

Hipercolesterolemia familiar

Ana Elizabeth Franco Contreras

Mirna Gisel González Mercado

Introducción

La hipercolesterolemia familiar (HF) es una enfermedad genética que se caracteriza por concentraciones muy elevadas de colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) en sangre, lo que ocasiona con frecuencia depósitos extravasculares de lípidos en tejidos periféricos, xantomas tendinosos y arco corneal, incrementando así el riesgo de enfermedad coronaria prematura.

La HF representa el 20% de las dislipidemias, y de no tratarse puede incrementar el riesgo de coronariopatía fatal arriba de 100 veces, comparado con el riesgo que tiene la población general.¹ El defecto comúnmente se encuentra en el receptor a LDL, aunque también existen alteraciones a otros niveles.

La forma de herencia es autosómica dominante, siendo más grave en su forma homocigota que en la forma heterocigota.

El riesgo cardiovascular está incrementado tanto en heterocigotos como en homocigotos, siendo la presentación clínica de menor edad y mayor riesgo acumulativo para los homocigotos. En heterocigotos se estima un 50% de riesgo acumulado de coronariopatía fatal, y no fatal en mayores de 50 años (varones) y mayores de 60 (mujeres).²

Aunque no existe cura para la HF, el tratamiento está encaminado a reducir la progresión acelerada de aterosclerosis y el riesgo cardiovascular. Se ha demostrado que al disminuir por lo menos de 10 a 30% los niveles de LDL, se mejora la calidad de vida, mostrando hasta 10 años más en tiempo para requerir el primer cateterismo terapéutico, y se reduce el riesgo de mortalidad coronaria hasta alcanzar el riesgo de mortalidad de la población general.²

Lipoproteína LDL

Las LDL (del inglés *low density lipoproteins*) son un complejo molecular compuesto por proteínas y lípidos que transportan colesterol. Tienen forma esférica, con un diámetro aproximado de 20 a 25 nm y una densidad entre 1.019 y 1.063. Están constituidas fundamentalmente por colesterol en 47% y el resto lo componen apoproteína B100 (ApoB100) en 21%, fosfolípidos 23%, y triglicéridos 9%. En su núcleo contienen lípidos apolares (colesterol esterificado y triglicéridos) y están cubiertas con una capa externa polar formada por ApoB100, fosfolípidos y colesterol libre (figura 25-1).

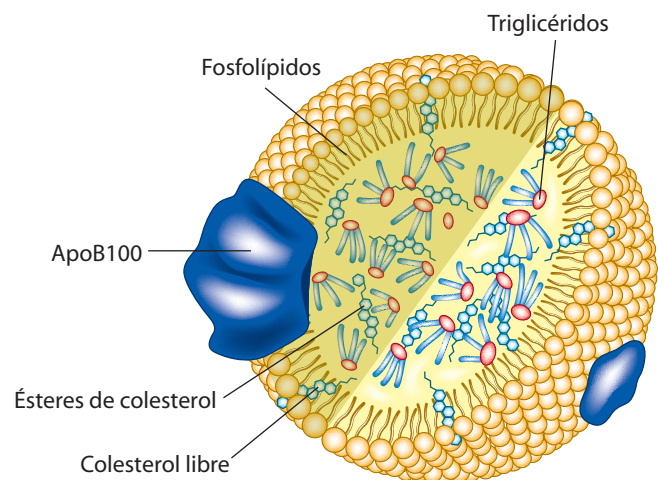


Figura 25-1. Composición de LDL.

La función de las moléculas LDL es el transporte de colesterol desde el hígado hacia otros tejidos, como los encargados de la síntesis de esteroides, linfocitos, riñón y los propios hepatocitos. El 30% de las LDL se degrada en tejidos extrahepáticos (corteza suprarrenal y gónadas) y 70% en el hígado. La ApoB permite el reconocimiento de las LDL en los tejidos periféricos por medio del receptor de LDL.

Receptor de LDL

El receptor de LDL (RLDL) es una glicoproteína transmembranal que se une de manera específica a ApoB100 y Apo E. Está compuesto por 839 aminoácidos divididos en cinco dominios: de unión al ligando, homólogo al precursor del factor de crecimiento epidérmico, glucosilado, transmembrana y citoplásmico (figura 25-2).

- a) **Dominio de unión al ligando o de unión a LDL.** Se encuentra en el extremo amino terminal y está constituido por siete unidades estructuralmente homólogas conocidas como módulos LR (LR 1-7), ricos en cisteína de aproximadamente 40 aminoácidos que dan lugar a tres puentes disulfuro y presentan un centro de coordinación con Ca^{2+} .
- b) **Dominio homólogo al precursor del factor de crecimiento epidérmico (EGFP).** Es el dominio más grande del receptor; está compuesto por 400 aminoácidos. El extremo N-terminal está compuesto por dos módulos parecidos al factor de crecimiento epidérmico (EGF_A y EGF_B), un dominio YWTD o turbina β (Tir-Trp-Tre-Asp) compuesto por seis repeticiones YWTD que forman seis láminas β presentes en todos los miembros de esta familia de receptores, y al final un módulo EGF_C . En

conjunto, este dominio controla los procesos relacionados con la liberación de LDL a pH bajo y el reciclado del receptor a la superficie celular.

