonucleico (DNA) del gen del rLDL por técnicas de Biología Molecular son criterios basados en Negativo/Positivo y por lo tanto alta-

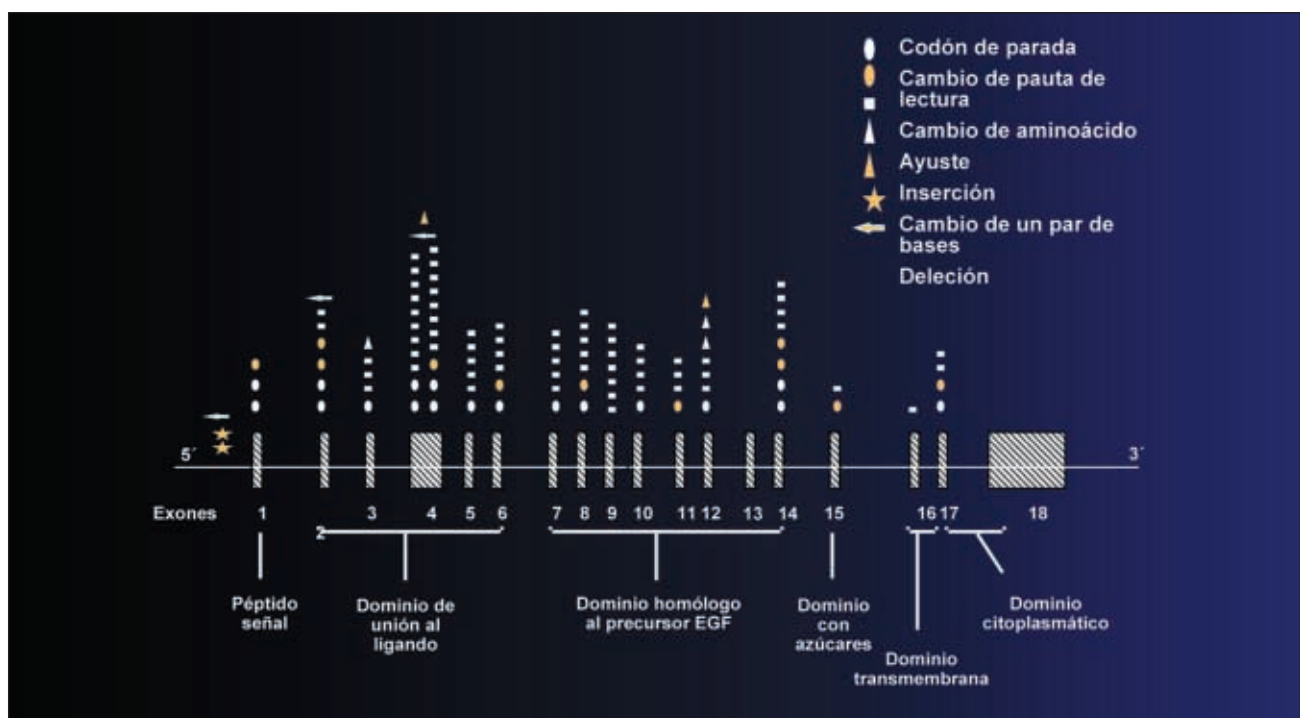


Figura 3.—Localización de mutaciones en el gen del r-LDL.

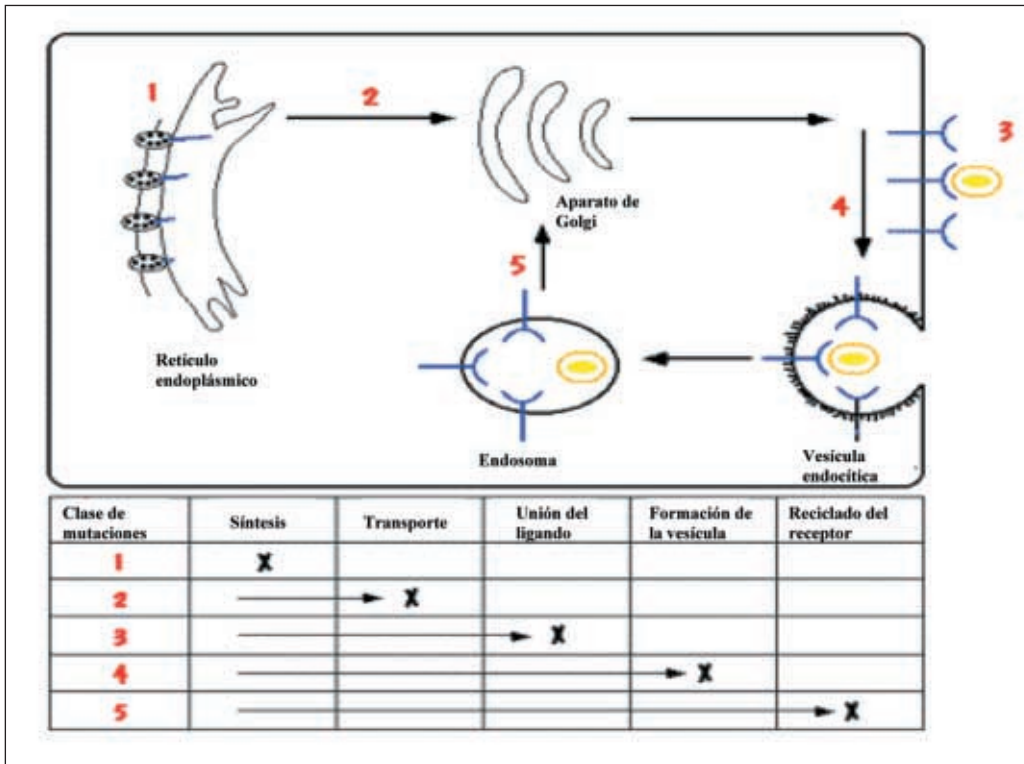


Figura 4.—Clases de mutaciones del r-LDL.

mente específicos. Son los métodos recomendados por la OMS en el programa MedPed (Make Early Diagnosis-Prevent Early Death in MEDical PEDigrees)³¹. Sin embargo, en poblaciones donde existen un gran número de mutaciones en el gen del rLDL causantes de HF, y éstas se encuentran distribuidas a lo largo de todo el gen el diagnóstico genético resulta complejo y laborioso.

El «Panel Internacional para el Manejo de la Hipercolesterolemia Familiar» recomienda hacer el diagnóstico genético en los casos siguientes³²:

- a) Poblaciones donde solo unas pocas mutaciones del rLDL son responsables de la mayoría de casos de HF.
- b) Poblaciones donde se conocen la mayoría de mutaciones causantes de HF y se dispone de herramientas genéticas diagnósticas rápidas.
- c) Personas en las que el diagnóstico clínico no es concluyente y proceden de familias con mutación conocida.

España es un país en el que a pesar de que existe un gran número y heterogeneidad de mutaciones del rLDL, se conocen la mayoría de ellas y se dispone de una plataforma de diagnóstico rápida ba-

sada en un «biochip», por lo que el diagnóstico genético es el recomendable.

Los equipos analíticos y las nuevas tecnologías basados en la miniaturización y ultraminiaturización se basan en la aplicación de los conocimientos de las tecnologías de la microelectrónica e informática en el diseño de matrices «microarrays» o «biochips» de material biológico de una alta densidad de integración³³. La potencia de estos «biochips» permite obtener un gran volumen de información en tiempos muy breves.

La tecnología básica sobre la cual se sustentan estos dispositivos es común y se basa en la hibridación específica de ADN a 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 a estudiar. El análisis para conocer el material que ha hibridado, intensidad de hibridación y localización se realizará detectando radioactividad, color o fluorescencia en dependencia del método de marcaje utilizado.

Este método permite analizar centenares de mutaciones en un solo experimento. Sin embargo, para el diseño de un «biochip» es necesario disponer de la información previa del número y las características de las mutaciones y/o polimorfismos que se quiere

determinar. En España se conoce un gran número de mutaciones responsables de HF y se dispone de un «biochip» comercial, Lipochip^R, que analiza en paralelo todas las mutaciones encontradas y por tanto permite hacer un diagnóstico genético preciso, rápido y de forma sencilla.

Apo B defectuosa familiar (BDF)

La apolipoproteína B (apoB100) es la única proteína de las LDL y por lo tanto la principal proteína implicada en el transporte de colesterol. Esta proteína se sintetiza de forma exclusiva en el hígado, formando parte de las VLDL y LDL. La región comprendida entre los aminoácidos 3.400-3.600 es la responsable de la unión al receptor.

El gen de la apo B se encuentra situado en el cromosoma 2. Contiene 29 exones y tiene una longitud de 43 Kb. Los defectos en el gen de la apo B, que obstaculizan su unión al rLDL producen una hipercolesterolemia de herencia autosómica dominante denominada BDF³⁴.

En la actualidad sólo se han descrito tres mutaciones asociadas a BDF, la más frecuente, sustituye la Arginina de la posición 3.500 por Glutamina (R3.500Q), y se conoce con el sobrenombre de la mutación apo B3.500³⁴. Este cambio de aminoácido reduce la capacidad de unión al receptor hasta un 30%. La mutación apo B3.500 es frecuente en países centroeuropeos y curiosamente, es poco frecuente en el norte y sur de Europa. Se ha calculado que esta mutación tiene una antigüedad de más de 6.000 años se cree que es de origen Celta³⁵. En España es poco frecuente, con una frecuencia de alrededor del 1% de la población de sujetos con hipercolesterolemias autosómicas dominantes^{36,37}. Sin embargo, es una causa frecuente de hipercolesterolemia en la población gallega, probablemente por su origen Celta³⁷.

Sitosterolemia-hipercolesterolemia familiar pseudohomocigota

La sitosterolemia es un trastorno autosómico recesivo muy poco frecuente, que se caracteriza por la hiperabsorción de esteroides vegetales, entre los que se encuentra el sitosterol³⁸. Los pacientes con sitosterolemia también hiperabsorben el colesterol de la dieta y eliminan menos colesterol a través de la bilis, desarrollando los típicos síntomas clínicos de hipercolesterolemia familiar. Recientemente, se han identificado dos genes adyacentes situados en dirección opuesta en el cromosoma 2 que codifican las proteínas ABCG5 y ABCG8 y que están asociados con sitosterolemia³⁹. Estas proteínas pertenecen a la clase de proteínas ABC y forman un complejo de proteínas

que es el responsable de devolver los esteroides absorbidos por las células intestinales a la luz intestinal, así como de llevar a cabo el transporte de esteroides hepáticos al ducto biliar. Se diagnostica en muchos casos como una hipercolesterolemia familiar pseudohomocigota. Por regla general este tipo de pacientes son hiperrespondedores a la restricción del colesterol de la dieta y al tratamiento con resinas.

La pared intestinal presenta una barrera que sólo permite que se absorba un 40% del colesterol ingerido, condicionando que sea muy escasa la absorción de esteroides de origen vegetal tales como el sitosterol, producto que sólo se absorbe en un 5%. Se han identificado mutaciones en ambos genes que están asociadas con sitosterolemia^{39,40}. Estas mutaciones determinan una proteína que tiene menos capacidad para excretar esteroides desde el enterocito hacia la luz intestinal. Como consecuencia de ello se produce un aumento de la absorción de sitosterol, lo que conlleva el desarrollo de sitosterolemia. En esta enfermedad, junto al aumento plasmático de esteroides vegetales, se produce un dramático incremento en la absorción de colesterol, seguida del desarrollo de arteriosclerosis precoz.

Hipercolesterolemias asociadas a mutaciones en PCSK9

Varios estudios han encontrado familias en las cuales el defecto responsable de la hipercolesterolemia no está localizado ni en el gen del rLDL ni en el gen de la apo B-100⁴¹. En un estudio de barrido genómico con familias con hipercolesterolemia autosómica dominante se identificó un nuevo «locus» en el cromosoma 1, región p34.1-p32³. Recientemente este locus ha sido caracterizado como el gen PCSK9, el cual codifica una proteína putativa de la subfamilia de las subtilasas denominada NARC-1-Neural Apoptosis-Regulated Convertase 1⁴². Esta proteína tiene una estructura relacionada con la proteína S1P (Specific 1 Protein), la cual desempeña una papel clave en la homeostasis del colesterol a través del procesamiento de las proteínas de unión al elemento regulado por esteroides (SRBPs)⁴³. Sin embargo, todavía no se conoce ni la frecuencia de mutaciones en este gen causantes de hipercolesterolemia ni el papel que desempeña esta subtilasa en el metabolismo del colesterol.

Hipercolesterolemia asociada a mutaciones en CYP7A1

La síntesis de ácidos biliares desempeña un papel crítico en el mantenimiento de la homeostasis del colesterol. El gen CYP7A1 codifica la enzima coles-

terol 7 α -hidroxilasa; esta proteína, es un miembro hepato-específico de la superfamilia del citocromo P450, que cataliza el paso inicial de la ruta principal del catabolismo del colesterol a través de la biosíntesis de ácidos biliares⁴⁴.

La deficiencia de CYP7A1 disminuye la producción de ácidos biliares y produce un acúmulo de colesterol en el hígado y, por lo tanto, una regulación a la baja del rLDL. En la actualidad se han descrito varios pacientes con mutaciones en el gen CYP7A1 asociadas con hipercolesterolemia y en algún caso en combinación con hiperlipemia mixta⁴⁵. Cuando se ajustan por edad y sexo los individuos heterocigotos para mutaciones en CYP7A1, se observa que éstos presentan cifras intermedias entre los familiares no afectados y los pacientes homocigotos, indicando que los defectos en el gen de CYP7A1 son codominantes. Además, esta hipercolesterolemia puede cursar con litiasis biliar debido a la poca capacidad que tienen estos pacientes de solubilizar el colesterol en forma de micelas de sales biliares.

Hipercolesterolemias autosómicas recesivas (HAR)

Hay determinadas hipercolesterolemias tipo IIa cuyo patrón de herencia es autosómico recesivo. Estas hiperlipidemias presentan una sintomatología (xantomas y enfermedad cardiovascular prematura) y una elevación de cLDL que se asemeja a la de los homocigotos de hipercolesterolemia familiar. Los familiares que son heterocigotos obligados presentan por regla general niveles normales de cLDL. El defecto molecular responsable de HAR ha sido identificado recientemente y se trata de un defecto en una proteína citosólica que contiene un dominio de unión a fosfotirosina y denominada ARH⁴⁶. La función de esta proteína no se conoce pero parece que está implicada en la incorporación del receptor en las vesículas recubiertas de clatrina durante el proceso de endocitosis.

El gen ARH se encuentra situado en el cromosoma 1, región p35, y se han identificado varias mutaciones en este gen asociadas a este tipo de hipercolesterolemia, pero no se conoce si existe alguna predisposición genética a desarrollar hipercolesterolemia en los sujetos portadores de un sólo alelo defectuoso en este gen. Hasta la fecha se han descrito un total de 49 familias no relacionadas con HAR la mayoría de las cuales proceden de la isla de Cerdeña⁴⁷.

Hipercolestecolemia poligénica

Es la hipercolesterolemia primaria más frecuente. Entre un 10-20% de los pacientes tienen anteceden-

tes familiares de hipercolesterolemia aunque la herencia es compleja. No se conoce el tipo ni el número de genes que pueden estar implicados en la expresión de esta hipercolesterolemia. Estos pacientes suelen responder bien al tratamiento dietético hipolipemiante.

HIPERLIPIDEMIAS MIXTAS

Las hiperlipidemias mixtas son aquellas en las cuales se produce un aumento de colesterol y triglicéridos. Entre ellas, las que tienen un elevado componente genético son la hiperlipemia familiar combinada y la hiperlipoproteinemia tipo III.

Hiperlipemia familiar combinada (HFC)

La HFC tiene un patrón de herencia autosómica dominante, aunque es compleja. La mayoría de los estudios muestran una herencia multigénica con efecto de «loci» mayores para los principales componentes del fenotipo: triglicéridos y apo B. El gen o genes responsables de este efecto mayor no son conocidos, pero muy posiblemente se trata de una enfermedad con importante heterogeneidad etiológica genética, es decir, que mutaciones en diferentes genes pueden dar lugar a un mismo fenotipo, en este caso HFC.

Un estudio realizado en familias de Finlandia afectadas de HFC demostró que un «locus» en el cromosoma 1, muy próximo al gen de apo A-II, está ligado a la HFC⁵¹. Este gen estaría en una zona homóloga al gen Hylip1 del ratón. Mutaciones en este gen producen en el ratón, un cuadro muy semejante a la HFC humana. Estos hallazgos están en consonancia con estudios realizados previamente donde se demostró la asociación significativa de diferentes variantes genéticas en el gen de apo A-II con fenotipos asociados a la HFC en sujetos con enfermedad coronaria prematura.

Junto al efecto del locus mayor, intervienen otros genes modificadores o moduladores, factores no modificables como la edad o el sexo, y por último una importante influencia ambiental (dieta, sobrepeso, etcétera); condicionando un fenotipo final muy variable.

El mecanismo patogénico predominante en la HFC es un aumento en la producción de partículas VLDL por el hígado⁵⁰. Este defecto se vería acompañado de alteraciones en el catabolismo de partículas ricas en triglicéridos tanto de origen endógeno (VLDL e IDL), como exógeno (remanentes de quilomicrones).

El aumento en la síntesis de TG por parte del hepatocito es el factor determinante de la sobreproducción de VLDL en la HFC. La síntesis aumentada de apo B, principal apolipoproteína de las VLDL, y de ésteres de colesterol parece un fenómeno secundario

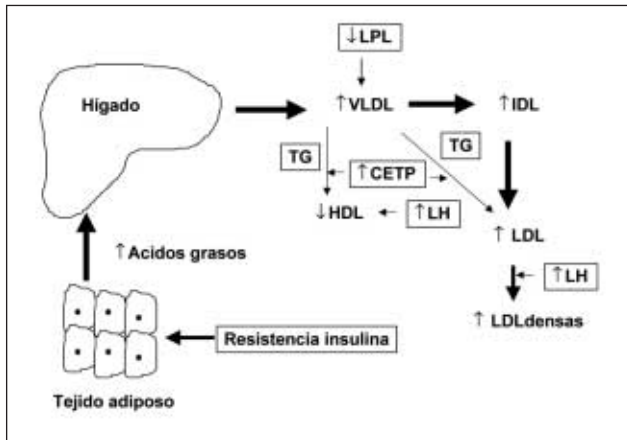


Figura 5.—Patogenia de la hiperlipemia familiar combinada.

consecuencia de la producción aumentada de TG. Como la disponibilidad hepática de ácidos grasos libres (AGL) es a su vez lo que principalmente determina la síntesis de TG, se cree que es uno de los mecanismos patogénicos, posiblemente el principal, de la dislipemia en la HFC, y sería consecuencia de una concentración elevada de AGL (fig. 5).

El aumento de partículas VLDL condiciona un aumento de su transformación a LDL. La sobreproducción de triglicéridos por parte del hígado lleva a una acumulación de los mismos en las VLDL y a un mayor intercambio desde las VLDL hasta las HDL y LDL por la acción de la proteína transferidora de ésteres de colesterol (CETP). Este enriquecimiento en triglicéridos favorece su catabolismo por la acción de la lipasa hepática (LH), lo que causa descensos en la concentración de HDL y la aparición de LDL densas y pequeñas con capacidad aterogénica^{52,53}.

Hasta el momento, no existe una prueba diagnóstica de certeza para la HFC, ni tampoco unos criterios diagnósticos universalmente aceptados. Como se verá en el capítulo siguiente, en España se utilizan unos criterios que incluyen parámetros clínicos y bioquímicos.

Hiperlipoproteinemia tipo III (Disbetalipoproteinemia)

La Hiperlipoproteinemia tipo III (HLP tipo III) es un trastorno del metabolismo lipídico de origen genético que se presenta en la clínica como una hiperlipemia mixta. Las elevadas concentraciones plasmáticas de CT y TG se deben a la presencia de un aumento de lipoproteínas remanentes que proceden de los quilomicrones de origen intestinal y del catabolismo periférico de las VLDL de origen hepático. Debido al patrón electroforético típico de estas par-

tículas, se le ha dado el sobrenombre de «enfermedad de la beta ancha» y más frecuentemente de «disbetalipoproteinemia». Sin embargo, en la actualidad se distinguen dos conceptos diferentes:

1. Disbetalipoproteinemia: aumento de partículas beta-VLDL plasmáticas pero sin hiperlipidemia, es decir, con concentraciones totales de CT y TG normales.
2. HLP tipo III: hiperlipoproteinemia secundaria a disbetalipoproteinemia⁵⁴.

Las partículas remanentes adquieren una mayor proporción de apo E en su superficie gracias a la apo E secretada por los hepatocitos y son captadas e internalizadas por estas células por cuatro mecanismos diferentes (fig. 6) que son: el receptor rLDL, el receptor LRP (proteína relacionada con el rLDL), por los heparánulfato proteoglicanos (HSPG) a través de un mecanismo lento, y por la interacción de forma conjunta de los remanentes con el complejo LRP-HSPG. En todos estos mecanismos, la apo E sirve como ligando, por lo que variaciones en el gen de la apo E que afecten a la proteína pueden afectar tanto a la unión de las partículas remanentes a los receptores como a su interacción con los HSPG⁵⁵.

La apolipoproteína E es polimórfica y presenta tres alelos frecuentes en la población. El alelo mayor es apo E3 mientras que el alelo E2 es la alteración más frecuente asociada a hiperlipoproteinemia tipo III⁵⁶. La apo E presenta el dominio de unión al rLDL entre los aminoácidos 136-150. La mayor parte de las mutaciones del gen de apo E localizadas en este dominio van a producir una forma dominante de HLP tipo III⁵⁵.

La apo E2 conserva entre un 50%-80% de su capacidad de interaccionar con los HSPG⁵⁵. Esta casi normal capacidad de unión de apo E2 a los HSPG explica la presentación recesiva de la HLP tipo III en sujetos con apo E2. Sin embargo, la presencia de un solo alelo E2 no es suficiente para que se produzca una acumulación de partículas remanentes en plasma, siendo necesario la presencia de los dos alelos para que se exprese la hiperlipidemia.

En la mayor parte de los casos, la HLP tipo III se presenta de forma esporádica, y excepcionalmente puede presentarse con herencia dominante asociada a variantes raras de apo E una de las cuales, la apo E2 Arg136Ser, es frecuente en nuestro país^{57,58}. En el caso de la HLP tipo III asociada a variantes raras de apo E la penetrancia de la dislipemia depende en gran medida del tipo de mutación, pudiéndose encontrar variantes con una penetrancia total o parcial.

Nuestro grupo ha estudiado a un grupo numeroso de sujetos con HLP tipo III y ha encontrado en nues-

tra población variantes genéticas de apo E asociadas de forma dominante con esta hiperlipemia⁶⁰.

Factores que aumentan la producción de VLDL, como la hiperlipemia familiar combinada, dietas ricas en grasa saturada y/o colesterol, la diabetes mellitus o la obesidad van a ser claves para que determinados sujetos expresen la dislipemia. Del mismo modo, aquellos factores que disminuyen el número o afinidad de receptores hepáticos van a empeorar la HLP, entre ellos, la edad, el hipotiroidismo y la menopausia.

En la actualidad, la presencia de una hiperlipemia mixta en presencia de un genotipo de apo E compatible con disbetalipoproteinemia (E2/E2 o variantes de apo E con herencia dominante) es suficiente para hacer el diagnóstico de HLP tipo III. Esto simplifica el diagnóstico, ya que la ultracentrifugación es un método caro, laborioso y no exento de errores. Por tanto, la observación de un genotipo E2/E2, o bien la presencia de una variante rara de apo E asociados a esta hiperlipidemia, confirma el diagnóstico de HLP tipo III.

HIPERQUILOMICRONEMIAS PRIMARIAS

Se han identificado dos mecanismos responsables de esta hiperlipemia; a) Deficiencia de lipoprotein lipasa (LpL), y b) Deficiencia de apolipoproteína C-II (apo C-II)⁶¹. En ambos casos la transmisión es autosómica recesiva y se caracterizan por un aumento masivo de quilomicrones y triglicéridos en el plasma.

Déficit de Lipoprotein lipasa

Se calcula que la frecuencia de sujetos portadores de un alelo de LpL defectuoso (heterocigotos) es de 1/500 en la población general. Sin embargo, al ser su herencia autosómica recesiva la enfermedad es muy rara.

La LpL hidroliza los TG de los quilomicrones y de las VLDL, desempeñando un papel fundamental en la regulación de las lipoproteínas del plasma. La LpL se encuentra unida a la superficie vascular y endotelio capilar de los tejidos extrahepáticos. El gen de la enzima se encuentra situado en el brazo corto del cromosoma 8 y consta de 10 exones. Se han descrito más de 50 mutaciones distintas en este gen que cursan con hiperlipoproteinemia tipo I⁶².

El aspecto de la sangre de sujetos con déficit de LpL es de salsa de tomate, y el suero tiene un aspecto lechoso que al dejar reposar a 4°C presenta un acúmulo de quilomicrones en el sobrenadante. Al hacer una determinación de lípidos, la cifra de triglicéridos se encuentra muy elevada, generalmente sobre 1.000-5.000 mg/dl.

El diagnóstico definitivo de un déficit de LpL se realiza determinando la actividad lipolítica del suero pot-heparina, resultando indetectable o muy disminuida.