- c) **Dominio glucosilado.** Es un pequeño dominio de 50 aminoácidos ricos en serina y treonina. Aunque no se conoce con precisión su función, se cree que puede actuar como soporte del dominio extracelular o como protección en el proceso de reciclaje del receptor a la superficie de la membrana.
- d) **Dominio transmembrana.** Es un dominio hidrofóbico con aproximadamente 40 aminoácidos que interactúan con las cadenas polares de los fosfolípidos de la membrana celular.
- e) **Región citoplásmica.** Constituye el extremo carboxilo terminal del receptor; está formado por 50 residuos y su función está relacionada con la internalización de las LDL a la célula. Contiene una secuencia de reconocimiento para una proteína que interactúa con las moléculas de clatrina para la formación de vesículas en la endocitosis.

Endocitosis mediada por RLDL

Los RLDL se sintetizan en los ribosomas que están unidos al retículo endoplásmico (RE). Estos receptores son transportados en vesículas del RE al aparato de Golgi, donde son procesados y posteriormente son trasladados a la membrana plasmática y expuestos a la parte exterior de la célula. El ingreso de la LDL a las células hepáticas por medio del RLDL inicia con un proceso de endocitosis mediada por receptores, con la formación de una vesícula recubierta con clatrina, la cual se fusiona con un endosoma. Los cambios

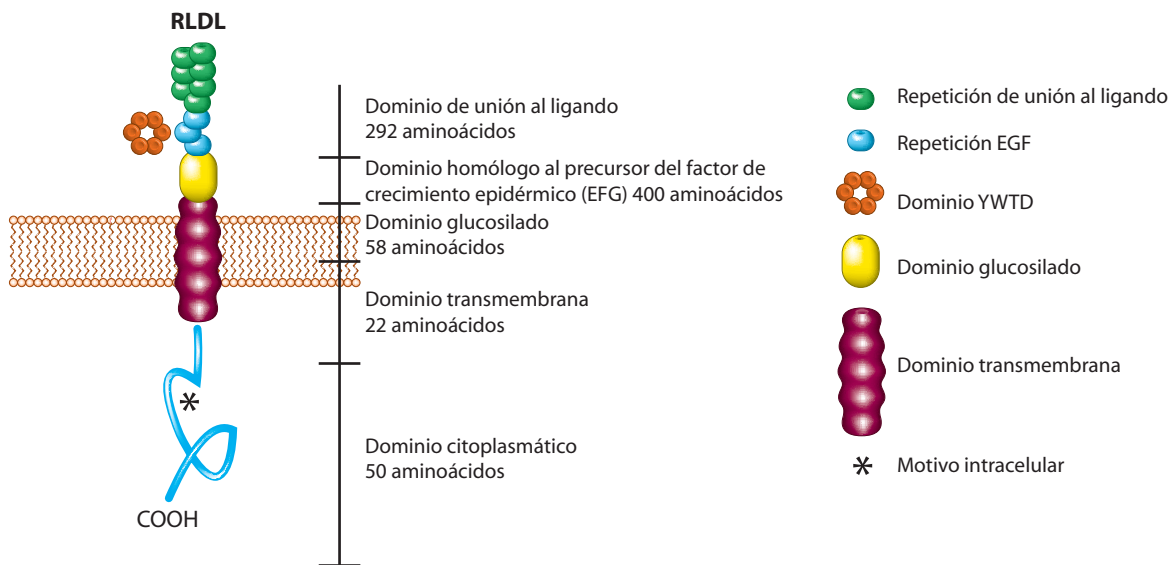


Figura 25-2 Regiones del receptor de LDL. Adaptada de Machicado *et al* y Rebeck *et al*.

de pH provocan una disociación del receptor, el cual regresa a la membrana, mientras que el endosoma se fusiona con un lisosoma cuyas enzimas catalizan la hidrólisis de ésteres de colesterol y otros lípidos, así como de las proteínas presentes en la LDL (figura 25-3).

El colesterol, los ácidos grasos y los aminoácidos que fueron liberados, son utilizados en el metabolismo celular; por ejemplo, el colesterol puede ser usado para la formación de membranas o puede ser reesterificado para su almacenamiento, en una reacción catalizada por la ACAT (Acyl CoA, colesterol acil transferasa).

Regulación del RLDL

La síntesis del receptor de LDL (ApoB100/E) está regulada por la concentración intracelular de colesterol: un aumento en el colesterol celular apaga la síntesis del receptor por un mecanismo mediado por SRE-BP (proteína de unión al elemento regulador de esteroides), de tal manera que ingresa menos colesterol a la célula por endocitosis mediada por receptor. A la inversa, si el colesterol intracelular disminuye, aumenta la síntesis de receptor. Al incrementarse el recep-

tor, aumenta la incorporación de LDL y bajan los niveles de LDL-colesterol en el plasma. En forma paralela, aumenta la síntesis de colesterol a partir de acetil-CoA por un incremento en los niveles de la HMG-CoA reductasa.