Déficit familiar de apo C-II

Se trata de una entidad menos frecuente que el déficit de LpL, pero que clínicamente y bioquímica-

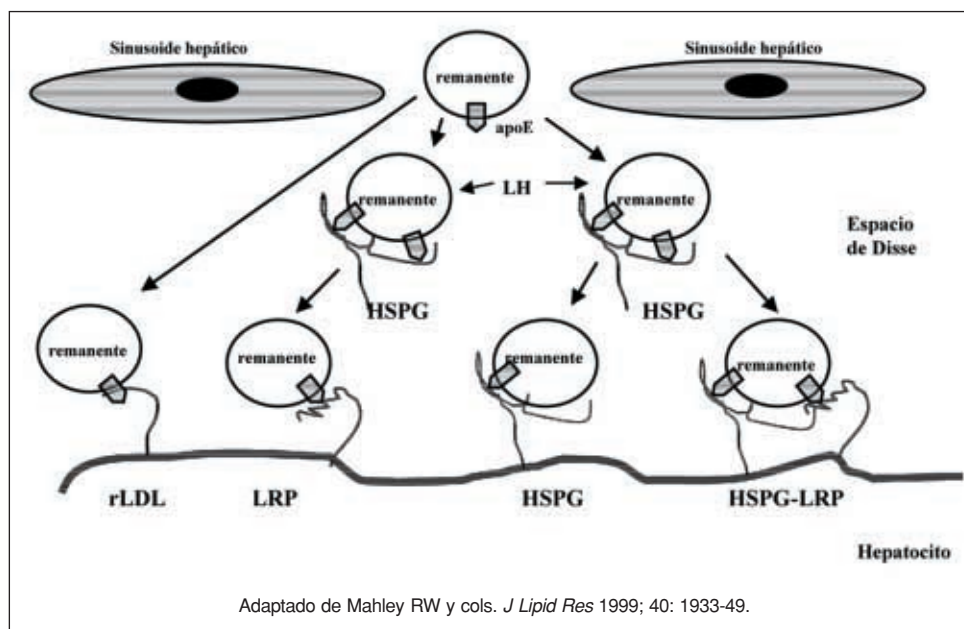


Figura 6.—Metabolismo de partículas remanentes.

mente es muy similar. El defecto radica en la ausencia o incapacidad del cofactor de la LpL -la apo C-II-, siendo en estos casos la actividad de la LpL normal al añadir otro suero que contenga apo C-II⁶¹.

El gen de la Apo C-II se encuentra situado en el cromosoma 19 y consta de 4 exones y 3 intrones. En la actualidad se han identificado una decena de defectos genéticos que dan lugar a un déficit de Apo C-II^{61,63} y que cursan con hiperquilomicronemia, estas mutaciones se han encontrado tanto en los exones como en los intrones.

El diagnóstico diferencial con respecto al déficit de LpL se establece al medir la actividad postheparínica de LpL que se normaliza al añadir un suero que aporta apo C-II. El diagnóstico definitivo es el diagnóstico genético identificando las mutaciones causales en el gen la apo C-II.

BIBLIOGRAFÍA

- Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS: Familial hypercholesterolemia. En: The metabolic and molecular basis of inherited disease. Editores: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS y Valle D. McGraw-Hill, Nueva York. Vol. II, Chapter: 2001; 120: 2863-2913.
- Goldstein JL, Brown MS: The cholesterol quartet. *Science* 2001; 292: 1310-1312.
- Varret M, Rabes JP, Saint-Jore B y cols.: A third major locus for autosomal dominant hypercholesterolemia maps to 1p34.1-p32. *Am J Hum Genet* 1999; 64: 1378-1387.
- Ciccarese M, Pacifico A, Tonolo G y cols.: A new locus for autosomal recessive hypercholesterolemia maps to human chromosome 15q25-q26. *Am J Hum Genet* 2000; 66: 453-460.
- Civeira F, Cenarro A: Relación entre fenotipo y genotipo en la hipercolesterolemia familiar monogénica. *Clin Invest Arteriosclerosis* 1997; 9: 23-34.
- Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group: Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. *BMJ* 1991; 303: 893-896.
- Yamamoto T, Davis CG, Brown MS, Schneider WJ, Casey ML, Goldstein JL, Russell DW: The human LDL receptor: a cysteine-rich protein with multiple Alu sequences in its mRNA. *Cell* 1984; 39: 27-38.
- Südhof TC, Goldstein JL, Brown MS, Russell DW: The LDL receptor gene: a mosaic of exons shared with different proteins. *Science* 1985; 228: 815-822.
- Südhof TC, Van der Westhuyzen DR, Goldstein JL, Brown MS, Russell DW: Three direct repeats and a TATA-like sequence are required for regulated expression of the human low density lipoprotein receptor gene. *J Biol Chem* 1987; 262: 10773-10779.
- Dawson PA, Hoffrman SL, Van der Westhuyzen DR, Südhof TC, Brown MS and Goldstein JL: Sterol dependent repression of low density lipoprotein receptor promoter mediated by 16 base pair sequence adjacent site for transcription factor Sp1. *J Biol Chem* 1988; 263: 3372-3379.
- Smith JR, Osborne TF, Goldstein JL, Brown MS: Identification of nucleotides responsible for enhancer activity of sterol regulatory element in low density lipoprotein receptor gene. *J Biol Chem* 1990; 265: 2306-2310.
- Hobbs HH, Brown MS, Goldstein JL: Molecular genetics of the LDL receptor gene in familial hypercholesterolemia. *Hum Mutat* 1992; 1: 445-466.
- Koivisto UM, Palvimäki JJ, Janne OA, Kontula K: A single base substitution in the proximal Sp1 site of the human low density lipoprotein receptor promoter as cause of heterozygous familial hypercholesterolemia. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1994; 91: 10526-10530.
- Mozas P, Galetto R, Albajar M, Ros E, Pocioli M, Rodríguez-Rey JC: A mutation (-49 C > T) in the promoter of the low density lipoprotein receptor gene associated with familial hypercholesterolemia. *J Lipid Res* 2002; 43: 13-8.
- Jeon H, Meng W, Takagi J, Eck MJ, Springer TA, Blacklow SC: Implications for familial hypercholesterolemia from the structure YWTD-EGF domain pair. *Nature Struct Biol* 2001; 8: 499-5049.
- Yokode M, Pathak RK, Hammer RE, Brown MS, Goldstein JL, Anderson RG: Cytoplasmic sequence required for basolateral targeting of LDL receptor in livers of transgenic mice. *J Cell Biol* 1992; 117: 39-46.
- Sun XM, Patel DD, Webb JC, Knight BL, Fan LM, Cai HJ, Southar AK: Familial hypercholesterolemia in China. Identification of mutations in the LDL-receptor gene that result in a receptor-negative phenotype. *Arterioscler Thromb Vas Biol* 1994; 14: 85-94.
- Kotze MJ, De Villiers WJS, Steyn K, Kriek JA, Marais AD, Langenhoven E y cols.: Phenotypic variation among familial hypercholesterolemic heterozygous for either one of two Afrikaner founder LDL receptor mutations. *Arterioscler Thromb* 1993; 13: 1460-1468.
- Gudnason V, Day IN, Humphries: Effect on plasma lipid levels of different classes of mutations in the low density lipoprotein receptor gene in patients with familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vas Biol* 1994; 14: 1717-1722.
- Leitersdorf E, Eisenberg S, Eliav O, Friedlander Y, Berkman N, Dann EJ, Landsberger D, Sehayek E, Meiner V, Wurm M: Genetic determinants of responsiveness to the HMG-CoA reductase inhibitor fluvastatin in patients with molecularly defined heterozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation* 1993; 87: 35-44.
- Jeenah M, September W, Graadt van Roggen F, De Villiers W, Seftel H, Marais D: Influence of specific mutations at the LDL-receptor gene locus on the response to simvastatin therapy in Afrikaner patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 1993; 98: 51-8.
- Sijbrands EJ, Lombardi MP, Westendorp RG, Leuven JA, Meinders AE, Van der Laarse A, Frants RR, Havekes LM, Smelt AH: Similar response to simvastatin in patients heterozygous for familial hypercholesterolemia with mRNA negative and mRNA positive mutations. *Atherosclerosis* 1998; 136: 247-54.
- Cenarro A, Civeira F, Casao E y cols.: Detección y caracterización de mutaciones en el gen del receptor de LDL en sujetos con hipercolesterolemia familiar por la técnica de SSCP. *Clin Invest Arteriosclerosis* 1995; 7: 135-143.
- Cenarro A, Jensen HK, Civeira F y cols.: Two novel mutations in the LDL receptor gene: common causes of familial hypercholesterolemia in a Spanish population. *Clin Genet* 1996; 49: 180-185.
- Cenarro A, Jensen HK, Casao E y cols.: Identification of a novel mutation in exon 13 of the LDL receptor gene causing familial hypercholesterolemia in two Spanish families. *Biochim Biophys Acta* 1996; 1316: 1-4.
- Cenarro A, Jensen HK, Casao E y cols.: Identification of recurrent and novel mutations in the LDL receptor gene in Spanish patients with familial hypercholesterolemia. *Hum Mutat* 1998; 11: 413.
- Mozas P, Cenarro A, Civeira F y cols.: Mutation analysis in 36 unrelated Spanish subjects with familial Hypercholesterolemia: Identification of 3 novel mutations in the LDL receptor gene. *Hum Mutat* 2000; 15: 483-484.

28. Chaves FJ, Real JT, García García AB y cols.: Genetic diagnosis of familial hypercholesterolemia in a South European outbreed population. Influence of low density lipoprotein (LDL) receptor gene mutations on treatment response to simvastatin in total. LDL, and high-density lipoprotein cholesterol. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4926-4932.
29. Koivisto PVI, Koivisto UM, Miettinen TA y cols.: Diagnosis of heterozygous familial hypercholesterolemia. DNA analysis complements clinical examination and analysis of serum lipid levels. *Arterioscler Thromb* 1992; 12: 584-592.
30. Umans-Eckenhausen MAW, Defesche JC, Sijbrands EJJ y cols.: Review of first 5 years of screening for familial hypercholesterolemia in Netherlands. *Lancet* 2001; 357: 165-168.
31. WHO. Human Genetics Program. Familial Hypercholesterolemia, a global perspective. Ginebra: WHO 1999.
32. International Panel of Management of Familial Hipercolesterolemia. Guidelines for the Management of heterozygous Familial Hipercolesterolemia. *Atherosclerosis* (en prensa).
33. Marshall A, Hodgson J: DNA chip: an array of possibilities. *Nat Biotech* 1998; 16: 27-31.
34. Soria LF, Ludwig EH, Clarke HR y cols.: Association between a specific apoprotein B mutation and familial defective apo B-100. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 587-591.
35. Miserez A, Muller PY: Familial defective apolipoprotein B-100: a mutation emerged in the Mesolithic ancestor of Celtic peoples? *Atherosclerosis* 2000; 148: 433-436.
36. Real JT, Chaves JF, Ascaso JF y cols.: Familial defective apo B-100 in subjects clinically diagnosed primary hypercholesterolemia: identification of a first family with this disorder in Spain. *Med Clin (Barc)* 1999; 113: 15-17.
37. Castillo S, Tejedor D, Mozas P y cols.: The apolipoprotein B R3.500Q gene mutation in Spanish subjects with a clinical diagnosis of familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2002; 165: 127-135.
38. Bjorkhem K, Boberg KM: Inborn errors in bile acid biosynthesis and storage of sterols others than cholesterol. En: *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. Editores: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. (McGraw-Hill, Nueva York, 7ed, 1995); 2073-2099.
39. Berge KE, Tian H, Graf GA y cols.: Accumulation of dietary cholesterol in sitosterolemia caused by mutations in adjacent ABC transporters. *Science* 2000; 290: 1771-1775.
40. Lu K, Lee MH, Hazzard S y cols.: Two genes that map to the STSL locus cause sitosterolemia: genomic structure and spectrum of mutations involving sterolin-1 and sterolin-2 encoded by ABCG5 and ABCG8, respectively. *Am J Hum Genet* 2001; 69: 278-290.
41. Rader DJ, Cohen J, Hobbs HH: Monogenic hypercholesterolemia: new insights in pathogenesis and treatment. *J Clin Invest* 2003; 111: 1995-1803.
42. Adifadel M, Varret M, Rabés JP y cols.: Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hipercolesterolemia. *Nat Genet* 2003; 34: 154.
43. Brown MS, Goldstein J L: A proteolytic pathway that controls the cholesterol content of membranes, cells and blood. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 11041-11048.
44. Beigneux A, Hofmann AF, Young SG: Human CYP7A1 deficiency. Progress and enigmas. *J Clin Invest* 2002; 11: 29-31.
45. Pullinger CR, Eng C, Salen G y cols.: Human cholesterol 7- α -hydroxylase (CYP7A1) deficiency has a hypercholesterolemic phenotype. *J Clin Invest* 2002; 110: 109-117.
46. García CK, Wilund K, Arca M y cols.: Autosomal recessive hypercholesterolemia caused by mutations in a putative LDL receptor adaptor protein. *Science* 2001; 292: 1394-1398.
47. Southar AK, Naoumova RP, Traub LM: Genetics, Clinical phenotype, and molecular cell biology of autosomal recessive hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 1963-1970.
48. Genest JJ Jr, Martin-Munley SS, McNamara JR y cols.: Familial lipoprotein disorders in patients with premature coronary artery disease. *Circulation* 1992; 85: 2025-2033.
49. Goldstein JL, Schrott HG, Hazzard WR, Bierman EL, Motulsky AG, Campbell ED, Levinski MJ: Hyperlipidemia in coronary heart disease. Genetic analysis of lipid levels in 176 families and delineation of a new inherited disorder, combined hyperlipidemia. *J Clin Invest* 1973; 52: 1544-1568.
50. Bredie SJH, Demacker PNM, Stalenhoef AFH: Metabolic and genetic aspects of familial combined hyperlipidaemia with emphasis on low-density lipoprotein heterogeneity. *Eur J Clin Invest* 1997; 27: 802-811.
51. Pajukanta P, Terwilliger JD, Perola M, Hiekkalinna T, Nuotio I, Ellonen P, Parkkonen M, Hartiala J, Ylitalo K, Pihlajamaki J, Porkka K, Laakso M, Viikari J, Ehnholm C, Taskinen MR, Peltonen L: Genome wide scan for familial combined hyperlipidemia genes in finnish families, suggesting multiple susceptibility loci influencing triglyceride, cholesterol, and apolipoprotein B levels. *Am J Hum Genet* 1999; 64: 1453-63.
52. Porkka KVK, Nuotio Y, Pajukanta P y cols.: Phenotype expression in familial combined hyperlipidemia. *Atherosclerosis* 1997; 133: 245-253.
53. McNeely MJ, Edwards KL, Marcovina SM, Brunzell JD, Motulsky AG, Austin MA: Lipoprotein and apolipoprotein abnormalities in familial combined hyperlipidemia: a 20-year prospective study. *Atherosclerosis* 2001; 159: 471-81.
54. Mahley RW, Rall SC: Type III hyperlipoproteinemia (dysbetalipoproteinemia): The role of apolipoprotein E in normal and abnormal lipoprotein metabolism. En: *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Diseases*. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. 7.^a Edición. Nueva York: McGraw-Hill 1995: 1953-1980.
55. Mahley RW, Huang Y, Rall SC: Pathogenesis of type III hyperlipoproteinemia (dysbetalipoproteinemia): questions, quandaries, and paradoxes. *J Lipid Res* 1999; 40: 1933-1949.
56. Utermann G, Hees M, Steinmetz A: Polymorphism of apolipoprotein E and occurrence of dysbetalipoproteinaemia in man. *Nature* 1977; 269: 604-607.
57. Pocovi M, Cenarro A, Civeira F, Myers RH, Casao E, Esteban M, Ordovas JM: Incomplete dominance of type III hyperlipoproteinemia is associated with the rare apolipoprotein E2 (Arg136Ser) variant in multigenerational pedigree studies. *Atherosclerosis* 1996; 122: 33-46.
58. García Otín AL, Cenarro A, Civeira F, Gañán A, Recalde D, Puzo J, Ros E, Pocovi M: Apolipoproteína E Arg136Ser: Una variante de apolipoproteína E asociada a hiperlipoproteinemia tipo III con herencia autosómica dominante incompleta. *Clin Invest Arteriosclerosis* 2001; 13: 9-18.
59. Dörmeyer J, Lohrmann J, Feusner G: Prevalence and association of atherosclerosis at three different arterial sites in patients with type III hyperlipoproteinemia. *Atherosclerosis* 1996; 119: 89-98.
60. Civeira F, Pocovi M, Cenarro A y cols.: Apo E variants in patients with type III hyperlipoproteinemia. *Atherosclerosis* 1996; 127: 273-282.
61. Brunzell J D: Familial lipoprotein lipase deficiency and other causes of the chylomicronemia syndrome. En: *The Metabolic Basis of Inherited Disease* Edit. Scriver CL, Beaudet A, Sly W. y Valle D. Six edition. McGraw-Hill, Nueva York, 1989; 1165-1180.
62. Yuanhong MA, Henderson HE, Ven Murthy MR y cols.: A mutation in the human lipoprotein lipase gene as most common cause of familial chylomicronemia in Frech Canadians. *N Engl J Med* 1991; 324: 1761-1766.
63. Reina M, Brunzell JD, Deeb SS: Molecular basis of familial chylomicronemia: mutations in the lipoprotein lipase and apolipoprotein C-II genes. *J Lipid Res* 1992; 33: 1823-1832.

Clínica y diagnóstico de las hiperlipemias familiares

R. Alonso y P. Mata

Unidad de Lípidos. Medicina Interna. Fundación Jiménez Díaz. Madrid.

Las Hiperlipemias familiares constituyen un importante problema de salud pública. Se estima que al menos un 5% de la población general presenta un trastorno heredado del metabolismo de las lipoproteínas. Se caracterizan por aumento en las concentraciones plasmáticas de colesterol y/o triglicéridos y de las distintas fracciones lipoproteicas que los transportan, una marcada agregación familiar, un mayor riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular prematura (ECVP) de causa aterosclerótica y la presencia de depósitos variables de colesterol en tejidos extravasculares como piel, tendones e hígado. Hay que destacar que si bien la enfermedad cardiovascular (ECV) prematura, especialmente la coronaria, es la manifestación clínica más grave de las formas hereditarias de hipercolesterolemia, no todas las hiperlipemias familiares presentan un mayor riesgo cardiovascular. En la hiperquilomicronemia familiar y en la hipertrigliceridemia familiar, el riesgo es prácticamente igual que al de la población general. Sin embargo, y especialmente en la hiperquilomicronemia, el riesgo mayor es el de pancreatitis aguda no litiasica. Como se verá a continuación, el riesgo de ECV es mayor que en la población general especialmente en la hipercolesterolemia familiar heterocigota (HF) y en la hiperlipemia familiar combinada (HFC), y en aquellos casos que cursan con colesterol HDL bajo.

La expresión fenotípica de las Hiperlipemias Familiares es variable. Se distinguen: 1) aquellas que cursan con hipercolesterolemia pura (fenotipo IIa, elevación en el colesterol LDL (cLDL) con el resto de parámetros lipídicos normales) como la HF, la Apo B100 defectuosa familiar (BDF), y la hipercolesterolemia poligénica (HP); 2) aquellas que se presentan como hiperlipemias mixtas o combinadas, con elevación de colesterol total y de triglicéridos dando fenotipos IIb o III, como la Hiperlipemia Familiar Combinada (HFC) y la Hiperlipoproteinemia tipo III o Disbetalipoproteinemia Familiar (HL-III), y 3) hipertrigliceridemia pura (fenotipo I, IV o V, dependiendo de la presencia de quilomicrones o no). La mayoría, con excepción de la HL-III y algunas formas de hipertrigliceridemia, se transmiten de forma autosómica dominante (tabla I).

En el presente capítulo vamos a revisar los aspectos clínicos y de diagnóstico más relevantes de las hiperlipemias hereditarias.

HIPERCOLESTEROLESTEROLEMIA FAMILIAR Y APO B-100 DEFECTUOSA FAMILIAR

La Hipercolesterolemia familiar (HF) fue descrita por primera vez por Fagge en 1873. Sin embargo, transcurrieron 50 años hasta que se relacionó con una elevada incidencia de enfermedad ateroscleró-

Tabla I Causas Primarias de Hipercolesterolemia

	HF	HFC	DFB	HP
Prevalencia (%)	0,2	1-2	0,1	3-4
Herencia	AD	AD	AD	PG
Lioproteína	↑ LDL	↑ LDL, VLDL	↑ LDL	↑ LDL
Colesterol (mg/dl)	300-600	260-350	290-400	280-320
Xantomas	SÍ	NO	SÍ	NO
Cardiopatía (edad)	30-55	45-55	40-55	> 60
Historia Familiar HC (%)	50	50	50	10-20
Asociación HTA, DM	NO	SÍ	NO	NO

HF: Hipercolesterolemia familiar heterocigota; HFC: Hiperlipemia familiar combinada; DFB: Apo B 100 defectuosa familiar; HP: hipercolesterolemia poligénica; AD: autosómico dominante; PG: poligénica.

tica prematura. Como se ha descrito en el capítulo anterior, está causada por mutaciones en el gen del receptor de las lipoproteínas de baja densidad (r-LDL), lo que produce una reducción importante en el número de receptores funcionalmente activos a nivel hepático, y por tanto una elevación del cLDL de al menos dos veces el valor normal. Se transmite de forma autosómica dominante con penetrancia completa¹. La importancia del diagnóstico precoz de la HF radica precisamente en la elevada incidencia de enfermedad coronaria en edades tempranas de la vida tanto en varones como en mujeres. En este sentido, si los pacientes no reciben tratamiento farmacológico, aproximadamente el 75% de los varones con HFh, presentará un episodio coronario antes de los 60 años de edad^{2,3}. Por otra parte, La HF se asocia con una disminución en la esperanza de vida^{2,4}, siendo la principal causa de mortalidad la enfermedad cardiovascular^{5,6}, existiendo cierta diferencia entre mujeres y varones.

Se reconocen 2 variantes de la enfermedad: una heterocigota (HFh, se hereda un alelo defectuoso y el otro es normal), con una incidencia de al menos 1 por cada 400-500 personas en la población general en la mayoría de los países occidentales, y otra homocigota (HFho, se heredan ambos alelos defectuosos), que es muy rara y tiene una prevalencia estimada de un caso por millón de habitantes.

Hipercolesterolemia Familiar Homocigota

Se caracteriza por presentar desde el nacimiento, concentraciones extremadamente elevadas de colesterol total y cLDL, pudiendo alcanzar los 1.000 y 900 mg/dl, respectivamente. El depósito de colesterol en los tendones y en la piel conocidos como xantomas (xantomas tendinosos, cutáneos y tuberosos), y el arco corneal pueden presentarse en la primera década de la vida. Los niveles de colesterol se correlacionan inversamente con la severidad del defecto del receptor, que depende a su vez de la mutación o defecto genético⁷. Sin embargo, existe una gran variabilidad en los homocigotos referente a la severidad en la expresión de la enfermedad, magnitud de la hipercolesterolemia, edad de aparición de los xantomas y magnitud de la estenosis aórtica¹.

El compromiso aterosclerótico en la HFho puede aparecer en la primera década de la vida. Es característico el compromiso de la raíz aórtica, produciendo estenosis de la válvula, acompañado de síntomas como la angina, la disnea y el síncope con el ejercicio^{8,9}. Se recomienda que la raíz aórtica y el ostium coronario sean evaluados mediante ecocardiografía de forma regular en los niños afectados. La muerte súbita y el IAM antes de los 30 años de edad, eran la

regla hasta 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^{1,10}. El sexo femenino no protege de las complicaciones cardiovasculares en los pacientes homocigotos, a pesar de tener niveles de colesterol HDL más elevados. La enfermedad arteriosclerótica también puede afectar las carótidas y los miembros inferiores, pero rara vez ocasiona enfermedad cerebrovascular o claudicación intermitente.

Se ha descrito la aparición de una poliartritis migratoria no deformante, que compromete grandes articulaciones, similar a la reumática, sin evidencias de enfermedad estreptocócica previa. Esta artropatía es muy rara en la forma heterocigota en la que en cambio, no es infrecuente que presenten tendinitis aquilea¹.

Hipercolesterolemia Familiar Heterocigota

Gracias a la búsqueda selectiva en familias conocidas de padecer de HF, este trastorno se puede detectar precozmente. Sin embargo, la mayoría de las veces, permanece desconocida hasta que debuta con un IAM. Al menos el 50% de los miembros de una familia están afectados de hipercolesterolemia (fig. 1). Además de la hipercolesterolemia, cuyos valores están de 2 a 4 veces por encima del valor normal, existen una serie de síntomas y signos visibles en la exploración que hay que buscar para apoyar el diagnóstico mientras no se disponga del estudio genético.