Epidemiología

La HF es una enfermedad frecuente con una incidencia de 1/500 casos en la población general, en su forma heterocigota.³

Kachadurian mostró distintas concentraciones de colesterol dependiendo la forma de herencia que presenta el paciente, de manera que los homocigotos presentan un fenotipo más agresivo con niveles hasta cuatro veces por arriba del valor normal; los heterocigotos tienden a presentar niveles dos veces mayores que los individuos sanos. Se ha reportado que los homocigotos muestran valores de colesterol de > 500 mg/dl como cifra promedio, con morbilidad importante, experimentando eventos coronarios en la infancia o adolescencia, y que los heterocigotos se verán afectados a mediana edad y sus cifras de colesterol son menores a 500 mg, pero mayores de 190 mg/dl de LDL.³

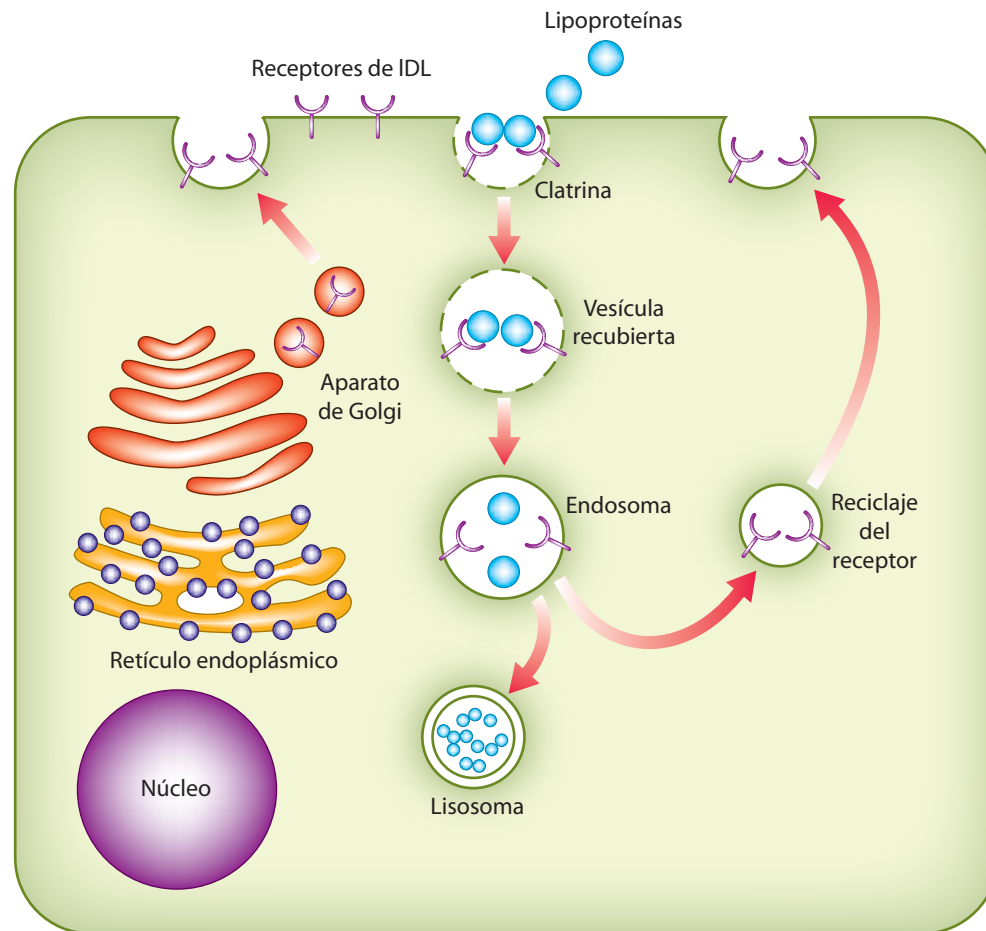


Figura 25-3. Endocitosis mediada por RLDL.

La HF es la causa más frecuente y mejor conocida de las hipercolesterolemias autosómico dominantes (HAD), con alrededor de 70% de los casos. Otras causas menos frecuentes de HAD (5%) son: *a*) mutaciones en el gen de apoB (apoB100 defectuosa familiar); *b*) mutaciones con ganancia de función en PCSK9 (<1%), la cual es una proteasa que está involucrada en la degradación del RLDL, y *c*) hiperlipoproteinemia, que es la causa de HAD en cerca de 2 a 3% de los casos. Aproximadamente en 30% de las HAD se desconoce el defecto genético que las origina, aunque en algunas de ellas un aumento en la absorción intestinal de esteroides pudiera desempeñar un papel patogénico importante.

Los fenotipos lipídico y cardiovascular de las HAD dependientes del RLDL y apoB son indistinguibles entre sí y más graves que para el resto de las HAD, por lo que su manejo clínico suele abordarse de forma conjunta y bajo la denominación HF.