Aumento en la concentración plasmática de c-LDL

Es la manifestación más temprana de la HF. Está presente desde el nacimiento y permanece como el único hallazgo clínico hasta la primera década de vida. En distintas series, la concentración media de colesterol es alrededor de 350 mg/dl. A pesar de una relativa homogeneidad en las concentraciones lipídicas de los grupos con HF, existe una importante variabilidad en la concentración de cLDL de unos sujetos a otros, pudiendo haber solapamiento con personas afectas de otros tipos de hipercolesterolemia, e incluso presentar variaciones dentro de la misma familia. Diferentes factores se han relacionado con esta variabilidad: a) *La causa de la HF*. En este sentido, los sujetos con HF dependiente de mutaciones en el gen del receptor LDL tienen concentraciones de cLDL ligeramente superiores a las de aquellos sujetos con BDF y también mayor enfermedad cardiovascular^{11,12}. b) *El tipo de mutación den-*

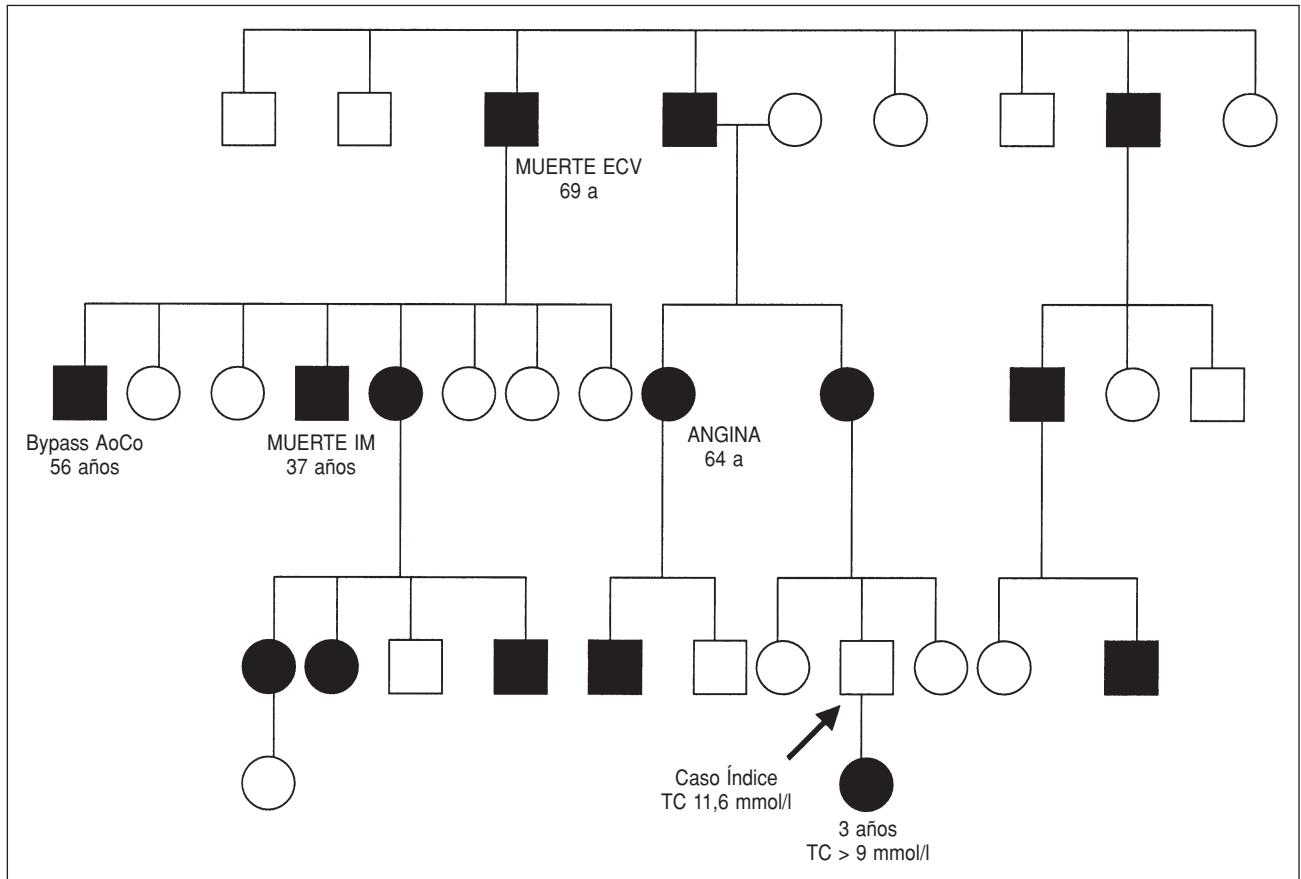


Figura 1.—Árbol familiar en la Hipercolesterolemia Familiar heterocigota con mutación en el gen del r-LDL (313 + 1G/A). Cedido por P. Mata y R. Alonso.

tro de un determinado locus y el grado de actividad residual de la proteína también explican parte de las diferencias clínicas entre los sujetos. En este sentido, aquellas mutaciones de tipo alelo nulo, donde no se produce ninguna proteína identificable, se acompañan de fenotipos lipídicos más severos que aquellos causados por alelos defectuosos^{13,14}. c) *Otros genes del metabolismo lipídico*¹⁵⁻¹⁷ también pueden contribuir en la variabilidad del perfil lipídico en la HF como son el gen de la apo E, de la lipoproteína lipasa endotelial (LpL) y el de la proteína transferidora de ésteres de colesterol (CETP). d) *El sexo, la edad y el índice de masa corporal (IMC)* también producen un efecto en las concentraciones de cLDL y cHDL en los pacientes con HF^{18,19}. e) *La dieta* también ejerce un papel importante en las concentraciones de cLDL en los sujetos con HF. El contenido en grasa saturada de la dieta puede explicar hasta un 20% de la concentración de c-LDL, aunque con importantes diferencias entre los sujetos. El efecto relativo de la dieta es semejante al esperable para la población general.

Depósitos Lipídicos Extracoronarios

El depósito de colesterol en los tendones, párpados y en la córnea son característicos de esta enfermedad. Los xantomas son depósitos de ésteres de colesterol que se acumulan en el interior celular y en el espacio intersticial de los tejidos blandos y tendones produciendo deformidades, engrosamientos y tumorações superficiales. Los sitios característicos de aparición de los xantomas son los tendones extensores de la mano, aquileos, codo y rotuliano. Los pacientes heterocigotos, pueden referir dolor en los tendones, llegando incluso a una tendinitis recurrente. Los xantomas en etapas iniciales no son visibles y por eso es importante el palpar los tendones, y determinar si existen o no irregularidades y asimetría. Actualmente, se dispone del diagnóstico ecográfico de los xantomas en etapas precoces. Recientemente, un estudio ha demostrado que la frecuencia de xantomas diagnosticados ecográficamente en pacientes con diagnóstico genético de HF es de 29%²⁰.

Los principales determinantes de la aparición de xantomas son la edad y el colesterol LDL²¹. Aquellos que tienen xantomas, suelen tener niveles de colesterol LDL más elevados. Como marcador clínico, los xantomas tendinosos son más específicos que los xantelasmas y el arco corneal para el diagnóstico de la HF. Se han descrito algunas familias en las cuales, algunos sujetos heterocigotos y homocigotos presentan una marcada xantomatosis, y otros tienen lesiones muy pequeñas, sugiriendo la posibilidad de un gen de susceptibilidad para la xantomatosis diferente del gen del rLDL²².

Siempre que se sospeche una hiperlipemia, debe hacerse un examen ocular para determinar la presencia de un arco corneal y xantelasmas. Los xantelasmas, son depósitos de colesterol en los párpados, y suelen ser planos y de coloración anaranjada ya que son más superficiales que los tendinosos. Si bien se observan con relativa frecuencia en la HF, no son patognomónicos de esta enfermedad, ya que en un porcentaje importante se presentan en otros trastornos lipídicos. Respecto al arco corneal, su valor clínico es tanto mayor cuanto más joven es el sujeto que los presenta. Así, tiene valor como signo de HF cuando aparece antes de los 45 años de edad, y carece de valor cuando se encuentra por encima de los 60 años. Se desconoce su mecanismo de producción, y en muchos casos ante su presencia, no se evidencia alteración lipídica alguna. Un arco corneal verdadero, está separado del limbo corneal por una banda clara, ya que el depósito de colesterol no sobrepasa la terminación de la membrana de Bowman.

Enfermedad Cardiovascular en la HF

La importancia del diagnóstico precoz de la HF radica precisamente en la elevada incidencia de enfermedad coronaria en edades tempranas de la vida tanto en varones como en mujeres. Esta, ocurre con una antelación de unos 20 años respecto a los pacientes sin HF. En este sentido, si los pacientes no reciben tratamiento farmacológico, aproximadamente el 75% de los varones con HFh, presentará un episodio coronario antes de los 60 años de edad^{2,3}.

El patrón de enfermedad cardiovascular en los heterocigotos, es más variable que en los homocigotos. La edad de comienzo de la aterosclerosis coronaria, según las ecuaciones de regresión obtenidas de estudios coronariográficos realizados en población de HF en Japón, es de 17 años en los varones y a partir de los 25 en las mujeres²³. Resultados similares han sido encontrados en estudios de perfusión miocárdica y de elasticidad aórtica en jóvenes con HF, en los cuales un 20% presentan alteraciones antes de los 25 años^{24,25}. La frecuencia de enferme-

dad cardiovascular varía de un estudio a otro dependiendo entre otros factores de los criterios utilizados para el diagnóstico de la HF, y de los criterios o métodos utilizados para hacer el diagnóstico de enfermedad cardiovascular. Hirobe en Japón, encontró una frecuencia de enfermedad coronaria del 57% en varones y del 27% en las mujeres, siendo mucho mayor en los sujetos mayores de 50 años²⁶. En Inglaterra, Slack encontró que el riesgo de infarto de miocardio fue del 5% a los 30 años de edad en varones, aumentando a 51% a la edad de 50 años. En las mujeres, el riesgo a los 50 años de edad fue del 12%²⁷.

En el registro español de HF¹⁸, la frecuencia de CI fue del 12% en las mujeres y de 27,3% en los varones. La edad media de aparición de los primeros síntomas en varones y mujeres afectas fue a los 43 y 52 años respectivamente, lo que confirma lo descrito en otros estudios respecto a que la edad de aparición de la enfermedad coronaria ocurre al menos 9 años antes en los varones que en las mujeres^{27,28}. Además, la enfermedad es más severa en los varones que en las mujeres, ya que predominó el infarto de miocardio como primera manifestación en los varones, y la angina en las mujeres. En el registro español, el 55% de los varones y el 24% de las mujeres en la década de los 50 años de edad han presentado manifestaciones de enfermedad coronaria (fig. 2). También se observó que al menos un 14% de los sujetos tuvieron como primera manifestación de enfermedad cardiovascular una localización extracoronaria (compromiso carotideo, ictus, enfermedad vascular periférica) lo que sugiere que el compromiso aterosclerótico en la HF es sistémico.

Sin embargo, hay pacientes que llegan a edades muy avanzadas sin evidencias de ECV, incluso compartiendo la misma mutación²⁹, lo que sugiere que incluso dentro de esta población, el desarrollo y el pronóstico de la ECV varía considerablemente por razones no del todo conocidas. Entre los factores conocidos destacan factores genéticos propios de la mutación causal y de otros polimorfismos involucrados en el metabolismo lipídico, y factores ambientales y metabólicos³⁰⁻³⁴. Al igual que el cLDL, existe una gran variabilidad en la presentación de la enfermedad cardiovascular entre los sujetos con HF. La enfermedad coronaria tiende a asociarse en determinadas familias lo que sugiere una contribución genética importante. Entre los factores genéticos estudiados el más importante es el tipo de mutación en el gen del receptor LDL. Otros genes estudiados con implicaciones variables son el genotipo de apo E y Lp(a). Aparte de los factores genéticos ya descritos, otros factores contribuyen a explicar la variabilidad en la enfermedad cardiovascular, destacando entre ellos el sexo, la edad, el tabaquismo, la concentración de c-HDL y los triglicéridos^{18,19,30,34,35}.

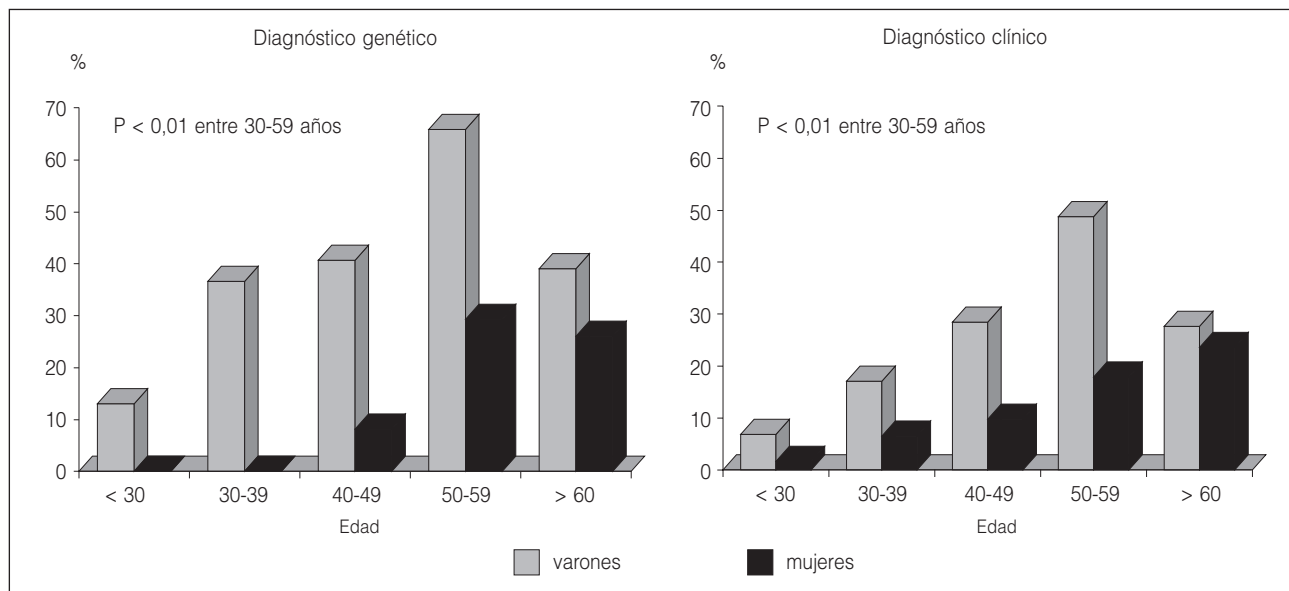


Figura 2.—Enfermedad cardiovascular en la hipercolesterolemia familiar, de acuerdo al diagnóstico. Adaptado de R. Alonso y cols.¹⁸.

Poliartritis y tendinitis

Aproximadamente un 30% de los sujetos heterocigotos pueden presentar dolor de los tendones de aquiles o tendinitis y cerca del 40% de los adultos manifiestan dolor articular recurrente³⁶. El episodio suele ser autolimitado y cede espontáneamente al cabo de 1-2 semanas. Estas crisis de dolor articular no se acompañan de daño o deformidad crónica.

Diagnóstico de la Hipercolesterolemia Familiar

Para el diagnóstico de la HF, es fundamental una anamnesis exhaustiva, interrogando por las alteraciones lipídicas en el caso índice y en los parientes cercanos. Una distribución bimodal en los niveles de colesterol (sobre ciertos niveles, P-95) junto a una transmisión vertical, sumado a los signos clínicos, especialmente xantomas tendinosos y arco corneal antes de los 45 años, apoyará el diagnóstico clínico de Hipercolesterolemia familiar heterocigota (tabla II). La confirmación solo se puede obtener mediante el estudio genético del paciente.

HIPERCOLESTEROLEMIA POLIGÉNICA

Es la hipercolesterolemia de causa genética más frecuente. En la población española, un 5% presentará concentraciones de colesterol total y LDL superior-

res al percentil 95 (290 mg/dl para colesterol total y 190 mg/dl para c-LDL). De estos, el 85% presentará una hipercolesterolemia poligénica. Clínicamente, se suele manifestar a partir de la tercera década de la vida y los antecedentes familiares de hipercolesterolemia son menos frecuentes que en otras formas de hipercolesterolemia genética. Sólo está presente la hipercolesterolemia en un 10 a 20% de los familiares de primer grado. No se encuentran xantomas y el arco corneal suele aparecer tardíamente.

HIPERLIPEMIA FAMILIAR COMBINADA

Es un trastorno hereditario muy frecuente del metabolismo de las lipoproteínas. Se estima que un 1%-2% de la población general esta afectada. Por tanto, puede estimarse de manera conservadora que hay unas 400.000 personas en España, y es la causa de aproximadamente 5.000 a 10.000 infartos de miocardio al año. Esto se debe a que predispone de forma grave al desarrollo de aterosclerosis precoz. Aproximadamente el 20% de los sujetos con infarto de miocardio o enfermedad coronaria prematura (ECP) presentan una hiperlipemia familiar combinada (HFC) y hasta un 40% cuando se consideran todos los supervivientes de un infarto de miocardio³⁷⁻³⁹.

El mecanismo exacto de transmisión de esta enfermedad hereditaria es complejo y no está completamente definido, pero dada la agregación familiar que se observa a través de varias generaciones, parece ser efecto de un gen dominante, o bien nume-

Tabla II Criterios diagnósticos de Hipercolesterolemia Familiar Heterocigota (programa internacional de la OMS, MedPed)

Historia familiar	Puntuación En caso afirmativo
I.- Familiar de primer grado con enfermedad coronaria y/o vascular precoz	1
II.- Familiar de primer grado con C-LDL \geq 210 mg/dl y/o	1
III.- Familiar de primer grado con Xantomas y/o Arco Corneal	2
IV.- Niño menor de 18 años con C-LDL \geq 150 mg/dl	2
Historia Personal:	
I.- Antecedentes enfermedad coronaria precoz	2
II.- Antecedentes de enfermedad vascular periférica o cerebral precoz (precoz = < 55 años en varones y < 60 años en mujeres)	1
Examen Físico	
I.- Xantomas tendinosos	6
II.- Arco Corneal antes de los 45 años	4
Analítica en ayunas, con triglicéridos < 200 mg/dl	
I.- C-LDL \geq 330 mg/dL	8
II.- C-LDL 250-329 mg/dL	5
III.- C-LDL 190-249 mg/dL	3
IV.- C-LDL 155-189 mg/dL	1
Análisis genético del r-LDL	8

Diagnóstico Clínico de Hipercolesterolemia Familiar:

Cierto \geq 8 puntos Probable: 6-7 puntos

Familiar de primer grado: padre, madre, hermanos(as), hijos(as)
Enfermedad coronaria (infarto de miocardio, angina de pecho, angioplastia, revascularización coronaria) o vascular (claudicación intermitente; enfermedad carotídea sintomática, ictus, crisis isquémica transitoria; aneurisma de aorta abdominal, estudio de imagen vascular positivo, angioplastia vascular, cirugía de revascularización) precoz: es cuando ocurre antes de los 55 años en varones y antes de los 65 años en mujeres. La presencia de Xantomas tendinosos, *No incluye* a los xantelasma palpebrales.

La concentración de colesterol LDL para el cálculo de la puntuación es SIN TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO Y HABIENDO DESCARTADO CAUSAS SECUNDARIAS.

rosos genes que se expresan conjuntamente, junto a factores ambientales moduladores^{40,41}.

Típicamente, en la HFC se observa una elevación moderada de las concentraciones de colesterol y triglicéridos⁴². Generalmente, la concentración de colesterol plasmático se encuentra entre 260 y 350 mg/dl y la de triglicéridos, aunque varía mucho, entre 300 y 450 mg/dl. A menudo se observa un valor disminuido de colesterol-HDL, inferior a 35 mg/dl. La hiperapobetalipoproteinemia, definida por concentraciones de apo B > 130 mg/dl, es un hallazgo frecuente en la HFC, y corresponde a un aumento de partículas VLDL y LDL en este trastorno. También suele observarse en la HFC, unas partículas LDL pequeñas y densas que son más aterógenas, en comparación con los sujetos controles.

La HFC no tiene ninguna prueba diagnóstica de certeza, ni unos criterios diagnósticos universalmente aceptados. El diagnóstico debe basarse en el estudio familiar y la exclusión de otras hiperlipemias. El análisis familiar muestra una presentación autosómica dominante de hiperlipemia en sujetos generalmente mayores de 20 años, aunque también se puede ver en la infancia. Así, en una misma familia existen sujetos con colesterol y triglicéridos elevados. Algunos familiares pueden tener únicamente colesterol o triglicéridos elevados. Por tanto, la expresión de la hiperlipemia es cambiante tanto en el propio individuo a lo largo del tiempo, como dentro del grupo familiar⁴². Una vez demostrado el carácter familiar, la exclusión de HF no suele ser difícil por la presencia de hipertrigliceridemia y ausencia de xantomas tendinosos en la HFC. El diagnóstico diferencial entre HFC e HLP tipo III es en ocasiones difícil y a menudo requiere la determinación del genotipo de apo E y separación de lipoproteínas por ultracentrifugación para descartar un aumento de partículas IDL.

A diferencia de la HF que aparece ya en el nacimiento, la HFC se expresa totalmente al final de la segunda o al empezar la tercera década de la vida. Sin embargo, es frecuente que observemos a niños y adolescentes de una familia afecta con alteraciones en el perfil lipídico⁴³. En la HFC es muy raro encontrar xantomas tendinosos, sin embargo, no es infrecuente la presencia de arco corneal prematuro. Aunque no existe una definición de consenso, la mayor parte de estudios consideran que un paciente presenta una HFC si reúne los criterios clínicos que se muestran en la tabla III.

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 insulina⁴⁴. También es frecuente la infiltración grasa del hígado que puede producir un ligero aumento de las transaminasas.

DISBETALIPOPROTEINEMIA FAMILIAR O HIPERLIPOPROTEINEMIA TIPO III (HLP tipo III)

Se presenta como una hiperlipemia mixta grave, con elevación de colesterol (CT) y triglicéridos (TG) plasmáticos, habitualmente por encima de 350 mg/dl y con cifras similares para ambos, secundarios al aumento de lipoproteínas remanentes procedentes de los quilomicrones y VLDL. Se transmite de forma autosómica recesiva incompleta y con baja penetrancia^{45,46}. Distinguimos dos conceptos diferentes: 1) Disbetalipoproteinemia: aumento de partículas beta-VLDL plasmáticas pero con concentraciones totales de CT y TG normales. 2) HLP tipo III: Hiperlipoproteinemia secundaria a disbetalipoproteinemia⁴⁵.

Se estima que uno de cada 5.000 personas en la población general expresan la enfermedad, y aproximadamente el 1% de los sujetos con enfermedad coronaria prematura presenta esta hiperlipemia. Es rara en niños y en las mujeres antes de la menopausia. La HLP tipo III se presenta de forma esporádica en la mayor parte de los casos, aunque suele ser común la presencia de algún otro trastorno lipídico, especialmente, hipertrigliceridemia, en otros miembros de la familia. La cardiopatía isquémica es la causa principal de muerte en la HLP tipo III, pero a diferencia de la HF la afectación vascular suele ser menos selectiva sobre las coronarias, y en el momento del diagnóstico, el 50% de los sujetos tienen síntomas en los territorios coronarios, cerebrovascular y en extremidades inferiores⁴⁷.

En la HLP tipo III es patognomónica la presencia de depósitos lipídicos en los surcos de las palmas de las manos conocidos como xantomas palmares. Y se presentan en torno al 50% de los enfermos con hiperlipoproteinemia mantenida.

Debido a la gran variedad de factores genéticos y ambientales que influyen en la concentración de lipoproteínas remanentes, existe una gran variabilidad en el fenotipo final de la enfermedad. En los sujetos con genotipo E2/E2 sólo desarrollan la enfermedad en presencia de algún otro factor precipitante (diabetes, obesidad, hipotiroidismo, etc.), e incluso en aquellos sujetos con mutaciones dominantes en el gen de apo E el fenotipo final puede modificarse sustancialmente por factores asociados.

Ante la sospecha clínica, debe procederse a realizar análisis de laboratorio más sofisticados para confirmar el diagnóstico. Un cociente C-VLDL/TG y C-VLDL/TG-VLDL (expresados en mg/dl) superior a 0,30 y 0,42 respectivamente apoyan el diagnóstico. Por otra parte, la determinación del genotipo de apo E es un método complementario de diagnóstico de la HLP tipo III. En la actualidad la presencia de una hiperlipemia mixta en presencia de un genotipo de apo E compatible con disbetalipoproteinemia (E2/E2

Tabla III Criterios diagnósticos de Hiperlipemia familiar combinada

FAMILIA AFECTA:

- 1.- Dos o más miembros de primer grado afectados de hiperlipemia mixta, o de combinaciones de fenotipos, entre hipercolesterolemia pura (II a), hiperlipemia mixta (II b) o hipertrigliceridemia (IV)

Exclusión:

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

DIAGNÓSTICO DE MIEMBRO AFECTO:

- 1.- En adultos, colesterol total (CT) por encima de 240 mg/dL (o c-LDL >160 mg/dL) y/o triglicéridos (Tg) por encima de 200 mg/dL. En menores de 20 años, CT > 200 mg/dL (o c-LDL > 130 mg/dL) y/o TG > 120 mg/dL
- 2.- Descartar causas secundarias

Exclusión:

- a) Índice de masa corporal (IMC) > 35 kg/m²
- b) HbA1C > 10% (en sujetos con hiperlipemia mixta o hipertrigliceridemia)
- c) Hipotiroidismo no controlado
- d) Consumo de alcohol > 40g/día

Fuente: Red Temática en Investigación ISCIII de Hiperlipemias Genéticas en España

o mutantes dominantes de apo E) es suficiente para hacer el diagnóstico de HLP tipo III.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado en parte por la ayuda SAF2001-2466-C05-02 del CICYT, por la Red Temática GO3/181 estudio genético, metabólico, clínico, terapéutico, farmacológico y epidemiológico de las Hiperlipemias Genéticas Hereditarias en España, del Instituto de Salud Carlos III, y por la Fundación de Hipercolesterolemia Familiar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Goldstein JL, Hobbs HH y Brown MS: 2001. Familial hypercholesterolemia. En: The metabolic and molecular basis of inherited disease. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, y Valle D, editores. McGraw-Hill, Nueva York. Vol. II, Chapter: 120: 2863-2913.

2. Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolemia. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. *BMJ* 1991; 303: 893-896.
3. Mortality in treated heterozygous familial hypercholesterolemia: implications for clinical management. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. *Atherosclerosis* 1999; 142: 105-112.
4. Sijbrands E, Westendorp R, Lombardi MP, Havekes L, Frants R, Kastelein J, Smelt A: Additional risk factors influence excess mortality in heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2000; 149: 421-5.
5. Mabuchi H, Miyamoto S, Ueda K, Oota M, Takegoshi T, Wakasugi T, Takeda R: Causes of death in patients with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 1986; 61: 1-6.
6. Miettinen T, Gylling H: Mortality y cholesterol metabolism in familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 1988; 8: 163-167.
7. Hobbs HH, Brown MS, Goldstein JL: Molecular genetics of the LDL receptor gene in familial hypercholesterolemia. *Hum Mutat* 1992; 1: 445-466.
8. Kawaguchi A, Miyatake K, Yutani Ch y cols.: Characteristics cardiovascular manifestations in homozygous y heterozygous familial hypercholesterolemia. *Am Heart J* 1999; 137: 410-418.
9. Sprecher DL, Schaefer EJ, Kent KM y cols.: Cardiovascular features of homozygous familial hypercholesterolemia: Analysis of 16 patients. *Am J Cardiol* 1984; 54: 20-30.
10. Moorjani S, Roy M, Torres A y cols.: Mutations of low-density lipoprotein receptor gene, variation in plasma cholesterol, and expression of coronary heart disease in homozygous familial hypercholesterolemia. *Lancet* 1993; 341: 1303-1306.
11. Castillo S, Tejedor D, Mozas P y cols.: The apolipoprotein B R3.500Q gene mutation in Spanish subjects clinically diagnosed of Familial Hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2002; 165: 127-135.
12. García-Álvarez I, Castillo S, Mozas P y cols.: Diferencias en la presentación clínica entre sujetos con un fenotipo de hipercolesterolemia familiar determinado por defectos en el receptor LDL y defectos en la Apo B-100. *Rev Esp Cardiol* 2003; 56: 769-74.
13. Bertolini S, Cantafora A, Aversa M, Cortese C, Motti C, Martín S y cols.: 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: e41-e52.
14. Gudnason V, Day INM, Humphries SE: Effect on plasma lipid levels of different classes of mutations in the low-density lipoprotein receptor gene in patients with familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb* 1994; 14: 1717-1722.
15. Hill JS, Hayden MR, Frohlich J, Prichard PH: Genetic and environmental factors affecting the incidence of coronary artery disease in heterozygous familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb* 1991; 11: 290-297.
16. Mabuchi H, Yagi K, Haraki T, Matsushita H, Inazu A, Kajinami K y cols.: Molecular genetics of cholesterol transport and cholesterol reverse transport disorders (familial hypercholesterolemia and CETP deficiency) and coronary artery disease. *Ann NY Acad Sci* 1995; 748: 333-341.
17. Pimstone SN, Gagne SE, Gagne C, Lupien PJ, Gaudet D, Williams RR y cols.: Mutations in the gene for lipoprotein lipase. A cause for low HDL cholesterol levels in individuals heterozygous for familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 1704-1712.
18. Alonso R, Castillo S, Civeira F, Puzo J, De la Cruz JJ, Pocióvi M, Mata P: Hipercolesterolemia Familiar heterocigota en España. Estudio descriptivo fr 819 casos no relacionados. *Med Clin* 2002; 118: 487-492.
19. Ferrieres J, Lambert J, Lussier-Canan S, Davignon J: Coronary artery disease in heterozygous familial hypercholesterolemia patients with the same LDL receptor mutation. *Circulation* 1995; 92: 290-295.
20. Descamps O, Leysen X, Van Leuven F, Heller F: The use of Achilles tendon ultrasonography for the diagnosis of familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2001; 157: 514-518.
21. Civeira F, Cenarro A: Relación entre fenotipo y genotipo en la hipercolesterolemia familiar monogénica. *Clin Invest Arteriosclerosis* 1997; 9: 23-34.
22. Vergopoulos A, Bajari T, Jouma M y cols.: A xanthomatosis-susceptibility gene may exist in a Syrian family with familial hypercholesterolemia. *Eur J Hum Genet* 1997; 5: 315-323.
23. Mabuchi H, Koizumi J, Shimizu M, Takeda R: Development of coronary heart disease in familial hypercholesterolemia. *Circulation* 1989; 79: 225-332.
24. Mouratidis B, Vaughan-Neil EF, Gilday DL, Ash JM, Cullen-Dean M, MacMillan JH, Rose V: Detection of silent artery disease in adolescents and young adults with familial hypercholesterolemia by single-photon emission computed tomography thallium-201 scanning. *Am J Cardiol* 1992; 70: 1109-1012.
25. Lehmann ED, Watts GF, Fatemi-Langroudi B, Gosling RG: Aortic compliance in young patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Clin Science* 1992; 83: 717-721.
26. Hirobe K, Matsuzawa Y, Ishikawa K, Tarui S, Yamamoto A, Nambu S, Fujimoto K: Coronary artery disease in heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 1982; 44: 201-210.
27. Slack J: Risks of ischemic heart disease in familial hyperlipoproteinaemic states. *Lancet* 1969; 2: 1380-1382.
28. Hill JS, Hayden MR, Frohlich J, Prichard PH: Genetic and environmental factors affecting the influence of coronary artery disease in heterozygous familial hypercholesterolemia. *Arteriosclerosis and Thrombosis* 1991; 11: 290-297.
29. Sijbrands E, Westendorp R, Defesche J, De Meier P, Smelt A, Kastelein J: Mortality over two centuries in large pedigree with familial hypercholesterolemia: family tree mortality study. *BMJ* 2001; 322: 1019-1022.
30. Hill JS, Hayden MR, Frohlich J, Prichard PH: Genetic and environmental factors affecting the incidence of coronary artery disease in heterozygous familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb* 1991; 11: 290-297.
31. Jansen ACM, Van Wissen S, Defesche JC, Kastelein JJP: Phenotypic variability in familial hypercholesterolemia: an update. *Curr Opin Lipidol* 2002; 13: 165-171.
32. Gaudet D, Vohl MC, Couture P, Moorjani S, Tremblay G, Perron P: Contribution of receptor negative versus receptor defective mutations in the LDL-receptor gene to angiographically assessed coronary artery disease among young (25-49 years) versus middle-aged (50-64 years) men. *Atherosclerosis* 1999; 143: 153-161.
33. Wittekoek M, Pimstone S, Reymer P, Feuth L, Botman G, Defesche J y cols.: A common mutation in the lipoprotein lipase gene (N219S) alters the lipoprotein phenotype and risk for cardiovascular disease in patients with familial hypercholesterolemia. *Circulation* 1998; 97: 729-735.
34. Hopkins PN, Stephenson S, Wu L, Riley W, Xin Y, Hunt S: Evaluation of coronary risk factors in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2001; 87: 547-553.
35. Real JT, Chaves FJ, Martínez-Uso I y cols.: Importance of HDL cholesterol levels and the total/HDL cholesterol ratio as a risk factor for coronary heart disease in molecularly defined heterozygous familial hypercholesterolemia. *Eur Heart J* 2001; 22: 465-471.
36. Methon G, Gagne C, Brun D, Lupien P-J, Moorjani S: Articular manifestations of familial hypercholesterolemia. *Ann Rheum Dis* 1985; 44: 599-602.
37. Veerkamp MJ, De Graaf J, Bredie SJH, Hendriks JCM, Demacker PNM, Stalenhoef AFH: Diagnosis of familial combi-

- ned hyperlipidemia based on lipid phenotype expression in 32 families. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology* 2002; 22: 274-282.
38. Genest JJ, Martin Munley SS, McNamara JR y cols: Familial lipoprotein disorders in patients with premature coronary artery disease. *Circulation* 1992; 85: 2025-2033.
 39. Williams RR, Hunt SC, Hopkins PN y cols.: Familial dyslipidemic hypertension: evidence from 58 Utah families for a syndrome present in approximately 15% of patients with essential hypertension. *JAMA* 1988; 259: 3579-3586.
 40. Pajukanta P, Nuotio I, Terwilliger JD, Porkka KVK, Ylialo K, Pihlajamäki J, Suolalainen AJ y cols.: Linkage of familial combined hyperlipidemia to chromosome 1q21-q23. *Nature Genetics* 1998; 18: 369-372.
 41. Myers RH, Borecki IB, Arnett DK, Hunt SC, Province MA, Djousse L, Leppert MF: Replication of linkage of familial combined hyperlipidemia to chromosome 1q with additional heterogeneous effect of apolipoprotein A-I/C-III/A-IV locus. *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology* 2000; 20: 2275-2280.
 42. Goldstein JL, Hazzard WR, Schrott HG, Bierman EL, Motulsky AG: Hyperlipidemia in coronary heart disease: II. Genetic analysis of lipid levels in 176 families and delineation of a new inherited disorder, combined hyperlipidemia. *J Clin Invest* 1973; 52: 1533-1543.
 43. Cortner J, Coates P, Gallagher P: Prevalence and expression of familial combined hyperlipidemia in childhood. *J Pediatrics* 1990; 116: 514-519.
 44. Hunt SC, Wu LL, Hopkins PN y cols.: Apolipoprotein, low density lipoprotein subfraction, and insulin associations with familial combined hyperlipidaemia. Study of Utah patients with familial dyslipidemic hypertension. *Arteriosclerosis* 1989; 9: 335-344.
 45. Mahley RW, Rall SC: Type III hyperlipoproteinemia (dysbetalipoproteinemia): The role of apolipoprotein E in normal and abnormal lipoprotein metabolism. En: *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Diseases*. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. 7.^a Edición. Nueva York: McGraw-Hill 1995: 1953-1980.
 46. Mahley RW, Huang Y, Rall SC: Pathogenesis of type III hyperlipoproteinemia (dysbetalipoproteinemia): questions, quandaries, and paradoxes. *J Lipid Res* 1999; 40: 1933-1949.
 47. Dombeyer J, Lohrmann J, Feusner G: Prevalence and association of atherosclerosis at three different arterial sites in patients with type III hyperlipoproteinemia. *Atherosclerosis* 1996; 119: 89-98.

Evaluación del riesgo cardiovascular en la hipercolesterolemia familiar

F. Fuentes, J. Delgado, R. A. Fernández-Puebla y F. Pérez-Jiménez
Unidad de Lípidos y Arterioesclerosis. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

INTRODUCCIÓN

La Hipercolesterolemia Familiar (HF) es un trastorno hereditario autosómico dominante que se caracteriza por un elevado riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular prematura, especialmente cardiopatía isquémica¹⁻⁴.

Estudios clínicos de prevención primaria y secundaria con estatinas han demostrado el beneficio de la reducción del C-LDL en los pacientes con altos niveles de C-LDL y con alto riesgo cardiovascular⁵⁻⁶. Los pacientes con HF tienen ambas circunstancias y las estatinas son el tratamiento inicial de elección; sin embargo, las evidencias del beneficio en la reducción del colesterol en este tipo de pacientes han sido indirectas.

Se calcula que menos del 10% de las personas con HF están diagnosticadas, o sólo se detectan después de haber sufrido su primera complicación coronaria. Por otra parte, de los casos diagnosticados, menos del 25% recibe tratamiento con hipolipemiantes⁷. Por ello las recomendaciones internacionales han subrayado la importancia de identificar y tratar de forma precoz a estas personas⁸. Sin embargo, las recomendaciones para la prevención de la enfermedad cardiovascular en la población general no son aplicables a los pacientes con HF por diferentes razones. En primer lugar, la evaluación global del riesgo no se puede aplicar a personas con concentraciones plasmáticas de colesterol total superiores a 300 mg/dl, como suele ocurrir en la mayoría de enfermos con HF, dado que el número de casos con estos niveles incluidos en los estudios prospectivos en los que se basan estas recomendaciones, no ha sido el suficiente para establecer criterios específicos sobre ellos. En segundo lugar, los factores de riesgo tradicionales para la población general (tabaquismo, diabetes, hipertensión arterial, etcétera), no necesariamente juegan el mismo papel en los pacientes con HF. Por último, la aparición de la enfermedad coronaria en la HF tiene un inicio diferente, con enfermedad muy precoz en muchos casos, lo que requiere de estrategias de detección y prevención diferentes.

MORBILIDAD Y MORTALIDAD ASOCIADA A LA HF

Existen varios estudios en los que se analizó el riesgo de desarrollar cardiopatía isquémica asociada al diagnóstico de HF antes del comienzo del tratamiento con estatinas⁹⁻¹¹. En aquellos momentos los consejos dietéticos y el uso de resinas de intercambio iónico sólo tenían un discreto efecto sobre los niveles de lípidos plasmáticos y el riesgo de enfermedad permanecía elevado. Alrededor de un 50% de los hombres tenían complicaciones vasculares a la edad de 50 años, mientras que en el caso de las mujeres se retrasaban unos 10 años. En extensos estudios genealógicos efectuados en Holanda¹², se ha conseguido documentar la mortalidad por todas las causas sobre 8 generaciones demostrándose que hubo un riesgo relativo 3,26 veces superior en aquellas personas que presumiblemente eran portadoras del gen de la HF. En el anterior estudio también se observó que algunos casos, en cuyos antecesores debía haber portadores del gen de HF, podían tener una supervivencia normal. La ausencia de riesgo elevado entre los más ancianos puede ser explicada por una supervivencia selectiva de los menos susceptibles a los efectos aterogénicos de la elevación del C-LDL, también podría estar asociado a una menor incidencia de otros factores de riesgo (como tabaquismo, sedentarismo, obesidad, etc.) o a una mayor adherencia a los consejos de estilo de vida que el resto de la población¹³.

La evidencia del beneficio de las estatinas en los sujetos con HF es indirecta. Los resultados de los ensayos clínicos, donde se demuestra la efectividad de las estatinas en población con cifras elevadas de colesterol, pero no en pacientes con HF, sugieren que dicho tratamiento también reduciría la morbi-mortalidad de los afectados de HF. Un ejemplo de esto último viene dado por los resultados de la cohorte de mujeres y varones en el Reino Unido, que demostró que el riesgo de cardiopatía isquémica disminuyó significativamente luego de la introducción de las estatinas al arsenal terapéutico de la HF¹⁴.

FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN LA HF

La expresión clínica de la enfermedad cardiovascular en los pacientes con HF es muy variable, tanto en la edad de comienzo como en su severidad. Tiende a acumularse con una mayor frecuencia en ciertas familias, aunque con diferencias entre los individuos. Esta misma variabilidad clínica acontece también entre sujetos procedentes de familias con las mismas mutaciones en el gen del receptor de LDL, haciendo notar la existencia de otros factores genéticos o medioambientales que pueden estar determinando un importante papel en el desarrollo de la arteriosclerosis de estos pacientes¹⁵. En la última década varios estudios han analizado los principales factores de riesgo asociados con la enfermedad coronaria y la HF en distintas poblaciones¹⁶⁻²⁰. Así,

en el Registro Español de HF, la cohorte más numerosa en España de pacientes con este trastorno, se encontró que el c-LDL, la edad, el género, el consumo de tabaco, la hipertensión arterial y el índice de masa corporal son importantes predictores de la enfermedad cardiovascular¹⁹. Una característica común, de la mayoría de los estudios, es que los factores de riesgo tradicionales juegan también un papel importante en la HF, sin bien su valor predictivo es diferente en la mayoría de los casos. Por ejemplo, la enfermedad coronaria prematura y la acumulada son de 2 a 5 veces más frecuentes en hombres con HF que en las mujeres con HF, en ambos con un exceso de riesgo atribuible mucho mayor que en la población general. La presencia de xantomas tendinosos o de mutaciones de receptor graves en el gen del receptor de LDL, también se han asociado a un riesgo aumentado de enfermedad coronaria²¹.

En la tabla I se representan los factores de riesgo para enfermedad cardiovascular en la HF. La presencia o ausencia de los factores mayores modifica el riesgo absoluto y ayuda a estratificar los objetivos en C-LDL²². Además su capacidad predictiva es aditiva, es decir, que el riesgo total de una persona se puede estimar sumando el riesgo aportado por cada uno de los factores de riesgo mayores. Hay otros factores que también se asocian con un mayor riesgo de enfermedad coronaria en la población general y que en los pacientes con HF pueden contribuir a aumentar ese riesgo. Algunos, inducen un mayor riesgo aunque su contribución causal a dicha enfermedad no está bien documentada como es la Lp(a), la homocisteína y la proteína C reactiva, entre otros. Existen otros factores que empeoran a aquellos factores mayores como son la obesidad, y la inactividad física.

Tabla I Factores de riesgo para HF

FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR MAYORES EN LA HF
EDAD: <ul style="list-style-type: none"> • Hombres ≥ 30 años • Mujeres ≥ 45 años o postmenopáusicas
TABAQUISMO ACTIVO
HISTORIA FAMILIAR DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR PREMATURA: <ul style="list-style-type: none"> • Parientes masculinos de primer grado < 55 años • Parientes femeninos de primer grado < 65 años
C-LDL MUY ALTOS: > 330 mg/dl
C-HDL < 40 mg/dl
TENSIÓN ARTERIAL $> 140/90$ mmHg
DIABETES MELLITUS
LIPOPROTEÍNA (A) > 60 mg/dl
OTROS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN LA HF
<ul style="list-style-type: none"> • Obesidad • Obesidad abdominal • Inactividad física • Factores psicosociales • Homocisteína sérica elevada • Factores protrombóticos (como fibrinógeno) • Marcadores de inflamación (como proteína C reactiva)
Modificada de Atherosclerosis 2004; 173: 55-68.

Gravedad e importancia de los factores de riesgo mayores para HF

Cuando se estima el riesgo absoluto, la valoración de los factores de riesgo no es precisa cuando existen anomalías graves de los mismos, como es el caso de la hipercolesterolemia en los pacientes con HF. En tales casos la ecuación de riesgo de Framingham²³, puede infraestimar el riesgo absoluto, lo que resulta evidente cuando sólo hay un factor de riesgo. Por tanto, la HF puede provocar enfermedad coronaria prematura, aun cuando la suma de las puntuaciones del riesgo absoluto calculadas no sea alta. Los esfuerzos de prevención se deberían dirigir a cada uno de los factores de riesgo mayores ya que si se deja cualquiera sin tratamiento, durante muchos años, puede acelerar el desarrollo de enfermedad cardiovascular.

Uno de los factores de riesgo mayores más importantes es el *consumo de cigarrillos*. Los datos

existentes en estudios observacionales, de cohorte y de casos y controles, indican que su consumo aumenta el riesgo de enfermedades cardiovasculares. En tales estudios el tabaquismo aumentaba la mortalidad por dicha causa en un 50% y elevaba al doble la incidencia de enfermedad. Existe una relación lineal entre el riesgo cardiovascular y los cigarrillos consumidos, de tal manera que el riesgo relativo se aproxima a 5,5 para las complicaciones cardiovasculares mortales en los muy fumadores, en comparación con los no fumadores. El tabaquismo acelera el proceso aterogénico de una forma dependiente, tanto de la duración como de la dosis, además amplifica el efecto de los demás factores de riesgo, con lo que acelera la arteriosclerosis. A lo largo de los últimos 20 años se han acumulado evidencias que sugieren que dejar de fumar reduce el riesgo de padecer complicaciones cardiovasculares. En los pacientes con HF la hipercolesterolemia severa incrementa notablemente el efecto del consumo de tabaco sobre la mortalidad y morbilidad coronaria.

La *historia familiar de enfermedad coronaria prematura* supone un incremento del riesgo a cualquier nivel de los factores de riesgo, más aún en el caso de los pacientes con HF. Indudablemente, es de utilidad recogerla, ya que una historia positiva aboga por la necesidad de estudiar la presencia de enfermedad prematura y de factores de riesgo entre los familiares de los pacientes, ya sean afectos o no afectos de HF⁸.

Existen numerosos trabajos que indican la existencia de una relación continua entre la *Hipertensión arterial (HTA)* y el riesgo cardiovascular. Para estimar la gravedad de la HTA se utiliza clínicamente tanto la cifra de presión arterial como los indicadores de lesiones en órganos diana. Así la hipertrofia ventricular izquierda, la retinopatía y la reducción de la función renal, que se producen como consecuencia de la HTA, constituyen de por sí marcadores independientes de riesgo cardiovascular. Como ocurre con la diabetes mellitus, la HTA es a la vez un factor de riesgo y una enfermedad. Existen datos indicativos de que la disminución de la presión arterial reduce la aparición de complicaciones de enfermedad cardiovascular, como la enfermedad coronaria, el accidente cerebrovascular y la insuficiencia cardíaca. En los pacientes hipertensos con HF el control de la presión debe extremarse, ya que es uno de los factores de riesgo mayores en esta población.

Existen datos epidemiológicos y clínicos convincentes que indican que la *diabetes mellitus* es asimismo un factor de riesgo importante, y que la arteriosclerosis explica el 80% de la mortalidad global en estos pacientes⁸. Por ello es otro de los factores de riesgo mayores en los pacientes con HF, planteando una preocupación especial debido a su alta frecuencia, de ahí la importancia en su control.

Por último, las concentraciones elevadas de *lipoproteína (a)* se consideran uno de los factores de riesgo coronario mayores en la HF²². Actualmente no se recomienda su determinación sistemática, aunque dicha lipoproteína se ha correlacionado con una mayor incidencia de enfermedad coronaria en algunos estudios²⁴. En la actualidad no se dispone de terapias específicas que disminuyan sus niveles²⁵, aunque algunos autores sugieren que cuando esté elevada se precisa una reducción más enérgica del C-LDL.

Otros factores de riesgo de enfermedad cardiovascular en la HF

La Asociación Americana del Corazón (AHA) define la *obesidad* como un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular y su riesgo se acentúa cuando tiene un componente abdominal predominante²⁶. Típicamente la obesidad aumenta la tensión arterial y los niveles de colesterol y reduce los niveles de C-HDL, a la vez que predispone a padecer diabetes tipo 2. También afecta de forma negativa a otros factores de riesgo, como son los triglicéridos, las partículas LDL pequeñas y densas, la resistencia a la insulina y los factores protrombóticos. Estudios longitudinales a largo plazo sugieren que la obesidad predice la enfermedad coronaria de forma independiente a los demás factores de riesgo conocidos²⁷. En consecuencia, debe ser una diana directa de la intervención terapéutica en los pacientes con HF. Su prevención y la reducción de peso forman una parte integral de la estrategia de la reducción del riesgo a largo plazo.

La *inactividad física* también es considerada por la AHA como un factor de riesgo aunque no se conoce en qué grado lo eleva de forma independiente al resto de los factores de riesgo mayores. Hay evidencias de que el sedentarismo tiene un efecto negativo sobre otros de ellos²⁸ pero es difícil medir de forma fiable en cada paciente. A pesar de estas limitaciones, la actividad física periódica reduce el riesgo de enfermedad coronaria²⁹ y constituye una diana terapéutica independiente de intervención a tener en cuenta también en los pacientes con HF.

Recientemente se ha demostrado que algunos *factores psicosociales* específicos, como la hostilidad, la depresión y el aislamiento social pueden tener un valor predictivo de enfermedad coronaria³⁰. No obstante, éstos no se incluyen entre los fórmulas de riesgo, y actualmente tampoco se pueden incorporar en el modelo global de riesgo, aunque podrían tenerse en cuenta en cada paciente individual.

Entre otros factores a considerar en los pacientes con HF, se pueden citar las concentraciones elevadas de *homocisteína*, *fibrinógeno* y *proteína C reactiva*,

aunque no se recomienda su determinación sistemática pueden constituirse en nuevas herramientas para evaluar el riesgo en un futuro³¹. Los pacientes que presenten niveles elevados de homocisteína pueden reducirlos mediante la ingestión diaria de ácido fólico, vitamina B₆ y B₁₂. También el nivel elevado de fibrinógeno se correlaciona con incidencia de enfermedad coronaria³², pero no disponemos de terapias específicas excepto en el caso de los fumadores, en los que dejar el hábito puede reducir sus niveles. Finalmente, la proteína C reactiva, un marcador de inflamación sistémica, puede ser un factor predictivo del riesgo cardiovascular, aunque su papel causal en la aterogénesis todavía está por demostrar.

Categorías de riesgo en la HF

La intervención terapéutica debe ser proporcional al riesgo absoluto individual para desarrollar un evento cardiovascular y por ello se requiere la evaluación global del riesgo. Según la presencia de factores de riesgo mayores y/o de arteriosclerosis clínica o subclínica, se establecen tres categorías de riesgo en la HF. Los de menor riesgo cardiovascular a 10 años (riesgo bajo) no presentan ningún factor. Los de riesgo moderado son aquellos sujetos que presentan un factor de riesgo, y los de alto riesgo presentan 2 o más FRCV, o bien ya hay evidencia de arteriosclerosis subclínica (determinada mediante ultrasonografía carotídea, o por el índice tobillo-brazo) o de enfermedad cardiovascular establecida²².

OBJETIVOS DE C-LDL SEGÚN LAS CATEGORÍAS DE RIESGO

El rango en que suele oscilar el C-LDL en los pacientes con HF no tratados es 190-400 mg/dl. Si consideramos que el nivel óptimo de C-LDL definido por el Panel de Expertos Americano para prevención secundaria es de menos de 100 mg/dl⁸, se requieren reducciones entre el 50% y el 75% para alcanzar dicho objetivo en esta población. Esto no es posible para la mayoría de los pacientes con HF, por el limitado efecto de los fármacos hipolipemiantes en ellos, su coste y sus efectos secundarios.

En otros pacientes con HF, el objetivo de C-LDL debería ajustarse por el riesgo basal de enfermedad cardiovascular. Los pacientes con alto riesgo a corto plazo requerirán un tratamiento más enérgico. Recientes estudios de intervención en pacientes con HF han señalado que para prevenir la progresión de enfermedad cardiovascular preexistente asintomática, el C-LDL debería mantenerse por debajo de 150 mg/dl o idealmente por debajo de 130 mg/dl por un período prolongado. En estudios angiográficos coro-

Tabla II Objetivos de tratamiento según C-LDL y categorías de riesgo en HF

CATEGORÍAS DE RIESGO	Objetivo óptimo* (mg/dl)
Bajo riesgo a 10 años	< 160
Riesgo moderado a 10 años	< 130
Alto riesgo a 10 años	< 100

* Si no son alcanzados estos objetivos óptimos, la reducción mínima en el C-LDL que debe lograrse es: 40, 50 y 60%, respectivamente. Modificada de Atherosclerosis 2004; 173: 55-68.

narios el porcentaje de reducción del C-LDL también proporciona un buen índice de resultados, de forma que reducciones superiores al 40%-45% pueden enlentecer o evitar la progresión de la arteriosclerosis coronaria³³. De esta forma, el porcentaje mínimo de reducción puede ser utilizado como objetivo secundario si los niveles óptimos de C-LDL no son alcanzados. Basados en datos publicados tanto en estudios con pacientes con HF y con poblaciones de alto riesgo, se pueden recomendar tres objetivos de C-LDL para los pacientes con HF (tabla II)²².