En México se han reportado dos estudios sobre HF, los cuales se han centrado clínica, bioquímica y molecularmente en 108 casos índice con HF, en 52% de los cuales se identificó la causa genética. El 96% presentó mutaciones en el gen *RLDL* con un total de 32 mutaciones diferentes y ocho mutaciones que no habían sido reportadas con anterioridad (25%), y al igual que en otras poblaciones, exhibe heterogeneidad alélica. Las mutaciones en el gen *PCSK9* y en el gen *APOB* no son frecuentes en México. Otro estudio familiar en 56 casos índice en los que se determinó la causa genética, incluyó un total de 400 familiares, lo que permitió la identificación de 230 nuevos casos con HF, que no habían sido previamente diagnosticados, la gran mayoría en edad pediátrica.

Etiopatogenia

La etiopatogenia de la HF inicia aproximadamente a los dos años de edad, con un incremento significativo de lípidos séricos; antes de esa edad es difícil predecir de manera segura los niveles que se tendrán en la juventud y la vida adulta.⁴ Los niños afectados muestran una velocidad cinco veces mayor del incremento del grosor de la íntima-media de la pared de las arterias, sobre todo a nivel carotídeo o aórtico, teniendo como mayor predictor los niveles de LDL, lo que se explica por estar directamente implicada en el desarrollo de aterosclerosis.⁵ Estos niños con aterosclerosis progresiva son los que tienen mayor riesgo cardiovascular, el cual crece de forma exponencial si hay familiares afectados a edad temprana.⁴

Durante la pubertad, los niveles son más variables y el escrutinio debe ser iniciado después del punto de corte etario de 14 a 16 años, cuando los niveles de colesterol deberían estar mejor controlados y ser más bajos.⁴

La HF puede explicarse por defectos de RLDL que pueden dividirse en varios niveles, desde defectos leves de fun-

ción del receptor hasta la ausencia del mismo, lo que será determinado por el genotipo de que se trate (homocigoto o heterocigoto), que a su vez dará pie a un fenotipo particular.

El defecto más común se da en la formación de ligandos de apolipoproteína B (APOB), la cual ejerce mayor efecto en los niveles de LDL. La proteína que ha sido ligada a la mayor frecuencia de este defecto es la PCSK9 y su gravedad de disfunción correlaciona con el riesgo cardiovascular del paciente debido a aterosclerosis acelerada. Se ha documentado que hasta 25 a 30% de los adolescentes presentarán calcio medible intracoronario y hasta 50% en carótidas. Por cada 30 mg/dl de incremento de LDL sobre lo basal, equivaldrá a 2 a 3 años de acumulación de ateroma debido a que en esta patología el nivel de LDL será siempre mayor a 100 a 200 mg/dl por arriba de la mediana de la población general.³

De esta manera, existen cinco posibles fenotipos:

- Clase 1: síntesis defectuosa del receptor.
- Clase 2: inadecuado transporte intracelular de la proteína de RLDL del RE al aparato de Golgi, traduciéndose en un bloqueo de función.
- Clase 3: defecto en la función de la proteína de ligando al RLDL.
- Clase 4: inadecuada internalización del complejo de RLDL.
- Clase 5: ausencia del receptor.

De acuerdo al tipo de mutación en forma escalada, corresponderá el nivel de LDL encontrado y el aumento en el riesgo de enfermedad cardiovascular.¹

Causas genéticas de HF

La HF se ha asociado principalmente con la mutación de tres genes: el receptor de LDL (*RLDL*), apolipoproteína B (*APOB*) y proproteína convertasa subtilisina/kexina 9 (*PCSK9*).

Mutaciones en RLDL

El gen *RLDL* se localiza en el cromosoma 19 p13.1-13.3, tiene un tamaño de 45 Kb, está compuesto por 18 exones y 17 intrones que codifican los seis dominios funcionales de RLDL. Existen más de 800 mutaciones en los genes que codifican para este receptor (**figura 25-4**). Las mutaciones pueden ser deleciones e inserciones, aunque también se han identificado mutaciones puntuales (SNPs).

Se han identificado diferentes tipos de mutación en RLDL en pacientes con HF en todo el mundo, incluyendo grandes reordenamientos, codones de parada prematuros, sustituciones de aminoácidos individuales, mutaciones en la región promotora que afectan la transcripción y mutaciones que afectan el empalme del pre-RNA mensajero (pre-RNA_m).

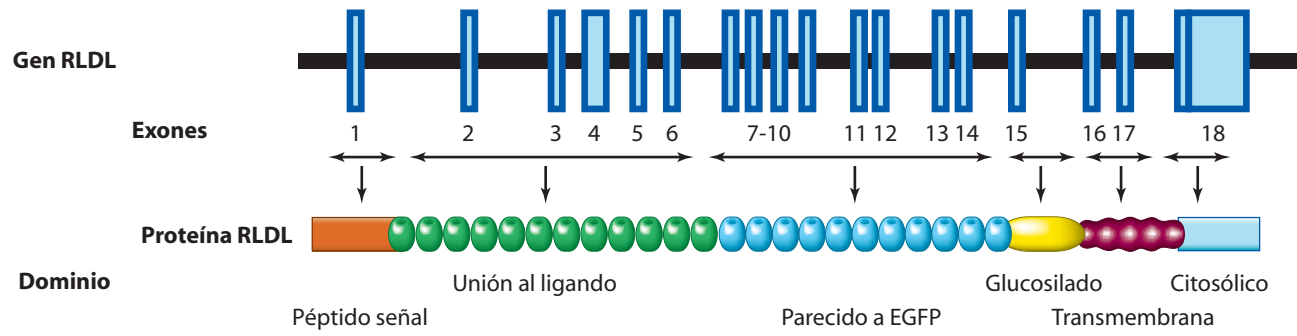


Figura 25-4. Representación de la estructura del gen *RLDL*. Los exones son mostrados como barras verticales azules numeradas y codifican los diferentes dominios de la proteína *RLDL*.