VALORACIÓN DEL RIESGO EN NIÑOS CON HF

Estudios de autopsias en niños y adolescentes han demostrado que el proceso de la arteriosclerosis comienza y progresa a lo largo de la infancia, y la extensión de la afectación vascular se relaciona directamente con la presencia de los factores de riesgo cardiovascular conocidos, particularmente la hipercolesterolemia severa de los afectados de HF. Mabuchi y cols. han demostrado mediante angiografía que la estenosis coronaria comienza a los 17 años en los varones y a los 25 años en las mujeres con HF³⁴. No existen estudios prospectivos diseñados para conocer cuales son los factores asociados a un aumento en el riesgo de enfermedad cardiovascular en los niños con HF. Algunos factores de riesgo como la diabetes y la hipertensión son poco comunes en los niños, y otros como el consumo de tabaco, o alteraciones en el C-HDL y triglicéridos se modifican generalmente después de los 10 años de edad. La obesidad puede aparecer tempranamente y es un determinante importante de las concentraciones de lípidos. En la HF, el tipo de mutación puede determinar un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular. La historia familiar probablemente es uno de los factores más importantes para determinar el riesgo car-

diovascular en los niños con HF. Así, un niño que tiene antecedentes de enfermedad cardiovascular en uno de sus padres o en familiares cercanos, deberá ser tratado antes que unos niños sin estos antecedentes. Sin embargo, si el niño no adquiere muchos de los hábitos de vida (consumo de tabaco, dieta inadecuada, etc.) de su padre con HF, el riesgo atribuido a la historia familiar probablemente disminuirá³⁵. Al contrario de lo que ocurre en adultos, hay pocas evidencias del efecto reductor de los lípidos plasmáticos y los factores de riesgo en niños y adolescentes. El desarrollo de nuevos indicadores de riesgo no invasivos del proceso de la arteriosclerosis, tales como la evaluación de la reactividad de la arteria braquial³⁶, calcificación de arterias coronarias³⁷, y el complejo íntima-media carotídeo³⁸, pueden servir como futuras dianas para monitorizar las intervenciones terapéuticas en este rango de edad³⁹.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido posible gracias a la ayuda de la Red Temática G03/181: «Estudio genético, metabólico, clínico, terapéutico y epidemiológico de las hiperlipemias hereditarias en España» del Instituto de Salud Carlos III.

BIBLIOGRAFÍA

- Goldstein JL, Brown MS: Familial hypercholesterolaemia. En: Scriver CR y cols., editores. The metabolic basis of inherited disease. Nueva York, McGraw-Hill, 1995: 1215-1245.
- Slack J: Risks of ischaemic heart-disease in familial hyperlipoproteinaemic status. *The Lancet* 1969; 1380-1382.
- Stone NJ, Levy RI, Fredrikson DS, Verter J: Coronary artery disease in 116 kindred with familial type II hyperproteinemia. *Circulation* 1974; 49: 476-488.
- Brown MS, Goldstein JL: A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science* 1986; 232: 34-47.
- Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4,444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-1389.
- Shepherd J, Cobbe SM, Ford I y cols.: Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301-1307.
- WHO-Human Genetics, DoNDP, Familial Hypercholesterolaemia-Report of a second WHO Consultation, ed. WHO. 1999, Geneva.
- 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: 2486-2497.
- Gagne C, Moorjani S, Brun D, Toussaint M, Lupien PI: Heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis* 1979; 34: 13-24.
- Beaumont VB, Jacotot B, Beaumont J-L: Ischaemic disease in men and women with familial hypercholesterolaemia and xanthomatosis. *Atherosclerosis* 1976; 24: 441-450.
- Jensen J, Blankenhorn DH, Kornerup V: Coronary disease in familial hypercholesterolaemia. *Circulation* 1967; 36: 77-82.
- Sijbrands EJG, Westendorp RGJ, Defesche JC, De Meier PHEM, Smelt AHM, Kastelein JPJ: Mortality over two centuries in large pedigree with familial hypercholesterolaemia: family tree mortality study. *BMJ* 2001; 322: 1019-1022.
- Department of Health, Health Survey for England, 1998: Cardiovascular Disease. 1999, London: The Stationery Office.
- Scientific Steering Committee (SSC) in Behalf of the Simon Broome Register Group. Mortality in treated heterozygous familial hypercholesterolaemia: implications for clinical management. *Atherosclerosis* 1999; 142: 105-112.
- Marks D, Thorogood M, Neil AW, Humphries SE: Diagnosis, natural history, and treatment of familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis* 2003; 168: 1-14.
- Scientific Steering Committee (SSC) in Behalf of the Simon Broome Register Group. Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolemia. *BMJ* 1991; 303: 893-896.
- Kotze MJ, De Villiers WJS, Steyn K, Kriek JA, Marais AD, Langenhoven E y cols.: Phenotypic variation among familial hypercholesterolemic heterozygous for either one of two Afrikaner founder LDL receptor mutations. *Arterioscler Thromb* 1993; 13: 1460-1468.
- Hill JS, Hayden MR, Frohlich J, Pritchard PH: Genetic and environmental factors affecting the incidence of coronary artery disease in heterozygous familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb* 1991; 11: 290-297.
- Alonso R, Castilla S, Civeira F, Puzo J, La Cruz JJ, Pocovi M, Mata P: Heterozygous familial hypercholesterolemia in Spain. Description of 819 non related cases. *Med Clin (Barc)* 2002; 118: 487-492.
- Ferrieres J, Lambert J, Lussier-Cacan S, Davignon J: Coronary artery disease in heterozygous familial hypercholesterolemia patients with the same LDL receptor gene mutation. *Circulation* 1995; 92: 290-295.
- Bertolini S, Cantadora A, Averna M, Cortese C, Motti C, Martini S y cols.: 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: E41-E52.
- International Panel on Management of Familial Hypercholesterolemia. Guidelines for the diagnosis and management of heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2004; 173: 55-68.
- Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB: Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97: 1837-1847.
- Dahlen GH: Lp(a) lipoprotein in cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 1994; 108: 111-126.
- Ridker PM, Hennekens CH, Stampfer MJ. A prospective study of lipoprotein (a) and the risk of myocardial infarction. *JAMA* 1993; 270: 2195-2199.
- NHLBI Obesity Education Initiative Expert Panel. Clinical guidelines on identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: the evidence report. Bethesda, Md: National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute, 1998.
- Rimm EB, Stampfer MJ, Giovannucci E, Ascherio A, Spiegelman D, Colditz GA, Willet WC: Body size and fat distribution as predictors of coronary heart disease among middle-aged and older US men. *Am J Epidemiol* 1995; 141: 1117-1127.
- Rodríguez BL, Curb JD, Burchfiel CM: Physical activity and 23-year incidence of coronary heart disease morbidity and mortality among middle-aged men: the Honolulu Heart Program. *Circulation* 1994; 89: 2540-2544.
- Blair SN: Physical activity, fitness, and coronary heart disease. En: Bouchard C, Shephard RJ, Stephens T, eds. Physical

- activity, fitness and health: international proceedings and consensus statement. Champaign: *Human Kinetics*, 1994: 579-590.
30. Olsson AG: Psychosocial factors and coronary heart disease. *Curr Atheroscler Report* 2004; 6: 1-2.
 31. Malinow MR, Bostom AG, Krauss RM: Homocysteine, diet, and cardiovascular diseases: a statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee, American Heart Association. *Circulation* 1999; 99: 178-182.
 32. Montalescot G, Collet JP, Choussat R, Thomas D: Fibrinogen as a risk factor for coronary heart disease. *Eur Heart J* 1998; 19 (Supl.) H: H11-H17.
 33. Thompson GR, Hollyer J, Waters DD: Percentage change rather than plasma level of LDL-cholesterol determines therapeutic response in coronary Heart disease. *Curr Opin Lipidol* 1995; 6: 386-388.
 34. Mabuchi H, Koizumi J, Shimizu M, Takeda R y the Hokuriku FH-CHD study group: Development of coronary Herat disease in familial hipercolesterolemia. *Circulation* 1989; 79: 225-332.
 35. Tonstad S: Clinical Implications of familial hipercolesterolemia in childhood. *Hjerteforum* 1997 (Supl. 3); 10: 6-61.
 36. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Millar OI, Sullivan ID y cols.: Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340: 1111-1115.
 37. Mahoney LT, Burns TL, Stanford W, Thompson BH, Witt JD, Rost CA y cols.: Coronary risk factors measured in childhood and young adult life are associated with coronary artery calcification in young adults: the Muscatine Study. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 277-284.
 38. Tonstad S, Joakimsen O, Stensland-Bugge E, Leren TP, Ose L, Russell D, Bonna KH: Risk factors related to carotid intima-media thickness and plaque in children with familial hypercholesterolemia and control subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16: 984-991.
 39. McCrindle BW, Helden E, Cullen-Dean G, Conner WT: A randomized crossover trial of combination pharmacologic therapy in children with familial hyperlipidemia. *Pediatr Res* 2002; 51: 715-721.
 40. American Academy of Pediatrics. National Cholesterol Education Program: report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in children and adolescents. *Pediatrics* 1992; 89: 525-584.

Alimentación y otros hábitos saludables en el manejo de las hiperlipemias genéticas

F. Pérez-Jiménez, F. Fuentes-Jiménez, P. Pérez Martínez y J. López-Miranda

Unidad de Lípidos y Arterioesclerosis. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. España.

INTRODUCCIÓN

Las hiperlipemias genéticas son un conjunto de procesos en los que existe un elevado riesgo cardiovascular. Las más frecuentes se heredan de modo dominante y son la hiperlipemia familiar combinada (HFC) y la hipercolesterolemia familiar heterocigota (HF). El sustrato genético de la primera no se conoce hasta el momento y se caracteriza por la existencia de una elevación compleja de las lipoproteínas plasmáticas, con incremento del colesterol transportado en las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y de las partículas ricas en triglicéridos. Por lo que respecta a la HF, se trata de un trastorno monogénico que resulta de una mutación en el receptor de las LDL, lo que se acompaña de una importante elevación del colesterol LDL con alteraciones cualitativas de las partículas, y un aumento en la incidencia de arteriosclerosis¹. En muchos de los pacientes, con enfermedades cardiovasculares de naturaleza isquémica, coexiste más de un factor de riesgo, en ocasiones constituyendo un complejo denominado síndrome metabólico; ello determina que su riesgo cardiovascular tenga carácter multifactorial. Sin embargo, en las hiperlipemias genéticas, el trastorno del metabolismo lipídico es tan severo que constituye el fundamental y casi exclusivo factor de riesgo que tienen estos pacientes. Por ello el tratamiento farmacológico es insustituible en estos casos y supone el eje principal de su manejo clínico^{2,3}. No obstante el estilo de vida saludable y, sobre todo, la alimentación, son claves en su manejo ya que pueden influir en el curso natural de la enfermedad isquémica. Y es que estos pacientes son vulnerables a otros factores de riesgo que pueden ser modificados a través de la dieta, el ejercicio o el abandono del tabaco. En un estudio realizado con los datos de una familia con HF se demostró que en el siglo XIX su mortalidad global no era superior a la de la población mundial, elevándose hacia 1915, para alcanzar su máximo durante los años 50. Ello claramente sugiere que las modificaciones en el estilo de vida han hecho de esta enfermedad un proceso de elevado riesgo cardiovascular, del que, en cierta me-

didada, carecía anteriormente⁴. Otro hecho que le da importancia al estilo de vida es que la adherencia a una dieta sana puede potenciar el efecto hipolipemiente del tratamiento farmacológico, como se observó en el estudio L-TAP⁵. Por otra parte los nutrientes pueden influir en otros factores de riesgo que también modulan el riesgo cardiovascular global, que es elevado y precoz en estos pacientes, como se observó en los primeros 819 casos índice del registro de la Fundación Española de Hipercolesterolemia Familiar⁶. En él se vio que los factores predictivos más importantes de enfermedad cardiovascular prematura, además del nivel de colesterol LDL, fueron el índice de masa corporal en las mujeres y el consumo de tabaco y la presión arterial en los hombres. Otro hecho fundamental es que la dieta puede modificar múltiples mecanismos aterogénicos que van más allá de los lípidos plasmáticos y del colesterol, de modo que cada día se considera en mayor medida que su beneficio tiene un carácter pleiotrópico⁷. Finalmente, recientemente se están introduciendo nuevos alimentos y nuevas pautas dietéticas que consiguen un efecto reductor sobre los lípidos plasmáticos que están igualando a la capacidad hipolipemiente de los propios fármacos, como es el caso de los esteroides vegetales y el de un modelo alimentario en el que se combinan distintos nutrientes saludables⁸⁻¹⁰. Por todo ello y aunque estamos en plena expansión de la tecnología, parece fundamental volver la vista al estilo de vida como el elemento principal en la prevención de las enfermedades cardiovasculares. A continuación vamos a analizar el beneficio de la dieta sobre distintos factores de riesgo y sobre los mecanismos involucrados en la aterogénesis.

COLESTEROL LDL

Este es el factor lipídico más importante, modificable por cambios en el estilo de vida tales como el tipo de alimentación. Son varios los nutrientes que pueden influir en sus niveles plasmáticos, como se indica en la tabla I. Uno de los hechos más conoci-

Tabla I Efecto específico de los distintos tipos de grasa, sobre las fracciones lipídicas, cuando sustituyen a los hidratos de carbono de la alimentación

TIPO DE GRASA	COLESTEROL TOTAL	COLESTEROL LDL	COLESTEROL HDL	TRIGLICÉRIDOS
Saturada	Aumenta	Aumenta	Aumenta	No cambia o se reducen
Monoinsaturada	Aumenta	No cambia	Aumenta	No cambia o se reducen
Poliinsaturada n-3	No cambia	No cambia	No cambia	Importante reducción
Poliinsaturada n-6	No cambia	No cambia	No cambia	No cambia o se reducen

dos es que la grasa saturada eleva el colesterol LDL, lo que se atribuye a su capacidad para reducir la expresión de los receptores LDL hepáticos. Este fenómeno es funcionalmente similar a lo que se produce como consecuencia del defecto genético presente en la HF, aunque en esta enfermedad la repercusión sobre el colesterol plasmático es muy superior. No obstante el efecto reductor de la dieta es variable, como consecuencia de múltiples factores tanto genéticos como ambientales¹¹⁻¹⁴. Un hecho interesante, a tener en cuenta en estos pacientes, es que el efecto hipolipemiente de la dieta es proporcionalmente mayor en los pacientes con niveles más elevados de colesterol LDL¹⁵. El ácido palmítico es el ácido graso saturado más abundante en la alimentación y el que induce un efecto más potente sobre el colesterol. Por el contrario, los ácidos grasos insaturados, de los que el ácido linoleico y el oleico son los principales, reducen el colesterol total y el colesterol LDL, cuando se consumen en sustitución de los ácidos grasos saturados¹⁶. Durante muchos años se ha pensado que la mejor alternativa para reducir el consumo de grasa saturada es sustituyéndola por hidratos de carbono, pero los datos sobre el efecto lipídico de la grasa monoinsaturada está haciendo pensar que este tipo de grasa se considere más idónea para sustituir a aquella en la alimentación occidental. Esa idea la han apoyado varios paneles de expertos, de lo que es un ejemplo el NCEP (National Cholesterol Education Program). En su documento llamado ATP-III se sugiere que la adopción de un modelo de alimentación similar al de la dieta Mediterránea sería muy eficaz para la prevención cardiovascular¹⁷. De todos modos y, partiendo de la propuesta del ATP-III, se están sugiriendo iniciativas de un gran interés para conseguir modelos de alimentación con gran eficacia hipolipemiente. Este es el caso del estudio recientemente publicado en el que, a partir de una dieta elaborada con las directrices nutricionales del ATP-III, se ha intentado mejorar su eficacia potenciando el consumo de nutrientes como la fibra soluble, esteroides de plantas, frutos secos y proteína de

soja. Sus resultados al mes de seguimiento, en un grupo de pacientes con hiperlipidemia, mostró un descenso del colesterol LDL del 28,6%, muy cerca del efecto producido por 20 mg de lovastatina (30,9%); además se observó una reducción de los niveles de proteína C reactiva que fue muy similar con ambas medidas. De este modo se ha demostrado que cuando se potencian los nutrientes beneficiosos se consiguen efectos similares a los del tratamiento farmacológico⁹.

Los poliinsaturados n-3 son un tipo de ácidos grasos de elevado valor biológico, aunque por la escasa cuantía de su consumo tienen una importancia energética limitada. No obstante inducen un marcado efecto en la reducción del riesgo de muerte de origen cardiovascular, hecho demostrado tanto en estudios observacionales como de intervención^{18,19}. En ese aspecto son tan eficaces que se consideran el factor dietético conocido con mayor acción protectora sobre la enfermedad coronaria. Su efecto más probado es la reducción de muerte súbita o de muerte por cualquier causa, en los cuatro meses próximos a un infarto agudo de miocardio, lo que se atribuye a su efecto antiarritmogénico; actualmente hay estudios en curso para demostrar su acción en la prevención primaria coronaria y en la reducción del riesgo de ictus²⁰. Por ello los alimentos ricos en poliinsaturados n-3, tanto de origen vegetal (ácido linoléico) como los procedentes del pescado (ácido eicosapentaenoico y docosaenoico), deben estar presentes en la alimentación de las personas con HF.

Un efecto parecido al de la grasa saturada, sobre los niveles de colesterol LDL, es lo que sucede con el colesterol dietético. Sin embargo su acción es más limitada de lo que se piensa, en gran medida por la escasa capacidad absorbente del intestino²¹. No obstante debe recordarse que la grasa saturada de origen animal generalmente se asocia al colesterol dietético en los mismos alimentos, por lo que las medidas para reducir la primera también afectan al segundo. Un caso especial es el de la grasa saturada de origen vegetal, abundante en las grasas tropicales de coco, palma o palmiste; aunque tienen una

importante acción aterogénica, al elevar el colesterol LDL, en ellas no existe el colesterol, al ser éste un producto exclusivamente animal.

En los últimos años se ha desarrollado el concepto de nuevos alimentos, término que va unido al de alimento funcional y que se ha consolidado con el reconocimiento, en el año 2000, del primer alimento autorizado con dicho calificativo por la Unión Europea. Se trata de una margarina enriquecida con beta sitosterol que consigue una reducción importante del colesterol LDL⁸. El concepto de alimento funcional, referido a todo aquel capaz de ejercer efectos biológicos beneficiosos diferentes a su acción nutricional, se puede extender a un elevado número de productos naturales que, en virtud de poseer componentes fisiológicamente activos, proporcionan beneficios muy variados para la salud²². Ello incluye a los alimentos en su situación natural como a los fortificados o enriquecidos²³. Dentro de esa idea, en una reciente revisión sobre alimentos funcionales, se le da tal calificativo a la proteína de soja, la avena, el psyllium, la semilla de lino, el ajo, el té, el pescado, las uvas, los frutos secos y las margarinas antes referidas²⁴. De estas últimas existen dos marcas, una rica en beta sitosterol y otra en sitostanol, aunque en nuestro país sólo se ha comercializado la primera. Ambas son capaces de reducir el colesterol LDL, tanto en personas normales como en hipercolesterolémicos, tomen o no tratamiento farmacológico y sigan o no dietas pobres en colesterol o en grasa^{10,25}. El aporte diario de 2,5 g de esteroides en personas adultas, induce a las tres semanas una reducción media de un 15% en el colesterol LDL, efecto que se mantiene a pesar de la administración simultánea de estatinas^{8,26}. También se ha investigado su eficacia en niños de 7 años con HF, en los cuales el consumo de 18 g diarios de margarina (1,6 g de esteroides vegetales), durante 8 semanas, redujo el nivel de colesterol LDL un 10%. En un estudio posterior, en niños con HF, también se objetivó un descenso del colesterol LDL del 14% tras la ingesta diaria de 2,3 g de esteroides vegetales durante 4 semanas, aunque no se observó una mejoría en la función endotelial²⁷. Entre los muy escasos efectos secundarios asociados a su consumo está el mínimo descenso de carotenos, de escasa relevancia biológica. Por ello su empleo se puede recomendar en la población infantil, aunque sería conveniente potenciarles la ingesta de frutas y verduras, para compensar la potencial acción sobre dichos micronutrientes²⁸. En este nuevo concepto de alimentos funcionales y, además de los mencionados anteriormente, hoy podríamos incorporar a productos tales como el aceite de oliva, ya que por sus variados efectos pleiotrópicos alcanza un significado saludable que va más allá de su valor nutricional²⁹.

COLESTEROL HDL

Actualmente existe suficiente información para considerar que el estilo de vida modifica no sólo el colesterol LDL sino también el transportado en las HDL, lo que tiene gran importancia en la prevención cardiovascular. De todas las medidas la que más aumenta sus niveles es evitar el sobrepeso y la obesidad, lo que se consigue por la acción conjunta del ejercicio físico y la reducción en la ingesta calórica. Un metaanálisis de más de 70 estudios mostró que el colesterol HDL aumenta en 2 mg/dl por cada 4,5 kg de reducción de peso³⁰. Pero además de ello la cantidad de grasa que se consume también lo influye, ya que la reducción en su ingesta lo disminuye, por lo que la idea tradicional de sustituir el exceso de grasa saturada por hidratos de carbono puede resultar poco satisfactoria y hay una opinión que preconiza que dicha sustitución se debe hacer con grasa monoinsaturada, lo que impediría la reducción de HDL³¹.

Una fracción lipídica, que está representada en pequeñas cantidades en nuestra alimentación, pero que es frecuente en otros países europeos y en Estados Unidos, son los ácidos grasos *trans*. Su importancia deriva de que su aporte elevado aumenta el riesgo cardiovascular y el riesgo de cáncer. Su efecto sobre el colesterol LDL es similar al de la grasa saturada pero además induce un descenso en los niveles de colesterol HDL, por lo que es el tipo de ácido graso alimentario más perjudicial³². Un conjunto de productos, que selectivamente aumentan el colesterol transportado en estas lipoproteínas, son las bebidas alcohólicas. Se piensa que su consumo moderado es beneficioso, sea cual sea el tipo de bebida, ya que múltiples datos observacionales vinculan su beneficio al propio alcohol y no a su contenido en antioxidantes. En este sentido ciertos datos sugieren que su acción incrementando el colesterol HDL justifica el 50% de su acción preventiva³³.

OTRAS FRACCIONES LIPÍDICAS

Los estudios sobre los efectos lipídicos de la dieta abarcan acciones de importancia creciente, a través de los cuales podría influir en el riesgo cardiovascular. Entre ellos se incluye su acción sobre la oxidabilidad de las LDL, su efecto sobre los triglicéridos plasmáticos y sobre las lipoproteínas ricas en triglicéridos de origen postprandial. Con respecto al primero, es bien conocido que la oxidación de las lipoproteínas produce efectos biológicos que conducen al inicio de la enfermedad aterotrombótica, hecho especialmente importante en los pacientes con hiperlipemia genéticas. Entre dichos efectos se incluyen su acción sobre la captación de las LDL por

los macrófagos, la adhesión de los leucocitos al endotelio, su quimiotaxis al espacio subendotelial y la alteración de la vasodilatación dependiente del endotelio³⁴. Uno de los factores que puede influir en la oxidación de las LDL es la grasa de la dieta, ya que un consumo elevado de ácidos grasos poliinsaturados n-6 la aumenta, mientras que se reduce con el de monoinsaturados; sin embargo el efecto de los ácidos grasos poliinsaturados n-3 es menos claro³⁵⁻³⁸. Por otra parte existen ciertos alimentos ricos en grasa, en especial el aceite de oliva en su forma virgen que, además de su riqueza en monoinsaturados, también aporta otros micro nutrientes de gran capacidad antioxidante, como son la vitamina E y los polifenoles, productos ausentes en otros aceites que han de ser refinados para su consumo humano^{39,40}. De modo similar otros alimentos ricos en estos componentes minoritarios podrían inducir un efecto protector antioxidante, de lo que es un ejemplo bastante estudiado el vino⁴¹.

Con respecto a los triglicéridos plasmáticos, es conocido que sus niveles se incrementan cuando el aporte calórico proporcionado por los hidratos de carbono es elevado, mientras que se reducen cuando la ingesta calórica procede de las grasas. Además su ingesta elevada podría favorecer la resistencia a la insulina, como confirmó el estudio Delta y que supone un descenso adicional de las HDL y un mayor riesgo del desarrollo de síndrome metabólico⁴². Este hecho es muy importante porque si se potencia el consumo de ácidos grasos monoinsaturados se consiguen múltiples beneficios, junto a la reducción en los niveles de triglicéridos; por ello esta grasa es un nutriente que debe considerarse de gran interés en la dieta en pacientes con hiperlipemias genéticas, sobre todo cuando se acompañen de la elevación de triglicéridos y siempre que se controle el aporte calórico total para normalizar el peso⁴³.

LIPEMIA POSTPRANDIAL

La situación postprandial constituye el estado metabólico habitual en el que se encuentra el ser humano a lo largo del día, al producirse una superposición de los productos absorbidos en las distintas comidas diarias. Este estado se caracteriza por un aumento de los triglicéridos totales y de las lipoproteínas ricas en triglicéridos de origen intestinal y hepático. En la última década se ha vuelto a revalorizar la hipótesis de Zilversmit, quién propuso, en los años 1960-70, que las partículas remanentes de quilomicrones, procedentes de la absorción intestinal, desempeñan un papel importante en la patogenia de la arteriosclerosis. Esta idea se ha reforzado con varios estudios clínicos y epidemiológicos,

como son los de casos y controles, en los que se ha observado que los pacientes, con enfermedad coronaria, presentan niveles de triglicéridos postprandiales mayores^{44,45}. Más recientemente, en un estudio de cohortes, se ha confirmado que las partículas remanentes postprandiales tienen un valor predictivo para el desarrollo de enfermedad coronaria⁴⁶. Adicionalmente estudios realizados en personas con HF han mostrado un retraso en el aclaramiento de los remanentes de quilomicrones, hecho que puede colaborar en la aterogénesis acelerada de estas partículas⁴⁷. La variabilidad individual de la respuesta lipémica postprandial excede a la que se produce en la lipemia del ayuno, debido a la influencia de factores ambientales y genéticos. Entre los primeros se incluyen el grado de actividad física, el consumo de alcohol y tabaco, el estatus hormonal de la mujer y el sexo. Pero quizá uno de los factores más relevantes es el tipo de alimentación habitual de las personas. Se conoce que el consumo de dietas ricas en grasa saturada favorecen un mayor aumento de partículas ricas en triglicéridos postprandiales que cuando se consumen dietas ricas en ácidos grasos poliinsaturados n-3, mientras que es intermedio el incremento producido por los ácidos grasos poliinsaturados n-6 y monoinsaturados. En general la menor respuesta lipémica postprandial se observó tras el consumo de dietas muy pobres en grasa y de dietas ricas en grasa poliinsaturada de la serie n-3⁴⁸.