Como se mencionó, los defectos celulares de la función del receptor de LDL se clasifica en cinco grupos: defectos en el receptor, deficiencia en el transporte, alteraciones en la internalización, defectos en el reciclaje del receptor y ausencia del receptor.

Más de la mitad de las mutaciones puntuales en HF se encuentran en el dominio EGFP. Las mutaciones localizadas en los dominios LR (alrededor de 18 mutaciones distintas) conducen en la mayor parte de los casos a una desestabilización drástica del receptor.

Las mutaciones con probable defecto estructural se clasifican en tres grupos:

- a) Mutaciones en cisteínas, consistentes en siete distintas mutaciones que afectan a los tres puentes disulfuro de los módulos LR.
- b) Mutaciones en los residuos de unión a Ca^{2+} , con seis distintas mutaciones que afectan a dos de los cuatro residuos implicados en la unión del metal. La correcta unión de Ca^{2+} es necesaria para aliviar la repulsión electrostática de los cuatro grupos ácidos que confluyen en esta zona del módulo.
- c) Mutaciones en los residuos que enlazan la lámina β con el resto del módulo, constituidas por tres mutaciones distintas que afectan a los dos residuos implicados en la orientación de la lámina β .

Defectos en ApoB (ApoB100 defectuosa familiar)

La mutación del gen que codifica a ApoB se localiza en el cromosoma 2p23-24, cuya mutación produce una baja afinidad por RLDL. La mutación produce una sustitución de aminoácido arginina por glutamina (Arg3500Gln). La mayoría de los individuos con ApoB defectuosa familiar son heterocigotos para este alelo.⁶ La mutación de ApoB es común en Europa, donde 2 a 5% de los pacientes hipercolesterolémicos son heterocigotos para el alelo mutado, mientras

que en Dinamarca existe una prevalencia en la población general de 1/1 000.

Se ha reportado una mutación en el mismo codón pero que resulta una sustitución de arginina por triptófano (Arg-3500Trp), misma que es poco frecuente en Europa, pero es relativamente común en población china.

Mutaciones en PCSK9

El gen que codifica una proteasa serina, llamada proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9), se localiza en el cromosoma 1p32. Se han reportado mutaciones (Asp-374Tir) que reducen la actividad de RLDL en el hígado, ocasionando hipercolesterolemia grave en familias en varios países.

Diagnóstico clínico

El abordaje comienza por detectar el caso índice, así como confirmar sus familiares enfermos, determinar la gravedad de la aterosclerosis generalizada (de presentación silenciosa) y diseñar el manejo temprano y definitivo encaminado a favorecer o evitar los riesgos inherentes a la enfermedad.³

Se ha encontrado que sólo 20% de los casos son detectados y menos de 7% son tratados de manera adecuada; por tanto, se recomienda realizar los siguientes pasos:

Determinar si el paciente tiene una enfermedad de dislipidemia que requiere evaluación y tratamiento.

- a) Definir la enfermedad y su etiopatogenia.
- b) Descartar causas secundarias.
- c) Establecer metas de tratamiento.
- d) Seguimiento del paciente.¹

El diagnóstico clínico es realizado con los *Criterios de Simon-Broom*, que no es más que la detección del fenotipo evaluando los niveles de LDL ajustados para la edad, y de esta manera determinar quiénes serán candidatos a estudios genéticos (**cuadro 25-1**).⁷

Cuadro 25-1. Estratificación de niveles de colesterol sérico en personas menores de 20 años.¹

Categoría	Concentración (mg/dl)	Concentración (mg/dl)
Colesterol total		
Alto	200 o mayor	
Borde	170-199	
Deseable	<170	
NILDL		
Alto	130 o mayor	
Borde	110-129	
Deseable	<110	
HDL		
Alto	<40	<35
Borde	40-45	35-45
Deseable	>45	>45
Triglicéridos		
Alto	100 o mayor	130 o mayor
Borde	75-99	90-129
Deseable	<75	<90

Los niveles de LDL mayores de 190 mg/dl en niños con más de 14 años de edad diagnostican la hiperlipidemia que ameritará evaluación, tratamiento y seguimiento. Tradicionalmente, los niveles elevados de colesterol total han sido el parteaguas en la sospecha del diagnóstico, sobre todo en individuos pertenecientes a familias con alta frecuencia de coronariopatía temprana. El punto de corte de sospecha es el colesterol total mayor de 190 mg/dl.