METABOLISMO DE LOS HIDRATOS DE CARBONO

Se conoce que la diabetes tipo 2 puede prevenirse o controlarse con la alimentación adecuada, en especial cuando aquella se asocia a sobrepeso. Tradicionalmente la dieta del diabético se basaba en el consumo preferente de hidratos de carbono complejos y fibra, con bajo aporte graso, pero hoy día se piensa que el modelo alimentario mediterráneo es una de las mejores opciones para el control de esta enfermedad. En un meta-análisis realizado sobre 10 estudios practicados en pacientes con diabetes tipo 2, al comparar la grasa monoinsaturada con los hidratos de carbono, aquella redujo los niveles de glucosa, tanto en ayunas como en el estado postprandial, disminuyendo el perfil de glucosa e insulina de 24 horas y las necesidades diarias de hormona⁴⁹. Precisamente un subgrupo de diabéticos, que se beneficia especialmente de la dieta rica en ácido oleico, es el de los pacientes con niveles elevados de triglicéridos; por ello los grupos de expertos recomiendan que en esta subpoblación parece indicado incrementar el aporte de monoinsaturados en sustitución de los hidratos de carbono⁵⁰.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL

La hipertensión arterial es, junto a las dislipemias y la diabetes, el tercer gran factor de riesgo modificable con la alimentación. Existen pruebas de ello tanto en estudios observacionales como en los de intervención⁵¹. Uno de los nutrientes más directamente relacionado con el incremento de las cifras tensionales es el excesivo aporte de sodio, como se ha confirmado en un metanálisis de 56 ensayos clínicos⁵². Sin embargo otros minerales, como el calcio, inducen un efecto contrario, como indican los interesantes resultados del estudio DASH, en el que se demostró el beneficio del consumo de vegetales y productos lácteos, atribuido en bastante medida a la riqueza en calcio de dicha dieta⁵³. También la reducción en el aporte de grasa saturada se asocia a niveles más bajos de presión arterial, en especial porque facilita el control del peso. Con respecto a otros tipos de grasa, se piensa que la grasa insaturada tiene un efecto hipotensor, lo que se ha confirmado especialmente con los suplementos de ácidos grasos n-3 procedentes de pescado⁵⁴. Las evidencias del efecto de las grasas monoinsaturadas son más escasas, existiendo algunos estudios observacionales y de intervención que sugieren que se comportarían como otras grasas insaturadas^{29,55,56}. Uno de los trabajos más interesantes demostró que la dieta mediterránea, rica en aceite de oliva, redujo la necesidad de medicación en pacientes hipertensos, lo que abre un campo de aplicación clínica de sumo interés⁵⁷.

EFFECTOS PLEIOTRÓPICOS CARDIOVASCULARES

En los últimos años se ha ido acumulando experiencia del efecto de la alimentación sobre los mecanismos que determinan el inicio y progresión de la arteriosclerosis, al margen de los factores de riesgo. Anteriormente hemos comentado su acción sobre la protección de la oxidación de las lipoproteínas, a lo que hay que añadir su efecto sobre otros elementos que participan en el desarrollo de la placa y en la aparición de episodios clínicos, incluyendo distintos componentes de la pared vascular y de la hemostasia. Uno de ellos es el endotelio, membrana unicelular de gran actividad funcional y clave en la regulación del tono vascular⁵⁸. Además de su acción vasomotora, las células endoteliales secretan múltiples metabolitos involucrados en los complejos mecanismos de coagulación, fibrinólisis, adhesión y migración transendotelial de los leucocitos circulantes. Existen datos que indican que los nutrientes pueden modular el proceso de activación endotelial, de lo que es ejemplo el estudio de Carluccio y cols.⁵⁹, que

demonstró que la incorporación de ácido oleico, a los lípidos celulares, disminuyó la expresión de varias moléculas de adhesión, como el VCAM-1. Mata y cols.⁶⁰ observaron que la alimentación rica en aceite de oliva redujo la adhesión de los monocitos a células endoteliales que se expusieron a las LDL obtenidas durante dicha dieta. Pero además la dieta también puede modular la función vasomotora, uno de los mecanismos que primero se altera durante el proceso de lesión endotelial. Tanto el consumo de poliinsaturados n-3 como el de monoinsaturados, ambos abundantes en nuestra alimentación, mejoran la vasodilatación dependiente del endotelio^{61,62}. Esas evidencias apoyan la idea de que la alimentación Mediterránea influye tanto en la biología de las células endoteliales como en las de otros elementos relacionados con la pared vascular, importantes en el proceso aterogénico.

Otro factor importante en la aterogénesis es la formación del trombo, en cuyo desarrollo participan las plaquetas, los mecanismos de coagulación y de fibrinólisis. Desde hace años se conoce que los ácidos grasos n-3 pueden influenciar la hemostasia, pero también los monoinsaturados pueden modular distintos factores relacionados con la trombosis como se recoge en la tabla II. En un estudio se demostró que dietas ricas en grasa insaturada, tanto mono como poliinsaturada, reducen la sensibilidad de las plaquetas al efecto de agentes proagregantes⁶³. Junto a ello se ha visto que el Factor von Willebrand, un componente de la coagulación, puede reducirse con una alimentación rica en grasa monoinsaturada, al igual que los niveles plasmáticos de Factor VII, mientras que la grasa saturada induce un

Tabla II Efectos biológicos, no lipídicos, relacionados con el consumo de una alimentación rica en grasa monoinsaturada

Nivel de Evidencia	Efectos que se pueden observar
Demostrado	Las LDL se oxidan menos <i>in vitro</i> Mejora el control de la diabetes tipo 2
Probable	Reducción de la presión arterial Mejora la respuesta vasodilatadora dependiente del endotelio Disminuye la adhesión y quimiotaxis monocitaria Aumenta el cociente fibrinolítico Disminuyen los niveles de factores de la coagulación, como el Factor von Willebrand y el Factor VII Reducción mitótica de las de células musculares lisas

efecto contrario. Ello implica que la dieta de tipo occidental induce un efecto protrombótico, frente al efecto favorable de los modelos alimentarios ricos en grasa monoinsaturada⁶⁴⁻⁶⁶. También la fibrinólisis, mecanismo enzimático clave en la estabilización y progreso del trombo, puede influirse con la dieta Mediterránea. Estudios realizados con alimentación mediterránea ha mostrado una reducción de los niveles plasmáticos de PAI-1, el inhibidor principal de la fibrinólisis, lo que se ha constatado con distintas poblaciones y diferentes diseños, lo que sugiere que dicha dieta puede aumentar la capacidad fibrinolítica, reduciendo la carga trombótica⁶⁷⁻⁶⁹.

HOMOCISTEINA

Los niveles plasmáticos elevados de homocisteína se han asociado con un aumento en el riesgo de padecer enfermedad coronaria. Sus niveles plasmáticos están regulados por factores ambientales y genéticos⁷⁰. Entre los primeros, el tipo de dieta consumida y en particular el consumo de alimentos ricos en ácido fólico, vitamina B₁₂ y vitamina B₆ son sus principales determinantes dietéticos. Un meta-análisis reciente⁷¹ demostró que la suplementación de la dieta con ácido fólico redujo los niveles plasmáticos de homocisteína en un 25%, mientras que su aporte conjunto, con vitamina B₁₂, los redujo adicionalmente en otro 7%.

EVIDENCIAS CLÍNICAS DEL EFECTO PREVENTIVO DE LA DIETA

Existen múltiples estudios clínicos que demuestran una reducción del riesgo cardiovascular con distintos componentes de la dieta. La mayoría de ellos son observacionales y han investigado tanto la acción de nutrientes específicos, como de alimentos completos o modelos alimentarios globales. Entre ellos se incluye la demostración del efecto protector de los componentes fenólicos, vitamina E, beta carotenos, fibra, frutos secos, ingesta moderada de alcohol, aceite de oliva, frutas, verduras, los modelos de alimentación vegetariana, mediterránea u oriental^{72,73}. Sin embargo para poder hacer recomendaciones seguras a la población general es mucho más interesante la información inspirada en los estudios de intervención. Generalmente estos se han ocupado de probar la eficacia de dietas con distinta cantidad o tipo de grasas y se iniciaron en los años sesenta. Los primeros ensayos defraudaron, generalmente porque carecían de diseños de suficiente confianza y los resultados fueron poco seguros. Sin embargo en los últimos diez años se han publicado varios estudios que, con diseños mucho más

actuales, han ampliado el conocimiento sobre la relación entre el consumo de grasa y el riesgo cardiovascular. Entre ellos merece destacarse el estudio Gissi, en el que se investigó el efecto de los ácidos grasos n-3 de origen marino en una población de 11.324 personas en donde se demostró un descenso de la muerte súbita del 26% y de la mortalidad total del 13%¹⁹. En el estudio Lyon se ensayó un modelo de dieta que pretendía simular la tradicional de la isla de Creta, caracterizada por su bajo contenido en grasa y el elevado consumo de ácido linoléico⁷⁴. Se consiguió un descenso de infarto de miocardio no mortal y de muerte cardiovascular del 70%, asociándose dicho beneficio con el elevado consumo de ácido linoléico. Similares resultados se han encontrado con una dieta rica en aceite de pescado y aceite de mostaza, rico en ácido linoléico⁷⁵. Más recientemente, en esa misma línea, se aleatorizaron 1.000 pacientes de alto riesgo a recibir una dieta denominada Indo-Mediterránea, frente a otra control, con una reducción del riesgo cardiovascular del 50%. Los controles recibieron un aporte graso del 29,1% (dieta NCEP-I), frente al 26,3% en los de intervención, potenciándose además en éstos la ingesta de cereales, legumbres, frutos secos, aceite de soja y de mostaza, con un consumo de ácido linoléico de 1,8 g al día, frente a 0,8 g del grupo control. Uno de los hechos más interesantes de estos trabajos es que el beneficio no se justificó por el descenso de colesterol LDL e, incluso en el estudio Lyon, tal parámetro no se modificó, lo que da idea del potencial beneficioso de los efectos pleiotrópicos no lipídicos de la dieta.

EJERCICIO FÍSICO

Otra recomendación fundamental es la práctica de ejercicio físico, capaz de mejorar el perfil lipídico en su conjunto, aunque con un efecto preferente sobre el colesterol HDL. En un estudio en que se cuantificó su impacto se demostró que cada kilómetro de carrera por semana aumenta el colesterol HDL 0,2 mg/dl, frente a un descenso del colesterol LDL en 0,1 mg/dl⁷⁶. Además la realización de ejercicio físico regular puede retrasar el inicio y progreso de la enfermedad coronaria a través de múltiples efectos favorables sobre el peso corporal, la presión arterial, la sensibilidad periférica a la insulina y el riesgo de desarrollar diabetes, el perfil lipídico, la función endotelial y la actividad inflamatoria. La mayoría de los estudios epidemiológicos han demostrado que la práctica de ejercicio físico, de manera moderada y periódica, equivalente a caminar diariamente 30 min, determina una reducción de un 30% en el riesgo de desarrollar cualquier evento cardiovascular y de un 30-40% de desarrollar un infarto agudo de miocar-

dio⁷⁷. Además, el ejercicio físico previene y retrasa el desarrollo de claudicación intermitente y arteriopatía periférica.

RECOMENDACIONES PRÁCTICAS

Los hechos hasta aquí discutidos sientan las bases para considerar que las personas afectas de hiperlipemias genéticas, deban extremar sus hábitos de vida saludable. Por ello la educación se comenzará cuando más precoz posible, recordando que su beneficio no se limita a su acción sobre los triglicéridos y el colesterol plasmáticos, por lo que no deben supeditarse a los niveles lipídicos. En la tabla III se recogen las líneas de actuación más importantes e incluyen no fumar, la práctica regular de ejercicio físico y una alimentación adecuada. Los niños deberían iniciar estos hábitos muy precozmente (a partir de los 3 años de edad) para que tengan un mayor impacto en su prevención; además, para facilitar su cumplimiento, las medidas se pueden hacer extensivas a toda la familia. Cuando exista un incremento de colesterol LDL se debe recomendar el empleo de productos ricos en esteroides vegetales que, en el momento actual, se centran sobre todo en las margarinas, ya que no existen suficientes trabajos de eficacia con otros alimentos. Los niños pueden comenzar el consumo de estos productos a partir de los 7 años de edad, aumentando la ingesta simultánea de verduras y frutas. Una especial atención se le debe dar al tabaco, luchando selectivamente en el seno de la familia, para evitar la adopción de este hábito. Finalmente, la práctica de ejercicio físico se debe reforzar, para que se mantenga toda la vi-

da. De esta manera mejorará la expectativa saludable de estas personas, contribuyendo de un modo muy notable al beneficio que se obtenga con el tratamiento farmacológico.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido posible gracias a la ayuda de la Red Temática GO3/181 estudio genético, metabólico, clínico, terapéutico, farmacológico y epidemiológico de las Hiperlipemias Genéticas Hereditarias en España, del Instituto de Salud Carlos III. Asimismo hemos contado con el apoyo de las Consejerías de Salud y de Educación de la Junta de Andalucía (PAI), de la Fundación Reina Sofía-Cajasur y de la Universidad de Córdoba.

BIBLIOGRAFÍA

- Benítez S, Ordóñez-Llanos J, Franco M, Marín C, Paz E, Lopez-Miranda J, Otal C, Pérez-Jiménez F, Sánchez-Quesada JL: Effect of simvastatin in familial hypercholesterolemia on the affinity of electronegative low-density lipoprotein subfractions to the low-density lipoprotein receptor. *Am J Cardiol* 2004; 93: 414-20.
- Civeira F. Guidelines for the diagnosis and management of heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2004; 173: 55-68.
- Pérez-Jiménez F, Fuentes Jiménez F, Fernández de la Puebla RA, López-Miranda J: Tratamiento de la hipercolesterolemia familiar. *Cardiovascular Risk Factors* 2002; 11: 174-183.
- Sijbrands EJG, Wesendorp RGJ, Defesche JC, Meier PHE, Smelt AH, Kastelein JJ: Mortality over two centuries in large pedigree with familial hypercholesterolaemia: family tree mortality study. *BMJ* 2001; 322:1019-1023.
- Pearson T, Laurora I, Chu H, Kafonek S: The lipid treatment assessment project. *Arch Intern Med* 2000; 160: 459-467.
- Alonso R, Castillo S, Alonso R, Castillo S, Civeira F, Puzo J, La Cruz JJ, Pocovi M, Mata P: Hipercolesterolemia Familiar Heterocigota en España. Estudio descriptivo de 819 casos no relacionados. *Med Clin* 2002; 118: 487-492.
- López-Miranda J, Pérez-Martínez P, Pérez-Jiménez F: La alimentación Mediterránea. Un estilo de vida con efectos saludables que va más allá del colesterol. *Nutr Obes* 2002; 5: 186-193.
- Law M: Plant sterol and stanol margarines and health. *Brit Med J* 2000; 320:861-864.
- Jenkins D, Kendall C, Marchie A, Faulkner D, Wong J, Souza R y cols.: Effects of a dietary portfolio of cholesterol-lowering foods vs lovastatin on serum lipids and C-reactive protein. *JAMA* 2003; 290: 502-510.
- Hallikainen MA, Sarkkinen ES, Gylling H, Erkkilä AT, Uusitupa MJ: Comparison of the effects of plant sterol ester and plant stanol ester-enriched margarines in lowering serum cholesterol concentrations in hypercholesterolaemic subjects on a low-fat diet. *Eur J Clin Nutr* 2000; 54: 715-725.
- Jansen S, López-Miranda J, Salas J, Castro P, Paniagua JA, López-Segura F y cols.: Plasma lipid response to hypolipidemic diets in young healthy non-obese men varies with body mass index. *J Nutr* 1998; 128: 1144-9.
- López Miranda J, Castro P, Ordoñas JM, Pérez Jiménez F: Gene-diet interaction as determinant of cholesterol plasma le-

Tabla III Recomendaciones para llevar un estilo de vida saludable

PRINCIPIOS FUNDAMENTALES

1. Vigilar el peso
2. Evitar alimentos precocinados, bollería y fritos comerciales
3. Elección prioritaria de alimentos vegetales
4. Elegir aceites vegetales, en especial aceite de oliva
5. Potenciar el consumo de pescado, frutos secos, soja y té
6. Consumir margarinas o lácteos ricos en esteroides vegetales
7. Limitar la ingesta de alimentos de alto valor energético
8. No fumar
9. Hacer una hora de ejercicio físico diario

- vels. Research Advances in Lipids. Edit Global Research Network, 2000.
13. Carmena-Ramón RF, Ordovas JM, Ascaso JF, Real J, Priego MA, Carmena R: Influence of genetic variation at the apo A-I gene locus on lipid levels and response to diet in familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 1998; 139: 107-13.
 14. Carmena-Ramón R, Ascaso JF, Real JT, Ordovas JM, Carmena R: Genetic variation at the apoA-IV gene locus and response to diet in familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 1266-74.
 15. Fernández de La Puebla RA, Carmona J, Fuentes F, Marín C, Gómez P, Lopez-Miranda J, Perez-Jimenez F: El grado de respuesta del colesterol LDL a la dieta, en hombres hipercolesterolémicos, depende del nivel basal. *Med Clin (Barc)*: 2002; 118: 737-740.
 16. Mensink M, Katan M: Effect of dietary fatty acids on serum lipids and lipoproteins. *Arterioscler Thromb* 1992; 12: 911-919.
 17. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Educational Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-2497.
 18. Hasler CM, Kundrat S, Wool D: Functional foods and cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep* 2000; 2: 467-475.
 19. GISSI-Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 1999; 354: 447-55.
 20. Harris WS, Park Y, Isley W: Cardiovascular disease and long chain omega-3 fatty acids. *Curr Opin Lipidol* 2003; 14: 9-14.
 21. Ros E: El colesterol de la dieta y su escasa influencia sobre la colesterolemia y el riesgo cardiovascular. *Clin Invest Arterioscler* 2000 12: (Supl. 2): 20-26.
 22. International Life Sciences Institute North America foods component reports. *Crit Rev Food Sci Nutr* 1999; 39: 316.
 23. American Dietetic Association 1999; Position of the American Dietetic Association: Phytochemicals and functional foods. *J Am Diet Assoc* 1999; 99: 1278-1285.
 24. Mustaad V, Kris-Etherton PM: Beyond cholesterol lowering: Deciphering the benefits of dietary intervention on cardiovascular diseases. *Curr Atheroscler Reports* 2000; 2: 461-466.
 25. Vuorio AF, Gylling H, Turtola H, Kontula K, Ketonen P, Miettinen TA: Stanol ester margarine alone and with simvastatin lowers serum cholesterol in families with familial hypercholesterolemia caused by the FH-North Karelia mutation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 500-506.
 26. Neil HAW, Meijer GW, Roe LS: Randomised controlled trial of use by hypercholesterolaemic patients of a vegetables oil sterol-enriched fat spread. *Atherosclerosis* 2001; 156: 329-337.
 27. De Jongh S, Vissers MN, Rol P, Bakker HD, Kastelein JJP, Stroes ESG: Plant sterols lower LDL cholesterol without improving endothelial function in preperturbal children with familial hypercholesterolaemia. *J Inherit Metab Dis* 2003; 26: 343-351.
 28. Amundsen AL, Ose L, Nenseter MS and Ntanios F: Plant sterol ester-enriched spread lowers plasma total and LDL cholesterol in children with familial hypercholesterolemia. *Am J Clin Nutr* 2002, 76: 338-344.
 29. Pérez-Jiménez F, López-Miranda J, Mata P: Protective effect of dietary monounsaturated fat on arteriosclerosis: beyond cholesterol. *Atherosclerosis* 2002; 163: 385-98.
 30. Dattilo AM, Kris-Etherton PM: Effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1992; 56: 320-328.
 31. Mata P, Álvarez-Sala LA, Rubio MJ, Nuño J, De Oya M: Effects of long-term monounsaturated- vs polyunsaturated-enriched diets on lipoproteins in healthy men and women. *Am J Clin Nutr* 1992; 55: 846-50.
 32. Lichtenstein AH, Asuman LM, Jalvert SM, Schaefer EJ: Effects of different forms of dietary hydrogenated fats on serum lipoprotein cholesterol levels. *N Engl J Med* 1999; 340: 1933-1940.
 33. Ginsberg HN: Nonpharmacological management of low levels of High-Density Lipoprotein cholesterol. *Am J Cardiol* 2000; 86 (Supl.): 41L-45L.
 34. Witztum JL, Steinberg D: Role of oxidized low density lipoprotein in atherogenesis. *J Clin Invest* 1991; 88: 1785-1792.
 35. Mata P, Varela O, Alonso R, Lahoz C, De Oya M, Badimon L: Monounsaturated and polyunsaturated n-6 fatty acid-enriched diets modify LDL oxidation and decrease human coronary smooth muscle cell DNA synthesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 2088-2089.
 36. Harats D, Dabach Y, Ben-Naim M, Schwartz R, Berry EM, Stein O, Stein Y: Fish oil ingestion in smokers and nonsmokers enhances peroxidation of plasma Lipoproteins. *Atherosclerosis* 1991, 90: 127-139.
 37. Bonanome A, Pagnan A, Biffanti S, Opportuno A, Sorgato F, Dorella M y cols.: Effect of dietary monounsaturated and polyunsaturated fatty acids on the susceptibility of plasma low density lipoproteins to oxidative modification. *Arterioscler Thromb* 1992; 12: 529-533.
 38. Finnegan YE, Minihane AM, Leigh-Firbank EC, Kew S, Meijer GW, Muggli R y cols.: Plant-and marine-derived n-3 polyunsaturated fatty acids have differential effects on fasting and postprandial blood lipid concentrations and on the susceptibility of LDL to oxidative modification in moderately hyperlipidemic subjects. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 783-795.
 39. Castro P, López Miranda J, Gómez P, Escalante, D López F, Martín A y cols.: Comparison of an oleic acid enriched-diet vs NCEP-I diet on LDL susceptibility to oxidative modifications. *Eur J Clin Nutr* 2000; 54: 61-67.
 40. Benkhalti F, Legssyer A, Gómez P, Paz E, López-Miranda J, Pérez-Jiménez F, El Boustani ES: Effects of virgin olive oil phenolic compounds on LDL oxidation and vasorelaxation activity. *Therapie* 2003; 58: 133-137.
 41. Nigdikar SV, Williams NR, Griffin BA, Howard AN. Consumption of red wine polyphenols reduces the susceptibility of low-density lipoproteins to oxidation *in vivo*. *Am J Clin Nutr* 1998; 68: 258-65.
 42. Ginsberg HN: Nonpharmacological management of low levels of High-Density Lipoprotein cholesterol. *Am J Cardiol* 2000; 86 (Supl.): 41L-45L.
 43. Mensink M and Katan M: Effect of dietary fatty acids on serum lipids and lipoproteins. *Arterioscler Thromb* 1992; 12: 911-919.
 44. Patsch JR, Miesenbock G, Hopferwieser T, Muhlberger V, Knapp E, Dunn JK y cols.: Relation of triglyceride metabolism and coronary artery disease. Studies in the postprandial state. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1992; 12: 1336-1345.
 45. Ebenbichler CF, Kirchmair R, Egger C, Patsch JR: Post-prandial state and atherosclerosis. *Cur Op Lipidol* 1995; 6: 286-290.
 46. Kuguyama K, Doi H, Takazoe K y cols.: Remnant lipoprotein levels in fasting serum predict coronary events in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1999; 99: 2858-2860.
 47. Cabezas MC, De Bruin TW, Westerveld HE, Meijer E, Erkelens DW: Delayed chylomicron remnant clearance in subjects with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *J Intern Med* 1998; 244 (4): 299-307.
 48. Bergeron N, Havel RJ: Assessment of postprandial lipemia: nutritional influences. *Cur Op Lipidol* 1997; 8: 43-52.
 49. Garg A: High-monounsaturated-fat diets for patients with diabetes mellitus. A meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1998; 67 (Supl.): 577S-82S.
 50. American Diabetes Association: Management of Dyslipidemia in Adults with Diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21: 179-182.