Los criterios clínicos pueden catalogar un posible caso como definitivo o probable de acuerdo a los niveles de colesterol total que se trate y el grado de parentesco con un caso índice como se observa en el **cuadro 25-2**.⁸

El colesterol total y el LDL (en paréntesis) muestran los cortes esperados para sospechar y diagnosticar heterocigotos para hipercolesterolemia familiar con 90% de especificidad, incluso en correlación con la historia familiar.

- Parientes Grado II se refiere a tíos, tías, abuelos, sobrinos o sobrinas.
- Parientes Grado III se refiere a primos, medios hermanos o medios abuelos.

- La población general se refiere a niveles que son vistos en pacientes que no requieren evaluación familiar.

La HF es actualmente diagnosticada usando métodos de búsqueda exón por exón, tales como análisis de secuencia exón por exón (EBESA), para detectar mutaciones en genes de receptor de LDL (RLDL) o del dominio de RLDL en la apolipoproteína B100 (ApoB) y la PCSK9 que codifican para la convertasa-1 reguladora de apoptosis.

Sin embargo, EBESA pierde la sensibilidad para detectar ciertas mutaciones que sean muy extensas en sus deleciones o inserciones. La amplificación de prueba de dependientes de ligandos múltiples (MLPA) es un método analítico que detecta amplias deleciones de DNA o inserciones que, de otra manera, podrían ser pérdidas por EBESA. Se justifica su utilización de primera línea para detectar también deleciones no contiguas, siendo necesario tener la secuencia exacta. De esta manera, las deleciones más comunes van en número de 6 a 8 y se ha probado que el complejo anormal en el gen de RLDL es por abundancia de secuencias de Alu (65% de secuencias intrónicas del gen), lo que origina una recombinación homóloga desigual entre los dos elementos Alu localizadas típicamente en diferentes intrones, lo que impide que la LDL se capte de manera normal e incrementa los niveles séricos de la misma y su biodisponibilidad periférica. Este hecho orienta a pronosticar en heterocigotos una buena respuesta de tratamiento a estatinas. Los homocigotos expresarán un “receptor nulo”, que se explica por la presencia de proteínas de ligando clave truncadas que llevará a una disfunción completa del RLDL.

De no encontrar la mutación por MLPA, podrá presumirse que la alteración debe ser profunda dentro de los intrones o fuera de ellos, lo que promoverá y mutará regiones en 3' inaccesibles a MLPA.

Debe considerarse que el ambiente e interacciones con otros genes podrán afectar también el diagnóstico genético. En este caso, el hecho de las cifras corte de LDL y familiares afectados darán la pauta a la sospecha clínica que conllevará a establecer el tratamiento una vez que se tenga la sospecha de la enfermedad, aun cuando esté en proceso o no se corrobore el diagnóstico citogenético, esto por la implicación de las complicaciones que pueden llegar a ser mortales a edades

Cuadro 25-2. Niveles de colesterol sérico y LDL como criterios diagnósticos y de sospecha de HF.⁸

Edad en años	Pariente grado I Colesterol total (LDL) mg/dl	Pariente grado II Colesterol total (LDL) mg/dl	Pariente grado III Colesterol total (LDL) mg/dl	Población general Colesterol total (LDL) mg/dl
18	220 (155)	230 (165)	240 (170)	270 (200)
20	240 (170)	250 (180)	260 (185)	290 (220)
30	270 (190)	280 (200)	290 (210)	340 (240)
40-90	290 (205)	300 (215)	310 (225)	360 (260)

tempranas. Es importante un diagnóstico temprano, dado que se trata de una condición altamente aterogénica.

El diagnóstico definitivo se logra al comprobar el defecto genético, el cual puede encontrarse en diferentes niveles, ya sea en el metabolismo a nivel de la LDL, a nivel de función o síntesis del receptor de la LDL o a nivel de la ApoB.

El fenotipo aún no ha sido bien establecido y generalmente suele presentar discordancias en sus características, en relación con el genotipo.

Existe también una plataforma diagnóstica llamada *Lipochip* que incluye un microensayo para detectar mutaciones puntuales comunes y pequeñas deleciones en los genes de LDL, RLDL y ApoB, sin embargo, para grandes defectos génicos o grandes secuencias de codificación del RLDL es poco probable la detección, aun cuando el kit es altamente sensible (87% de sensibilidad). Asimismo, no detecta mutaciones de la región PCSK9 (las cuales son raras).

La presencia de xantomas, sobre todo a nivel del tendón de Aquiles en pruebas de ultrasonido, es altamente reveladora y debería hacer sospechar el diagnóstico. El resto de alteraciones propias de esta entidad clínica tienen utilidad limitada al no corresponder con la gravedad de la alteración en el genotipo.⁹

Diagnóstico genético

Se conocen más de 1 000 mutaciones diferentes en *RLDL* y al menos tres en *APOB* causantes de HF, aunque la mutación CGG/CAG en el codón 3500 que sustituye glutamina por arginina (R3500Q) es la causa más frecuente de defectos en ApoB familiar.