51. Haffner SM, Fong D, Hazude HP, Pugh JA, Patterson JK: Hyperinsulinemia, upper body adiposity, and cardiovascular risk factors in non-diabetics. *Metabolism* 1988; 37: 383-385.
52. Midgley JP, Matthew AG, Greenwood CMT, Logan AG: Effect of reduced dietary sodium on blood pressure. A meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1996; 275: 1590-1597.
53. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E y cols.: A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. *N Engl J Med* 1997; 336: 1117.
54. Appel LJ, Miller ER, Seidler AJ, Whelton PK: Does supplementation of diet with «Fish Oil» reduce blood pressure? A meta-analysis of controlled clinical trial. *Arch Intern Med* 1993; 153: 1429.
55. Espino A, López-Miranda J, Castro P, Rodríguez M, López Segura F, Blanco A y cols.: Monounsaturated fatty acid enriched diets lower plasma insulin levels and blood pressure in healthy young men. *Nut Met Cardiovasc Dis* 1996; 6: 147-154. 1996.
56. Salas J, López Miranda J, Jansen, Zambrana JL, Castro P, Paniagua JA y cols.: La dieta rica en grasa monoinsaturada modifica beneficiosamente el metabolismo de los carbohidratos y la presión arterial. *Med Clin (Barc)* 1999; 113: 765-769.
57. Ferrara LA, Raimondi S, d'Episcopo L, Guida L, Dello Russo A, Marotta T: Olive oil and reduced need for antihypertensive medications. *Arch Intern Med* 2000; 160: 837-842.
58. Vane JR, Ånggard EE, Botting RM: Regulatory functions of the vascular endothelium. *N Engl J Med* 1990; 323: 27-36.
59. Carluccio MA, Massaro M, Bonfrate C, Siculella L, Maffia M, Nicolardi G y cols.: Oleic acid inhibits endothelial activation: a direct vascular antiatherogenic mechanism of a nutritional component in the mediterranean diet. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 220-228.
60. Mata P, Alonso R, López-Farré A, Ordovas JM, Lahoz C, Garcés C y cols.: Effect of dietary fat saturation on low density lipoprotein oxidation and monocytes adhesion to human endothelial cells in vitro. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16: 1347-1355.
61. Mori TA, Watts GF, Burke V, Hilme E, Puddey IB, Beilin LJ: Differential effects of eicosapentanoic acid and docosahexanoic acid on vascular reactivity of the forearm microcirculation in hyperlipidemic overweight men. *Circulation* 2000; 102: 1264-1269.
62. Fuentes F, López-Miranda J, Sánchez E, Sánchez F, Páez J, Paz E y cols.: Mediterranean and low-fat diets improve endothelial function in hypercholesterolemic men. *Ann Intern Med* 2001; 134: 1115-1119.
63. Sirtori CR, Tremoli E, Gatti E, Montanari G, Sirtori M, Colli S y cols.: Controlled evaluation of fat intake in the Mediterranean diet: Comparative activities of olive oil and corn oil on plasma lipids and platelets in high-risk patients. *Am J Clin Nut* 1986; 44: 635-642.
64. Rasmussen O, Thomsen C, Ingerslev J, Hermansen K: Decrease in von Willebrand factor levels after a High-Monounsaturated-Fat Diet in Non-Insulin-Dependent diabetic subjects. *Metabolism* 1994; 43: 1406-1409.
65. Sanders T: Effects of unsaturated fatty acids on blood clotting and fibrinolysis. *Curr Opin Lipidol* 1996; 7: 20-23.
66. Turpeinen AM, Mutanen M: Similar effects of diets high oleic or linoleic acids on coagulation and fibrinolytic factors in healthy humans. *Nut Metab Cardiovasc Dis* 1999; 9: 65-72.
67. López-Segura F, Velasco F, López-Miranda JP, Castro, R, López Pedrera, A Blanco, JA y cols.: Monounsaturated fatty acid-enriched diet decreases plasma plasminogen activator inhibitor type 1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16: 82-88.
68. Pérez-Jiménez F, Castro P, López-Miranda J, Paz-Rojas E, Blanco A, López-Segura F y cols.: Circulating levels of endothelial function are modulated by dietary monounsaturated fat. *Atherosclerosis* 1999; 145: 351-358.
69. Avellone G, Di Garbo V, Cordova R y cols.: Effects of Mediterranean diet on lipid, coagulative and fibrinolytic parameters in two randomly selected population samples in Western Sicily. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 1998; 8: 287-296.
70. Jandy DE, Loscalzo J: Homocysteine and atherothrombosis: Diagnosis and treatment. *Current Atherosclerosis Reports* 2003, 5: 276-283.
71. Clarke R, Armitage J: Vitamin supplements and cardiovascular risk: review of the randomized trials of homocysteinelowering vitamin supplements. *Sem Thromb Hemost* 2000, 26: 341-348.
72. Mustad VA, Kris-Etherton: Beyond cholesterol-lowering: deciphering the benefits of dietary intervention on cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Report* 2000; 2: 461-466.
73. Kris-Etherton P: Clinical trials review: a new role for diet reducing the incidence of cardiovascular disease: evidence from recent studies. *Curr Atheroscler Report* 1999; 1: 185-187.
74. De Lorgeril M, Renaud S, Mamelle N, Salen P, Martin JL, Monjaud I y cols.: Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet* 1994; 343: 1454-1459.
75. Singh RB, Dubnov G, Niaz MA, Ghosh S, Singh R, Rastogi SS y cols.: Effect of an Indo-Mediterranean diet on progression of coronary artery disease in high risk patients (Indo-Mediterranean Diet Heart Study): a randomised single-blind trial. *Lancet* 2002; 360: 1455-1461.
76. Hardman AE: Role of exercise and weight loss in maximizing LDL cholesterol reduction. *Eur Heart J Suppl* 1999; 1 (Supl. S): S123-131.
77. Basuk SS, Mason JE: Physical Activity and the Prevention of Cardiovascular Disease. *Current Atherosclerosis Reports* 2003, 5: 299-307.

Tratamiento de las hiperlipemias familiares

P. Mata y R. Alonso

Unidad de Lípidos. Fundación Jiménez Díaz. Madrid.

INTRODUCCIÓN

Está suficientemente demostrado que el tratamiento farmacológico con hipolipemiantes produce una reducción en la morbi-mortalidad coronaria y en la enfermedad cerebrovascular en pacientes con enfermedad coronaria establecida y en sujetos con un riesgo cardiovascular moderado o alto, incluidos pacientes con edades superiores a 70 años¹⁻⁸. Además, se ha puesto de manifiesto que la progresión de la enfermedad coronaria se puede retrasar e incluso revertir mediante intervenciones farmacológicas energéticas⁹⁻¹¹.

La importancia de tratar la hipertrigliceridemia en pacientes en prevención secundaria se ha demostrado en algunos estudios con fibratos¹²⁻¹⁴.

Según las distintas recomendaciones nacionales e internacionales, el objetivo fundamental del tratamiento sigue siendo el colesterol LDL^{15,16}.

En todo paciente con hiperlipemia, se debe valorar si existe algún factor o causa subyacente que la explique, valorar los antecedentes familiares de hiperlipemia y de enfermedad cardiovascular prematura. Si la hiperlipemia obedece a una causa secundaria, primero hay que corregir la causa subyacente (tabla I).

La base del tratamiento son las modificaciones en los hábitos de alimentación, y en la actividad física. Sin embargo, como se ha descrito anteriormente, en la mayoría de las hiperlipemias de base genética, requerirán tratamiento farmacológico, y éste puede iniciarse simultáneamente a las medidas higiénico-dietéticas, ya que el efecto de estas últimas sobre el cLDL será discreto. Además del tratamiento hipolipemiente, hay que tratar la presencia de otros factores de riesgo cardiovascular.

La elección del fármaco hipolipemiente dependerá del trastorno lipídico predominante, del riesgo cardiovascular global, de su espectro de acción, de sus características farmacológicas y de sus potenciales efectos adversos. Así, cuando estamos ante una hipercolesterolemia pura, las estatinas son el grupo de fármacos de elección. Por el contrario, ante una hipertrigliceridemia causada por aumento de VLDL,

los fibratos han de ser la primera línea de tratamiento. Si el paciente presenta una hiperlipemia mixta, probablemente requerirá de tratamiento combinado de estatinas y fibratos, utilizando ambos fármacos con precaución como se detallará posteriormente. El tratamiento hipolipemiente es crónico y sólo debe suspenderse ante la presencia de efectos adversos o intolerancia al fármaco. A continuación detallaremos las características de los principales grupos terapéuticos disponibles en España y luego analizaremos el tratamiento específico según patología.

INHIBIDORES DE LA HIDROXI-METIL GLUTARYL COA REDUCTASA (ESTATINAS)

En los últimos quince años se han hecho grandes progresos en el tratamiento de la enfermedad cardiovascular como consecuencia de la introducción de las estatinas.

En 1971, comienzan las investigaciones para estudiar el efecto de la inhibición de la Hidroxi-metil Glutaril Coenzima A Reductasa, enzima limitante en la

Tabla I Actitud ante un paciente con Hiperlipemia

- | | |
|---|--|
| 1. Causa: | Primaria (base genética)
Secundaria |
| 2. Antecedentes familiares de hiperlipemia y de enfermedad cardiovascular prematura | |
| 3. Antecedentes de enfermedad cardiovascular en el sujeto | |
| 4. Otros factores de riesgo cardiovascular | |
| 5. Encuesta dietética | |
| 6. Valorar riesgo cardiovascular global y plantear objetivo terapéutico en c-LDL | |
| 7. Tratamiento: | – medidas higiénico dietéticas
– tratamiento farmacológico según tipo de hiperlipemia |

Tabla II Características farmacológicas de las estatinas

	Dosis mg/día	Unión a proteínas (%)	excreción renal (%)	vida media (h)	Metabolismo CIP450	solubilidad
LOVASTATINA	20-80	95	30	2-3	3A4	Lipofílica
PRAVASTATINA	10-40	40-50	60	1-3	NO	Hidrofílica
SIMVASTATINA	10-80	98	13	2-3	3A4	Lipofílica
FLUVASTATINA	20-80	99	6	0,5-1	2C9	Hidrofílica
ATORVASTATINA	10-80	98	2	13-16	3A4	Lipofílica
ROSUVASTATINA	5-40	88	10	24	2C9 (*)	Hidrofílica

(*) menos del 10% es metabolizado por esta vía.

síntesis de colesterol. La Mevastatina o Compactina fue el prototipo de las estatinas^{17,18}. Posteriormente se desarrollaron las estatinas como lovastatina a partir del *Aspergillus terreus*, y las estatinas semisintéticas (simvastatina, a partir de la lovastatina; pravastatina como modificación de la mevastatina) y sintéticas (fluvastatina, cerivastatina, atorvastatina, y recientemente rosuvastatina). Las estatinas son eficaces en la reducción del colesterol y tienen una buena tolerancia. Además, se ha demostrado que disminuyen la morbilidad y mortalidad de causa coronaria y el ictus en pacientes en prevención primaria de alto riesgo y en pacientes en prevención secundaria¹⁻⁸.

MECANISMO DE ACCIÓN

La mayor cantidad del colesterol circulante se produce en el hígado y la mayor cantidad de partículas de LDL son eliminadas por el hígado. Todas las estatinas tienen una estructura en anillo similar a la HMG-CoA reductasa, inhibiéndola de forma competitiva, parcial y reversible, bloqueando así la biosíntesis hepática de colesterol. Esto produce una activación de proteínas reguladoras SREBP (sterol regulatory elements-binding proteins) que activan la transcripción de proteínas y por tanto producen una mayor expresión del gen del receptor de LDL y un aumento en la cantidad de receptores en la membrana celular del hepatocito¹⁹. El efecto final es una mayor eliminación de las LDL circulantes, acortando su vida media y disminuyendo las concentraciones de colesterol LDL. Además, las estatinas reducen el ensamblaje y la producción de VLDL, con lo que

también disminuyen la concentración de triglicéridos²⁰. También producen un ligero aumento en las concentraciones plasmáticas de cHDL por un mecanismo no conocido.

Algunas estatinas se administran como profármacos, es decir, tienen el anillo cerrado, y por tanto deben sufrir una hidrólisis en el hígado para activar los hidroxiácidos, como la lovastatina y la simvastatina. Otras, se administran como fármaco activo (anillo abierto) como la pravastatina, fluvastatina, atorvastatina y rosuvastatina. Las distintas estatinas difieren en su absorción, unión a proteínas plasmáticas, eliminación y solubilidad y tienen un efecto hipolipemiente dependiente de la dosis (tabla II). El efecto terapéutico hipocolesterolemante de las estatinas es similar en todas cuando se utilizan dosis equivalentes. El orden de potencia de las estatinas cuando se comparan mg a mg es rosuvastatina > atorvastatina > simvastatina > pravastatina = lovastatina > fluvastatina. Los cambios en el cLDL son independientes de los niveles basales del mismo. La reducción en cLDL es dosis dependiente y de forma logarítmica, de tal manera que con dosis menores el efecto es proporcionalmente mayor que con dosis superiores. Y al doblar la dosis de cualquier estatina, el aumento relativo en la reducción de cLDL es en general, del 6 al 7% (tabla III). Además, no se ha evidenciado taquifilaxia o tolerancia con el tratamiento crónico con estatinas. El efecto sobre los triglicéridos es dependiente de la concentración basal de los mismos, siendo mayor en aquellos sujetos con triglicéridos superiores a 250 mg/dL. El efecto sobre el cHDL parece depender también de los triglicéridos basales y de la dosis, a excepción de atorvastatina, que con dosis altas puede producir una disminución en el cHDL.

Tabla III Reducción media de las concentraciones de c-LDL según la dosis de estatina en pacientes con hipercolesterolemia primaria

	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	-65 (**)

(*) efecto de formulación de liberación retardada.
 (**) Dosis no comercializada. Adaptado de Jones P y cols.: *Am J Cardiol* 1998; 81: 582-587.

Todas las estatinas actúan rápidamente, inhibiendo la enzima limitante en pocas horas. Al menos, el 80% del efecto reductor del cLDL se consigue a las dos semanas de tratamiento, y es superior al 90% con 4 semanas de tratamiento. Este efecto es estable, y se podrían hacer las titulaciones de dosis después de 2 meses de tratamiento.

Aparte de sus efectos sobre el perfil lipídico, se han descrito otros efectos beneficiosos de las estatinas sobre la pared arterial. Estos efectos se conocen como efectos pleiotrópicos (tabla IV) y explicarían el beneficio adicional no atribuible a la reducción en cLDL observado en muchos estudios de inter-

Tabla IV Efectos Pleiotrópicos de las estatinas

<i>Efectos antiateroescleróticos</i>
• Disminuyen la Oxidación de las LDL.
• Disminuyen la actividad proinflamatoria de monocitos-macrófagos.
• Efecto diferencial sobre la proliferación y migración de la célula muscular lisa.
• Mejoran la disfunción endotelial.
• Reducen síntesis de isoprenoides (necesarios para la proliferación celular y participan en las señales de transducción y vías mitogénicas).
<i>Efectos antitrombóticos</i>
• Disminuyen la reactividad plaquetaria y su agregación.
• Disminuyen los niveles de fibrinógeno, Factor tisular y niveles de PAI-1.

vención^{21,22}. La inhibición de la HMG-CoA reductasa puede producir efectos debido a que el mevalonato (producto de la enzima) es precursor de numerosos metabolitos como son los isoprenoides y la coenzima Q10, que son importantes en la proliferación celular y en el transporte de electrones, respectivamente.

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS

Es importante conocer la vía de metabolización de las estatinas y la posibilidad de interacción con otros fármacos, ya que el tratamiento con ellas es crónico, y a menudo en las hiperlipemias genéticas se requieren dosis altas, o bien tratamiento combinado. Además, se utilizan en muchos pacientes con edades avanzadas, y la mayoría de las veces polimedificados. La mayoría de las interacciones no tienen relevancia clínica importante. Sin embargo, en un pequeño porcentaje de los sujetos que toman estatinas, se producen alteraciones hepáticas y musculares que pueden ser graves en algunos de ellos.

El citocromo P450 3A4 es responsable del metabolismo oxidativo de más del 50% de los fármacos utilizados²³. La lovastatina, la simvastatina y la atorvastatina se metabolizan exclusivamente por el citocromo P450 3A4. En cambio, la pravastatina, y la rosuvastatina (comercializada en Estados Unidos y Europa) no se metabolizan por el citocromo P450. En el caso de rosuvastatina, solo un 10% utiliza el citocromo 2C9²⁴. Fluvastatina lo hace exclusivamente por el 2C9²⁵. Existe un riesgo de interacción cuando se administran concomitantemente fármacos que son sustrato o inhibidores del citocromo P450 3A4 (tabla V). Los fármacos inhibidores de la actividad de esta isoforma son los antibióticos macrólidos tipo eritromicina y claritromicina, el diltiazem, la fluoxeti-

Tabla V Fármacos de uso frecuente que son metabolizados o inhiben el citocromo P450 3A4

Cardiovascular	Antibióticos	SNC	Otros
Amiodarona	Eritromicina	Alprazolam	Astemizol
Diltiazem	Claritromicina	Fluoxetina	Ciclosporina
Verapamilo	Ketoconazol	Nefazodona	Sildenafil
Amlodipino	Fluconazol	Sertralina	Acetaminofeno
Nifedipina	Miconazol	Fenitoína	Terfenadina

SNC: Sistema nervioso central. Lista no completa. No todos están bien documentados de presentar una interacción significativa.

na, la ciclosporina, el zumo de pomelo y algunos antimicóticos como el itraconazol y el ketokonazol. En estos casos, existe un incremento en los niveles plasmáticos de las estatinas lo que potencialmente puede producir efectos adversos sobre el músculo.

Por el momento, no es posible predecir las interacciones farmacológicas con relevancia clínica. El polimorfismo genético del sistema de citocromo puede influir en el metabolismo de un fármaco y de sus metabolitos²⁶.

Efectos adversos

En general, las estatinas son bien toleradas y la tasa de abandono en los ensayos clínicos como consecuencia de cualquier efecto adverso es inferiores al 10%, cifra similar a la de los pacientes que tomaban placebo. Los efectos adversos más frecuentes son el estreñimiento, la dispepsia, las náuseas, la cefalea y el dolor gastrointestinal, que suelen ser transitorios y leves²⁷. En < 1% de los casos se produce un aumento de las transaminasas (más de 3 veces el valor normal) que es dosis dependiente y similar para todas las estatinas. Este aumento en las transaminasas revierte con la reducción de la dosis o al suspender el tratamiento²⁸, y no representa una hepatotoxicidad o daño hepático crónico²⁹.

El efecto adverso más grave está relacionado con la afectación muscular, que puede manifestarse como *mialgia* (dolor muscular proximal y/o debilidad muscular con CPK normal o ligeramente aumentada), *miositis* (debilidad muscular con o sin CPK elevada y con afectación histológica), *miopatía* (dolor y/o debilidad más la presencia de CPK muy elevada, generalmente > 10 veces el valor normal) y *rabdomiolisis* (afectación muscular grave, con debilidad y dolor muscular, presencia de CPK muy elevada, mioglobinuria y fallo renal). En general, la afectación más frecuente es la mialgia sin elevación de la CPK. La miopatía y la rabdomiolisis son muy rara (< 1% para la primera y < 0,1% para la segunda). En la mayoría de los casos están relacionadas con la administración concomitante de un fármaco inhibidor del citocromo P 450 3A4. Todos los efectos a nivel muscular son reversibles con la suspensión del tratamiento, incluida la rabdomiolisis. Esta última puede ser fatal si no se diagnostica y trata adecuadamente a tiempo. Existen una serie de factores que predisponen a un mayor riesgo de tener una miopatía con el tratamiento con estatinas (tabla VI).

Una mención aparte merece la cerivastatina, actualmente retirada del mercado, ya que es la estatina que presentó mayor cantidad de casos graves de miopatía. La Tasa de rabdomiolisis fatal asociada al uso de cerivastatina fue al menos 15 veces superior que la producida por otras estatinas, y estuvo rela-

Tabla VI Factores predisponentes para la miopatía por estatinas

- Sexo femenino
- Edad avanzada
- Deterioro de la función renal
- Hipotiroidismo
- Ejercicio físico extenuante o trauma muscular
- Ingesta excesiva de alcohol
- Alteraciones de los electrolitos
- Abuso de drogas (cocaína, anfetamina)
- Tratamiento concomitante con otros fármacos: Estatinas, fibratos, antidepresivos, antipsicóticos, etc.

cionada con el uso de dosis altas del fármaco (0,8 mg/día) o bien cuando se daba concomitantemente gemfibrozilo^{30,31}.

En relación con el tratamiento concomitante de estatinas y fibratos, el gemfibrozilo aumenta la concentración de todas las estatinas, razón por la cual, la frecuencia de afectación muscular grave ha sido mayor con esta combinación, y actualmente no está indicada su utilización. Sin embargo, no se ha evidenciado este problema con el tratamiento combinado utilizando fibratos de última generación como el bezafibrato o el fenofibrato^{32,33}. No obstante, es conveniente vigilar la potencial interacción.

Se recomienda un primer control a las 6-8 semanas de instaurar el fármaco para valorar las transaminasas y la CPK. Si es necesario aumentar la dosis o bien asociar un segundo fármaco hipolipemiente, se debe realizar un nuevo control a las 8 semanas de realizado el cambio. Ante la presencia de síntomas musculares, hay que valorar la presencia de algún factor desencadenante y hacer las determinaciones de CPK. En algunos casos, aun ante niveles de CPK normales, es necesario suspender la medicación por el dolor muscular.

RESINAS SECUESTRADORAS DE ÁCIDOS BILIARES

Aproximadamente un 30 a 50% del colesterol sintetizado en el hígado es convertido en ácidos biliares. Estos, promueven la solubilización del colesterol y facilitan la absorción de las grasas y del colesterol de la dieta. Cerca del 98% de los ácidos biliares son reabsorbidos por transporte activo en el íleon terminal, pasando nuevamente a la circulación enterohepática. Las resinas son polímeros resistentes a las en-

zimas digestiva se insolubles en agua, y actúan como secuestradoras de ácidos biliares en el intestino.

Después de su administración oral, las resinas no se absorben y se mantienen en la luz intestinal donde se unen a los ácidos biliares (AB), reduciendo la absorción de los mismos y produciendo un aumento en su eliminación fecal. Esta reducción es discreta, pero se traduce en una serie de efectos a nivel hepático con el fin de aumentar la síntesis de bilis a partir del colesterol intracelular. Esto hace que se expresen una mayor cantidad de r-LDL, lo que conlleva una mayor captación de LDL e IDL circulantes, reduciendo así el cLDL. Por otra parte, pueden aumentar la concentración plasmática de triglicéridos.

El colesterol total puede disminuir entre un 10% y 25% a expensas del colesterol LDL que disminuye entre un 15% y 30% dependiendo de la dosis utilizada. En este sentido, hay que recalcar que no es necesario emplear dosis altas, por cuanto el 75% del efecto hipolipemiante se consigue con dosis medias (aproximadamente 12 g de colestiramina ó 15 de colestipol). El colesterol HDL puede aumentar discretamente entre un 3% a 5%, y los triglicéridos en un 10%.

Los distintos estudios clínicos aleatorizados han demostrado que las resinas son eficaces en reducir los episodios cardiovasculares, y en detener la progresión de la enfermedad aterosclerótica³⁴⁻³⁶.

El *colesevelam*, una nueva molécula con alta afinidad por los ácidos biliares, que ha sido desarrollada recientemente, es mejor tolerada y más potente que colestiramina y colestipol. A diferencia de las otras resinas disponibles, colesevelam se administra en forma de tabletas, y no se ha demostrado que afecte la absorción de otros fármacos en sujetos sanos. Su efectividad hipolipemiante ha sido demostrada en monoterapia, y asociado a estatinas. Con una dosis menor (3,8 g al día) se consigue reducir el colesterol LDL entre un 15 y 19%, y los triglicéridos un 11%, aumentando el colesterol HDL entre un 2 y 8%. Su efectividad es igual si se administra en una o en dos dosis diarias^{37,38}.

Efectos adversos

Los principales efectos adversos de las resinas ocurren a nivel gastrointestinal lo que hace que su tolerancia y adherencia al tratamiento crónico no sean buenas y que muchos sujetos abandonen el tratamiento. En los distintos estudios con resinas, entre un 20% y 30% de los pacientes refirieron alguna molestia gastrointestinal moderada a severa que requirió la suspensión del fármaco. Las molestias más frecuentes fueron el estreñimiento, el ardor epigástrico y el dolor abdominal. Es importante recalcar, que muchos de estos síntomas desaparecen o reducen su intensidad durante el tratamiento prolongado.

Por tratarse de resinas de intercambio, éstas pueden interferir con la absorción de numerosos fármacos especialmente los aniónicos. Se han evidenciado interacciones con los glucósidos cardíacos, diuréticos tiazídicos, hormonas tiroideas, anticoagulantes orales, propranolol, estrógenos y algunas vitaminas liposolubles. Por esto, se recomienda que cualquier medicamento que deba administrarse a pacientes que reciban resinas, se administren una hora antes o bien 4 horas después de la toma de resinas.

INHIBIDORES DE LA ABSORCIÓN DEL COLESTEROL

Las estrategias para reducir el colesterol plasmático, incluyen algunas que inhiben la absorción intestinal del colesterol, como son los inhibidores selectivos, los esteroles/estanoles vegetales, la fibra dietética y los inhibidores de la enzima ACAT (acetil-colesterol acil transferasa). Comparado con las estatinas, estas terapias tienen un efecto reductor del cLDL de hasta un 20%. En este capítulo nos referiremos específicamente al inhibidor selectivo de la absorción del colesterol, Ezetimiba, ya que se ha comercializado recientemente en España.

Ezetimiba es el primero de una nueva clase de moléculas que inhibe selectivamente la absorción del colesterol de la dieta y biliar a nivel intestinal³⁹. Si bien no se conoce con exactitud su mecanismo de acción, se acumula junto a su metabolito en las microvellosidades intestinales donde inhiben una molécula que se cree es un transportador de colesterol⁴⁰. Ezetimiba no afecta la síntesis de colesterol, los transportadores intestinales de esteroles, el metabolismo de los ácidos biliares y de los triglicéridos entre otros. Tampoco afecta la absorción de triglicéridos y de las vitaminas liposolubles^{39,41}.

Cuando se administra vía oral, rápidamente se glucoroniza a nivel intestinal, y se absorbe junto con su metabolito. Luego sufre una segunda glucoronización a nivel hepático y regresa al intestino (un 78% se elimina por las heces) o bien se elimina por el riñón (un 11%). Comienza a ejercer su acción antes de los 90 minutos después de su administración, y tiene una vida media larga de 22 horas lo que permite su administración en una sola dosis diaria⁴¹. No se metaboliza por el citocromo P450, y si bien no se han observado interacciones farmacocinéticas importantes con fármacos que se metabolizan por esta vía, la coadministración con resinas y fibratos puede afectar la farmacocinética de ezetimiba. La colestiramina disminuye la biodisponibilidad de ezetimiba, y el gemfibrozilo la aumenta. No se producen variaciones significativas cuando se administra junto a estatinas.

Los estudios en humanos, para determinar la dosis óptima, demostraron que 10 mg/día de ezetimiba

en sujetos con hipercolesterolemia moderada (LDL entre 166 y 179 mg/dl), produce una reducción en el c-LDL de casi el 19% y un aumento discreto pero significativo en el c-HDL del 3%^{42,43}.

En terapia combinada, la adición de ezetimiba al tratamiento con estatinas produce una reducción adicional del 21% sobre el efecto de la estatina sola, independiente de la estatina utilizada. Gracias a este efecto adicional, un 72% de los pacientes lograron el objetivo en c-LDL frente al 19% de los que siguieron solo con estatina y placebo⁴⁴.

La coadministración de ezetimiba con estatinas es más eficaz en reducir el c-LDL que la monoterapia en todas las dosis estudiadas⁴⁵. Además, se ha demostrado que el efecto reductor del c-LDL de ezetimibe junto a la dosis más baja de la estatina (10 mg), es similar a la obtenida con la dosis más alta de la estatina sola (hasta 80 mg/día). Al igual que en el estudio de adición, este efecto es independiente de la estatina y de la dosis empleada.