Esta gran heterogeneidad molecular es constante en la mayor parte de las poblaciones. Los defectos pueden variar desde mutaciones puntuales o pequeñas deleciones o inserciones (< 20 pb) hasta grandes reordenamientos que afectan a una gran parte del RLDL. Solamente en poblaciones determinadas con elevado aislamiento genético existen mutaciones con efecto fundador que hacen que muy pocas mutaciones originen HF y que la frecuencia de la enfermedad sea más alta de lo encontrado en otras poblaciones. Esto ocurre con la población francocanadiense, los libaneses cristianos, los finlandeses, los judíos asquenazíes o población blanca de Sudáfrica.

La confirmación de una mutación funcional en los genes del RLDL o ApoB es de elección en la HF porque proporciona un diagnóstico de certeza. La utilidad del diagnóstico genético ha sido confirmada en muchos estudios, ya que identifica de forma precoz e inequívoca a sujetos con riesgo cardiovascular elevado, facilita el consejo genético, estratifica mejor el pronóstico de acuerdo con el tipo de mutación, ayuda a la búsqueda de familiares afectados, y facilita al médico la indicación de tratamiento.

El análisis genético no puede aplicarse todavía a grandes grupos de población debido su costo, disponibilidad y

complejidad, por lo que la principal recomendación de las guías internacionales para el manejo clínico de la HF es el diagnóstico genético en las siguientes situaciones:

1. Poblaciones en que unas pocas mutaciones causan la mayor parte de los casos de HF.
2. Poblaciones en que la mayor parte de las mutaciones son conocidas y existen herramientas de diagnóstico genético rápido.
3. Sujetos con fenotipos lipídicos equívocos en el seno de familias con mutación causante de la HF conocida.

Herramientas para el diagnóstico genético en la HF

El hecho de que al menos tres genes y no menos de varios centenares de mutaciones puedan ser la causa de una HF en la mayor parte de los sujetos obliga a emplear técnicas de detección genética a gran escala. Básicamente existen dos procedimientos: *a)* la secuenciación completa del RLDL, y *b)* el uso de *microarrays* (microarreglos) o *biochips* de DNA. El gen *RLDL* es grande, por lo que su secuenciación y análisis son costosos y laboriosos. Los *microarrays* consisten en un soporte donde se encuentran depositadas sondas de DNA que incluyen las mutaciones causales de la HF en una población determinada. La hibridación del DNA a estudiar permite la identificación de las mutaciones de forma rápida y con sensibilidad y especificidad > 99%. Su principal inconveniente es que requiere el conocimiento previo de las mutaciones de la HF en la población a la que se aplicará la prueba. En países como España, Holanda, Italia y Estados Unidos se ha realizado un Lipochip para HF que comprende 234 mutaciones en *RLDL*, mutaciones de *APOB* y las principales mutaciones causales de hipercolesterolemia en PCSK9.

Tratamiento

La principal fuente de colesterol del humano procede de la dieta; su aporte puede ir desde menos de 50 mg/día en vegetarianos puros hasta 750 mg/día en otros grupos de población. Otra porción es absorbida desde la bilis incluso de 3 a 10 veces más la cantidad comparada con la ingesta en rangos de 500 a 2 400 mg/día.

La ingesta diaria de otro tipo de colesterol, como esteroides vegetales, va de 200 a 400 mg/día, que les confiere gran importancia, ya que tienen la posibilidad de disminuir la absorción de colesterol total y mejorar la expresión del receptor de LDL al potencializarlo, por lo que su uso y estudio es cada vez más recomendado.¹⁰

El tratamiento de la HF en metas es similar a la dislipidemia de la población general; consta de diferentes fases, pero siempre debe incluir una dieta equilibrada y cambios

de estilo de vida, junto con las medidas farmacológicas encaminadas a mejorar los niveles séricos de LDL así como para incidir en el mecanismo fisiopatológico clave que se sospeche pueda mejorar el curso de la enfermedad. Se deberá evaluar también si existe alguna contraindicación o intolerancia a alguno de los fármacos recomendados.

Basándose en los conocimientos adquiridos en los últimos años, la Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA) hace una serie de recomendaciones nutricionales y generales, para otorgarle al tratamiento los siguientes objetivos:

- a) Cambios de estilo de vida: dieta, actividad física moderada a importante, peso regular (a peso ideal), reducir o nulificar el consumo de alcohol y tabaco.
- b) Reducir al menos 50% el nivel de LDL.
- c) Revisión anual de niveles de perfil de lípidos.
- d) Los niños deberán ser evaluados alrededor de los 10 años, y en caso de localizarse alguna alteración en su perfil lipídico, deberá derivarse para su evaluación por un panel de expertos.
- e) Personas homocigotas. Una vez detectadas, deberán ser evaluadas y darles seguimiento en centros especializados, y recibirán tratamiento médico combinado.
- f) Las mujeres en edad fértil deberán recibir contracepción por el alto riesgo teratogénico de los medicamentos (clase X) y asesoría genética en caso de desear concebir.
- g) En casos rebeldes, graves o de intolerancia a tratamiento deberá referirse el paciente a un especialista capaz de realizar aféresis de LDL.
- h) No está recomendada la evaluación cardiovascular de rutina en asintomáticos ni en heterocigotos.⁷

Asimismo, el abordaje terapéutico debe dirigirse al grupo etario que se trate (**cuadro 25-3**).