Se ha evaluado la seguridad de ezetimiba en distintos estudios clínicos. Tanto en monoterapia, como en terapia combinada con estatinas, la tolerancia es buena. La incidencia global de eventos adversos y la tasa de discontinuación debido a los eventos adversos es similar a la obtenida en los grupos con placebo. En monoterapia, los eventos adversos más frecuentes son el dolor de espalda y la artralgia. De igual forma, en terapia de coadministración, los eventos adversos más frecuentes son el dolor de espalda y el dolor abdominal. Además, en este tipo de terapia combinada, la frecuencia de aumento asintomático en las transaminasas (más de 3 veces su valor normal) es ligeramente superior que la observada en aquellos que solo toman estatina (1,3% vs 0,4%). Sin embargo, esta elevación suele revertir sin necesidad de discontinuar la medicación.

DERIVADOS DEL ÁCIDO FÍBRICO (FIBRATOS)

Los derivados del ácido clorofenoisobutírico conocidos como fibratos se desarrollaron hace 40 años, pero su mecanismo de acción se ha conocido recientemente. Son el tratamiento de elección cuando se trata de una hipertrigliceridemia, excepto en hiperquilomiconemia tipo I, en la cual los fibratos no están indicados, ya que el tratamiento es exclusivamente dietético.

Los distintos ensayos clínicos han demostrado una reducción en los episodios cardiovasculares entre un 22-34%¹²⁻¹⁴. Los pacientes con triglicéridos elevados y c-HDL bajo son los que muestran más beneficio del tratamiento con fibratos.

Los fibratos son agonistas de unos receptores nucleares, los PPAR- α (peroxisome proliferator-activa-

ted receptor), cuya estimulación produce una disminución en la producción de apolipoproteína C-III, una mayor actividad de la lipoprotein lipasa endotelial (LpL), una mayor oxidación de los ácidos grasos libres, y una mayor producción de apo A-I y apo A-II. Estos efectos consiguen una disminución en las concentraciones de VLDL a través de disminuir su producción y aumentar su eliminación^{46,47}. Los efectos de los fibratos sobre la cascada lipolítica producen una partícula de LDL con mayor afinidad por los receptores de LDL. El efecto de los fibratos de última generación sobre el metabolismo del colesterol es moderado actuando discretamente sobre la HMG-CoA reductasa y promoviendo la eliminación biliar de colesterol⁴⁷.

El efecto de los fibratos sobre el perfil lipídico depende del fenotipo de la hiperlipemia. La reducción de los triglicéridos puede superar el 50% en las hipertrigliceridemias puras, pero es menos del 30% en las hipercolesterolemias⁴⁸. De igual forma, el efecto reductor de c-LDL varía según el fenotipo inicial. Así, en una hipercolesterolemia IIa la reducción es del 25%⁴⁸. Si bien, los distintos fibratos de uso clínico no se han comparado en ensayos clínicos aleatorizados, el bezafibrato, ciprofibrato y fenofibrato son más eficaces en reducir el c-LDL que el gemfibrozilo, que produce un efecto muy discreto sobre las concentraciones de c-LDL. Por otra parte, los fibratos pueden aumentar las concentraciones de cHDL hasta un 20%, especialmente en aquellos casos de c-HDL < 40 mg/dl⁴⁹. Son el grupo de fármaco de primera elección en los casos de c-HDL bajo con o sin hipertrigliceridemia, como por ejemplo ocurre en los pacientes diabéticos. En general, los fibratos son seguros y su tolerancia es buena.

Aparte de sus efectos sobre el perfil lipídico, los fibratos presentan otras propiedades beneficiosas sobre factores que contribuyen a la aterotrombosis. Los PPARs tienen un papel importante en una gran cantidad de actividades celulares debido en parte a la inhibición del factor NFK β , que es un factor que traduce el efecto de factores proinflamatorios, por tanto, los fibratos disminuyen la expresión de proteínas inflamatorias de fase aguda como el fibrinógeno y la proteína C reactiva⁵⁰. Por otra parte, los fibratos tienen un mecanismo beneficioso sobre la coagulación y el sistema fibrinolítico. Los de última generación pueden reducir el fibrinógeno hasta un 20%; en cambio el gemfibrozilo induce un aumento⁴⁸. Además, pueden aumentar la fibrinólisis y disminuir la agregación plaquetaria⁵¹. Por último, se ha demostrado que disminuyen la susceptibilidad de las LDL a la oxidación, los niveles de autoanticuerpos contra LDL oxidadas *in vivo*, y los niveles de PAI-1.

El efecto beneficioso de los fibratos en eventos cardiovasculares ha quedado demostrado en una serie de estudios de prevención primaria y secun-

daria y en estudios de regresión de la aterosclerosis en pacientes con hipertrigliceridemia o con c-HDL bajo^{12-14,52,53}.

Eventos adversos

Los efectos secundarios más frecuentes son las molestias digestivas, seguidas de la cefalea, trastornos del sueño, mialgias y erupciones cutáneas. La mayor litogénesis ha sido demostrada exclusivamente con el clofibrato, que actualmente no se utiliza debido a los resultados del Estudio Colaborativo de la Organización Mundial de la Salud, que demostró un aumento del 47% en la mortalidad total en pacientes que recibieron este fármaco⁵⁴. Desde el punto de vista bioquímico, se ha descrito un aumento en las transaminasas y en la creatinquinasa muscular, pero la hepatitis y la miositis son excepcionales.

Los fibratos se metabolizan por el citocromo P450 3A4, y se eliminan principalmente por la orina, por lo tanto deben ajustarse sus dosis en presencia de insuficiencia renal grave. Los fibratos pueden potenciar el efecto de los anticoagulantes orales por lo que debe monitorizarse el tiempo de protrombina cuando se usan ambos fármacos.

TRATAMIENTO COMBINADO

El tratamiento combinado con diferentes fármacos hipolipemiantes, es una importante aproximación clínica en los pacientes con dislipemia genética severa y también para los pacientes con alto riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular que no alcanzan los objetivos del tratamiento con monoterapia. También es una opción útil en los sujetos que no toleran altas dosis de un único fármaco⁵⁵.

Las combinaciones de fármacos tienen diferentes efectos en el perfil lipídico:

Estatinas y fibratos: reducción de c-LDL hasta el 46% con fenofibrato y entre el 35 a 57% en triglicéridos. El aumento en c-HDL fluctúa entre el 12 y 22% dependiendo de la combinación utilizada^{56,57}.

Estatinas y resinas: reducción en el c-LDL hasta el 50%. Pueden aumentar los triglicéridos por lo que no se recomienda esta asociación en pacientes con hiperlipemias mixtas⁵⁸.

Estatinas y ezetimiba: reducción de c-LDL de hasta un 60% y triglicéridos^{44,45}.

FÁRMACOS EN DESARROLLO

Los inhibidores de la Acetil-CoA-aciltransferasa (ACAT) bloquean a esta enzima en las células intes-

tinuales, siendo una posible alternativa para disminuir el colesterol sistémico. No obstante su eficacia es limitada, probablemente porque existe un mecanismo redundante de absorción de colesterol. Se está estudiando en la actualidad, la posible reducción de los ésteres de colesterol en los macrófagos y, por tanto, en las lesiones arteriales. Un fármaco de este grupo, evaluado en ensayos clínicos fase II/III, es el avasimibe⁵⁹.

Los inhibidores del transportador de ácidos biliares ileales bloquean un transportador, codependiente del sodio, situado en la superficie luminal de los enterocitos ileales y, de este modo, proporciona una diana selectiva para reducir la reabsorción de aquellos en el intestino. Los conocimientos actuales, acerca del metabolismo y la circulación enterohepática de dichos componentes, indican que la mayoría son absorbidos a través de este transportador, más que de forma pasiva. Se han identificado inhibidores del transportador altamente selectivos, lo que proporcionarían un efecto directo, a diferencia del producido por las resinas de intercambio iónico⁶⁰. El 264W94 a dosis de 16 mg, redujo los niveles de colesterol LDL un 8% y aumenta los de HDL un 5%. No obstante, se incrementaron los niveles de triglicéridos, en un 18%⁶¹.

Recientemente, se ha descrito un nuevo fármaco (*torcetrapib*) que inhibe la proteína transportadora de ésteres de colesterol (CETP) aumenta las concentraciones de c-HDL en un 61% en la cohorte de pacientes con atorvastatina, y en un 46% en aquellos sujetos que no recibieron atorvastatina⁶².

TRATAMIENTO SEGÚN TIPO DE HIPERLIPEMIA

Prácticamente todos los pacientes con *hipercolesterolemia familiar* van a necesitar tratamiento farmacológico crónico a lo largo de su vida, y el tratamiento de elección son las estatinas. La mayoría de los adultos con HF necesitan reducciones en el c-LDL superiores al 45% para alcanzar el objetivo terapéutico. La titulación de la estatina debe ser paulatina y, en general, la mayoría de los sujetos con concentraciones muy elevadas requerirán las dosis máximas^{63,64}. Cuando con dosis medias o altas, no se consigue el objetivo en c-LDL, se puede añadir resinas o bien ezetimiba. El uso combinado de estatinas y ezetimiba permite alcanzar reducciones en c-LDL hasta el 60% y un mayor porcentaje de pacientes alcanza el objetivo terapéutico. Siempre hay que dar las resinas alejadas de la toma de las estatinas; en cambio, ezetimiba se puede dar en la misma toma. La tolerancia a ezetimiba es mejor que a las resinas, con menos efectos secundarios a nivel gastrointestinal.

En la *hiperlipemia familiar combinada* o mixta con niveles basales de triglicéridos inferiores a 300 mg/dl las estatinas son el primer fármaco de elección. Sin embargo, si los triglicéridos no se reducen a un nivel óptimo y los niveles de c-HDL permanecen bajos, aún cuando se consiga el objetivo en c-LDL, se puede añadir un fibrato.

La combinación de dos fármacos activos a nivel sistémico, tiene un mayor riesgo de producir efectos adversos, aunque afortunadamente estos son raros. La mayor preocupación acerca de la combinación de una estatina y un fibrato, es el potencial riesgo de desarrollo de miositis y trastornos de la función hepática. En todo tratamiento combinado, los incrementos en las dosis de ambos fármacos se debe hacer de forma paulatina y con controles periódicos de las transaminasas y CPK. Además, es importante determinar las medidas basales de CPK, así como de las transaminasas antes de comenzar el tratamiento hipolipemiante. La asociación estatina-fibrato puede ser bien tolerada si se excluyen a los pacientes con insuficiencia renal, a los mayores de 70 años o bien que estén tomando otra medicación de forma crónica como la terapia inmunosupresora. Teniendo en mente estas medidas y usando dosis bajas de cada uno de los fármacos, y separando las tomas de cada uno 12 horas, las reacciones adversas severas con la combinación de estatinas y fibratos, no son un problema clínico mayor en la práctica habitual.

En la *Disbetalipoproteinemia*, el tratamiento debe contemplar una dieta con bajo contenido en grasa total y si existe, la reducción de la obesidad. Los fibratos son los fármacos de elección, pero también se pueden usar las recomendaciones antes señaladas para la HFC.

HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR EN NIÑOS

En los niños con HF, el inicio del tratamiento farmacológico dependerá del riesgo cardiovascular (historia familiar de enfermedad coronaria prematura), del sexo del niño y de las concentraciones de colesterol total después de realizar una dieta adecuada. En general, el tratamiento suele comenzarse a partir de los 10 años, siendo el fármaco de elección por el momento las resinas⁶⁵. Recientemente, ha sido aprobado por la FDA de Estados Unidos, el uso de estatinas en varones con HF a partir de los 10 años, y en las niñas a partir de un año después de la menarquia⁶⁶. Las estatinas han sido utilizadas en niños en estudios a largo plazo y no se ha demostrado que interfieran con el desarrollo pondo-estatural ni gonadal^{67,68}. Hay que recordar que las mujeres en edad fértil deben suspender las estatinas si desean tener un embarazo. Siempre hay que insistir

en la prevención y control de otros FRCV como es el consumo de tabaco en la población adolescente. La instauración de un tratamiento farmacológico durante la infancia puede plantear dificultades de seguridad a largo plazo, por lo cual la indicación de tratamiento en esta edad debe asociarse siempre a un juicio clínico individualizado. En la mayoría de los casos, no se recomienda el uso de estatinas antes de los 18 años de edad.

Los niños con HF homocigota deben comenzar con medidas dietéticas y tratamiento farmacológico a edades muy tempranas. Se ha utilizado ezetimiba y estatinas en subgrupos muy específicos de niños y adolescentes, logrando una reducción del 20% en c-LDL, muy superior al obtenido con dosis altas de estatinas solas⁶⁹.

HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR GRAVE

En aquellos casos de personas con HF muy grave, especialmente aquellos que presentan una HF homocigota, o bien una HF heterocigota resistente al tratamiento farmacológico (cLDL > 300 mg/dl sin evidencia clínica de enfermedad aterosclerótica; o se trata de una HF con CI y con un cLDL superior a 200 mg/dl después del tratamiento farmacológico), necesitarán la LDL-aféresis. Esta, es una técnica cara pero muy eficaz, en la que las LDL son eliminadas del plasma por circulación extracorpórea cada 2 semanas y el cLDL desciende hasta un 70% después del tratamiento, llegando a un 30% antes de la próxima sesión de LDL-aféresis⁷⁰. Durante el uso de la LDL-aféresis se debe continuar el tratamiento farmacológico.

En casos de sujetos homocigotos extremadamente graves puede ser necesario un método drástico para reducir el colesterol plasmático, como es el trasplante hepático. Aunque puede ser muy eficaz en reducir las concentraciones de cLDL, el tratamiento de por vida con inmunosupresores conlleva un riesgo importante.

El By-pass ileal y el shunt porto-cava se han utilizado también para el manejo de esta condición, pero los resultados obtenidos son impredecibles y no siempre se mantienen en el tiempo.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado en parte por la ayuda SAF2001-2466-C05-02 del CICYT, por la Red Temática GO3/181 estudio genético, metabólico, clínico, terapéutico, farmacológico y epidemiológico de las Hiperlipemias Genéticas Hereditarias en España, del Instituto de Salud Carlos III, y por la Fundación de Hipercolesterolemia Familiar.

BIBLIOGRAFÍA

1. The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4,444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-1389.
2. Shepherd J, Coble S, Ford I y cols.: Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301-1307.
3. Sacks FM, Pfeffer MA, Moyer LA y cols.: The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001-1009.
4. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range on initial cholesterol levels. The Long-term intervention with pravastatin in Ischaemic disease (LIPID) Study group. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349-1357.
5. Downs JR, Clearfield M, Weis S y cols.: Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998; 279: 1615-1622.
6. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7-22.
7. Shepherd J, Blaw GJ, Murphy MB y cols.: Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised-controlled study. *Lancet* 2002; 360: 1623-1630.
8. Sever P, Dahlöf B, Polter N y cols.: Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower than average cholesterol concentrations in the Anglo-scandinavian cardiac outcomes trial-lipid lowering arm (ASCOT-LLA): a multicentre, randomised, controlled trial. *Lancet* 2003; 9364: 1149-1158.
9. Kroon AA, Aengevaeren RM, Van der Werf T y cols.: LDL-apheresis arteriosclerosis regression study (LAARS). Effect of aggressive versus conventional lipid lowering treatment on coronary atherosclerosis. *Circulation* 1996; 93: 1826-1835.
10. Smilde T, Van Wissen S, Wollersheim H, Trip M, Kastelein J, Stalenhoef A: Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolaemia (ASAP): a prospective, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2001; 357: 577-581.
11. Nissen S, Murat E, Schoenhagen P y cols.: Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis. *JAMA* 2004; 291: 1071-1080.
12. Frick MH, Elo O, Haapa K y cols.: Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary artery disease. *N Engl J Med* 1987; 317: 1237-1245.
13. Robins SJ, Collins D, Wittes JT y cols.: Relation of gemfibrozil treatment and lipid levels with major coronary events: VA-HIT: a randomised controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 1585-1591.
14. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease: the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study. *Circulation* 2000; 102: 21-27.
15. Control del colesterol en España, 2000. Un instrumento para la prevención cardiovascular. *Clin Invest Arterioscler* 2000; 12: 125-152.
16. 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: 2486-2497.
17. Akira Endo: Discovery and development of the statins. En: Gaw A, Packard C, Shepherd J (eds), Statins, The HMG-CoA Reductase Inhibitors in Perspective (Martin Dunitz, London 2000): 35-47.
18. Endo A, Kuroda M, Tanzawa K. Comparative inhibition of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase by ML-236[®] and ML-236 B, fungal metabolites having hypocholesterolemic activity. *FEBS Lett* 1976; 72: 323-326.
19. Moghadasian M: Clinical pharmacology of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Life Sci* 1999; 65: 1329-1337.
20. Burnett JR, Wilcox LJ, Telford DE y cols.: Inhibition of HMG-CoA reductase by atorvastatin decreases both VLDL and LDL apolipoprotein B production in miniature pigs. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 2589-2600.
21. Rauch U, Osende JI, Chesebro JH y cols.: Statins and cardiovascular diseases: the multiple effects of lipid-lowering therapy by statins. *Atherosclerosis* 2000; 153: 181-189.
22. Alonso R, Mata P, De Andrés R, Villacastin BP, Royo T, Badimón L: Sustained long-term improvement of arterial endothelial function in heterozygous familial hypercholesterolemia patients treated with simvastatin. *Atherosclerosis* 2001; 157: 423-429.
23. Borotoff M: Fire and forget-pharmacological considerations in coronary care. *Atherosclerosis* 1999; 147: S23-30.
24. Scott L, Curran M, Figgitt D: Rosuvastatin. A review of its use in the management of dyslipidemia. *Am J Cardiovasc Drugs* 2004; 4: 117-138.
25. Transon C, Leeman T, Dayer P: *In vitro* comparative inhibition profiles of major human drug metabolising P450 isoenzymes (CYP2C9, CYP2D6 and CYP3A4) by HMG-CoA reductase inhibitors. *Eur J Clin Pharmacol* 1996; 50: 209-215.
26. Nordin C, Dahl M, Erikson M y cols.: Is the cholesterol lowering effect of simvastatin influenced by CYP2D6 polymorphism? *Lancet* 1997; 350: 29-30.
27. Davidson MH: Safety profiles for HMG-CoA reductase inhibitors. *Drugs* 2001; 61: 1917-1926.
28. Black DM: A general assessment of the safety of HMG-CoA reductase inhibitors (statins). *Curr Atheroscler Rep* 2002; 4: 34-41.
29. Dujovne CA: Side effects of statins: hepatitis versus «transaminitis» –myositis versus «CPKitis». *Am J Cardiol* 2002; 89: 1411-1413.
30. Bruno-Joyce J, Dugas JM, MacCausland OE: Cervastatin and gemfibrozil-associated rhabdomyolysis. *Ann Pharmacotherap* 2001; 35: 1016-1019.
31. Staffa JA, Chang J, Green L: Cervastatin and reports of fatal rhabdomyolysis. *N Engl J Med* 2002; 346: 539-540.
32. Prueksaritanont T, Zhao JJ, Ma B y cols.: Mistic studies on metabolic interactions between gemfibrozil and statins. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 301: 1042-1051.
33. Kyrklund C, Backman JT, Kivisto KT y cols.: Plasma concentration of active lovastatin acid are markedly increased by gemfibrozil but not by bezafibrate. *Clin Pharmacol Therap* 2001; 69: 340-345.
34. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial Results. The Lipid Research Clinics Program. *JAMA* 1984; 251: 351-364.
35. Brensike JF, Levy RI, Kelsey SF y cols.: Effects of therapy with cholestyramine on progression of coronary arteriosclerosis: results of the NHLBI type II coronary intervention study. *Circulation* 1984; 69: 313-324.
36. Watts GF, Lewis B, Brunton JNH y cols.: Effects on coronary artery disease of lipid-lowering diet or diet plus cholestyramine in the St Thomas' Atherosclerosis Regression Study (STARS). *Lancet* 1992; 339: 563-569.
37. Davidson MH, Dillon MA, Gordon B y cols.: Colesevelam hydrochloride (cholestagel): a new, potent bile acid sequestrant

- associated with low incidence of gastrointestinal side effects. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1893-1900.
38. Balmori E, Plosker G: Colesevelam. *Am J Cardiovasc Drugs* 2001; 1: 141-146.
 39. Sudhop T, Lutjohann D, Kodal A y cols.: Inhibition of intestinal cholesterol absorption by ezetimibe in humans. *Circulation* 2002; 106: 1943-1948.
 40. Van Heek M, Farley CF, Compton DS y cols.: Comparison of the activity and disposition of the novel cholesterol absorption inhibitor, SCH58235, and its glucuronide, SCH60663. *Br J Pharmacol* 2000; 129: 1748-1754.
 41. Darkes M, Poole R, Goa K: Ezetimibe. *Am J Cardiovasc Drugs* 2003; 3: 67-76.
 42. Stein E: Results of phase I/II clinical trials with ezetimibe, a novel selective cholesterol absorption inhibitor. *Eur Heart J* 2001; 3 (Supl. E): 11-16.
 43. Bays HE, Moore PB, Dreholb MA y cols.: Effectiveness and tolerability of ezetimibe in patients with primary hypercholesterolemia: pooled analysis of two phase II studies. *Clin Ther* 2001; 23: 1209-1230.
 44. Gagné C, Bays HE, Weiss SR y cols.: Efficacy and safety of ezetimibe added to ongoing statin therapy for treatment of patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2002; 90: 1084-1091.
 45. Davidson M, McGarry T, Bettis R y cols.: Ezetimibe co-administered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 2125-2134.
 46. Schoonjans K, Staels B, Auwerx J: The peroxisome proliferator activated receptors (PPARs) and their effects on lipid metabolism and adipocyte differentiation. *Biochem Biophys Acta* 1996; 1302: 93-109.
 47. Staels N, Dallongeville J, Auwerx J y cols.: Mechanisms of action of fibrates on lipid and lipoprotein metabolism. *Circulation* 1998; 98: 2088-2093.
 48. Schonfeld G: The effects of fibrates on lipoprotein and hemostatic coronary risk factors. *Atherosclerosis* 1994; 111: 161-174.
 49. Poulter N: The impact of micronised fenofibrate on lipid sub-fractions and on reaching HDL target levels in 7,098 patients with dyslipidemia. *Br J Cardiol* 1999; 6: 682-685.
 50. Barbier O, Pineda Torra I, Duguay Y y cols.: Pleiotropic actions of peroxisome proliferator-activated receptors in lipid metabolism and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 717-726.
 51. Simpson IA, Lorimer AR, Walker ID, Davidson JF: Effect of ciprofibrate on platelet aggregation and fibrinolysis in patients with hypercholesterolemia. *Thromb Haemostat* 1989; 54: 442-444.
 52. Manninen V, Tenaken L, Koskinen P y cols.: Joint effects of serum triglycerides and LDL cholesterol and HDL cholesterol concentrations on coronary heart disease risk in the Helsinki Heart Study. Implications for treatment. *Circulation* 1992; 85: 37-45.
 53. Ericsson CG, Hamsted A, Nilson J, Grip L, Svane B, De Faire U: Angiographic assessment of effects of bezafibrate on progression of coronary artery disease in young male postinfarction patients. *Lancet* 1996; 347: 849-853.
 54. Committee of Principal investigators. A cooperative Trial in the Primary Prevention of Ischaemic Heart Disease using Clofibrate. *Br Heart J* 1978; 40: 1069-1118.
 55. Sampson MJ, Betteridge DJ: Hyperlipidemia and combination drug therapy. En: Betteridge DJ, Illingworth DR, Shepherd J (eds). Lipoproteins in Health and Disease. Londres: *Arnold* 1999; 69: 1213-1229.
 56. Ellen RL, McPherson R: Long-term efficacy and safety of fenofibrate and a statin in the treatment of combined hiperlipidemia. *Am J Cardiol* 1998; 81: 60B-65B.
 57. Iliadis EA, Rosenson RS: Long-term efficacy of pravastatin-gemfibrozil therapy in mixed hiperlipidemia. *Clin Cardiol* 1999; 22: 25-28.
 58. Pravastatin multicenter study group II. Comparative efficacy and safety of pravastatin and cholestyramine alone and in combined in patients with hypercholesterolemia. *Arch Intern Med* 1993; 153: 1321-1329.
 59. Raal FJ, Marais AD, Klepack E, Lovalvo J, McLain R, Heionen T: Avasimibe, an ACAT inhibitor, enhances the lipid lowering effect of atorvastatin in subjects with homozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2003; 171: 273-9.
 60. Black DM: Gut-acting drugs for lowering cholesterol. *Curr Arterioscler Rep* 2002; 4: 71-75.
 61. Stein EA, Rhyne JM, McKenney J: Intestinal bile acid transporter (IBAT) inhibition: results of a 4 week pilot study of 264W94, a novel IBAT inhibitor. In Hypercholesterolemic Patients. Proceedings of drugs affecting lipid metabolism. Nueva York, Sept 12, 2001.
 62. Brousseau ME, Schaefer EJ, Wolfe ML y cols.: Effects of an inhibitor of cholesteryl ester transfer protein on HDL cholesterol. *N Engl J Med* 2004; 350: 1505-1015.
 63. Mata P, Alonso R, Badimon JJ: Benefits and risks of simvastatin in patients with familial hypercholesterolaemia. *Drug Saf* 2003; 26: 769-86.
 64. International Panel on management of familial Hypercholesterolemia. Guidelines for the diagnosis and management of heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2004; 173: 55-68.
 65. American Academy of Pediatrics. National Cholesterol Education Program: Report of the expert Panel on blood cholesterol in children and adolescents. *Pediatrics* 1992; 89: 525-584.
 66. Crawford LM: From the Food and Drug Administration. *JAMA* 2002; 287: 1640.
 67. De Jongh S, Ose L, Szamosi T y cols.: Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial with simvastatin. *Circulation* 2002; 106: 2231-2237.
 68. De Jongh S, Lilien M, Roodt J y cols.: Early statin therapy restores endothelial function in children with familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 2117-2121.
 69. Gagne C, Gaudet D, Bruckert E y cols.: Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with atorvastatin or simvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation* 2002; 105: 2469-75.
 70. Thompson G: LDL apheresis. *Atherosclerosis* 2003; 167: 1-13.