Todo ello se puede resumir en encontrar la estrategia adecuada que concuerde con la meta final de tratamiento encaminada a disminuir los niveles de LDL, ya que se ha observado que aun una modesta reducción del mismo disminuye e incluso revierte las placas ateromatosas formadas en las paredes arteriales. Además, se deberá implementar la estrategia correcta para incrementar las cifras de HDL (lipoproteína de alta densidad), que es protectora ante riesgo cardiovascular por su mecanismo que permite el transporte reverso del colesterol desde los tejidos y las paredes arteriales hasta el hígado para su excreción, y por tanto favorece la regresión de las placas de ateroma, además de su efecto antioxidante que será explicado a profundidad más adelante.

Aspectos del plan nutricional

He aquí el punto crucial del tratamiento en todos los casos de dislipidemia, y cobra importancia extrema en los casos donde hay un mecanismo de transmisión familiar bien determinado y donde es posible incidir con claridad rompiendo algún mecanismo de la fisiopatología del proceso salud-enfermedad que lleve al paciente al peso ideal, disminuyendo además el aporte general de colesterol exógeno o mejorando la calidad de ese aporte. Las medidas generales en la dieta a recomendar incluyen:

- Aporte de hidratos de carbono = 60% de las calorías totales.
- LDL menor a 7% de calorías totales, y las grasas en general, 30 a 35% de las calorías totales.
- Del porcentaje graso, 20% de calorías deberán ser grasa monosaturada, y 10% grasa poliinsaturada, principalmente omega-3 (aceite de pescado).

Cuadro 25-3. Objetivos del abordaje terapéutico de la dislipidemia de acuerdo con el grupo etario.

Menores de 2 años	Mayores de 2 años	Mayores de 8 años
Consumo calórico asegurado	Continuar asegurando el aporte calórico	Estrategia alimentaria similar a adultos
Abundante fruta, vegetales, granos Baja en grasa Evitar bebidas azucaradas, dulces Minimizar jugos de fruta y sal	Continuar la estrategia de los menores de 2 años	
<1% grasas <i>trans</i>	Asegurar fibra: Edad del niño × 5 g/día Evitar grasas <i>trans</i> y monosaturadas	Fibra Edad del niño × 5 g/día Mayores 15 años >20 g/día Incorporar esteroles vegetales (detectar a tiempo fitoesterolemia)
Se requiere un consumo mayor de grasa en la dieta para soportar el crecimiento y desarrollo rápidos Reducir grasa en leche después de los 12 meses de edad	Puede iniciarse terapia combinada con fármacos si no hay buen control Vigilar diabetes mellitus, enfermedad renal, enfermedades cardíacas asociadas y aterosclerosis	Lo del resto de infancia Incorporar actividad aerobia Mantener tratamiento farmacológico combinado
Meta: LDL <200 mg/dl		

- Consumo de sal moderado (3 g/día, aproximadamente).
- Ingesta mínima de 5 a 10 g/día de fibra soluble.
- 2 g/día de aporte graso como esterol vegetales (aceite vegetal).
- Propiciar que la soya reemplace la grasa animal.
- Suplementos herbales y botánicos (no comprobado).
- Evitar grasas *trans*.

Todo ello teniendo siempre cuidado de monitorizar las interacciones medicamento-medicamento y fármaco-nutriente. A fin de conseguir una dieta que asegure un buen control de LDL y colesterol total, podría reducirse el consumo de leche entera y derivados, así como de carnes grasas o vísceras, embutidos y aceites de coco y palma (que muchas veces aparecen en productos de repostería). Además, se debería aumentar el consumo de legumbres, cereales, frutas y hortalizas, sustituir algunos platos de carne por pescado y utilizar aceite de oliva. Por otra parte, el consumo moderado de alcohol puede estar permitido en individuos sin hipertrigliceridemia.

En general, estas recomendaciones se acercan a lo que conocemos como dieta mediterránea tradicional, que ade-

más de ayudar a mejorar el perfil de riesgo de aterogénesis y trombogénesis, aporta calcio, antioxidantes naturales y abundante fibra.

Hay recomendaciones para la preparación de los alimentos como emplear métodos de cocinado que precisen menor cantidad de grasa (hervidos, asados, plancha y parrilla); utilizar las frituras con moderación (se aconseja utilizar aceite de oliva, ya que los ácidos grasos monoinsaturados son más estables al aumento de temperatura requerido para freír que los poliinsaturados de otros aceites); evitar las carnes procesadas con mucha grasa; seleccionar carnes magras y quitar toda la grasa posible antes de cocinarlas, así como escurrir el exceso después de ello, y eliminar la grasa solidificada (que es saturada); consumir alimentos de origen vegetal en lugar de los de origen animal, y evitar alimentos preparados comercialmente, en especial los fritos (a menos que se sepa que en su elaboración se utilizaron aceites recomendados) (figura 25-5).

Utilidad de la dieta en HF

Mediante la dieta se pueden modificar varios marcadores de riesgo de aterosclerosis. La obesidad es en sí misma un

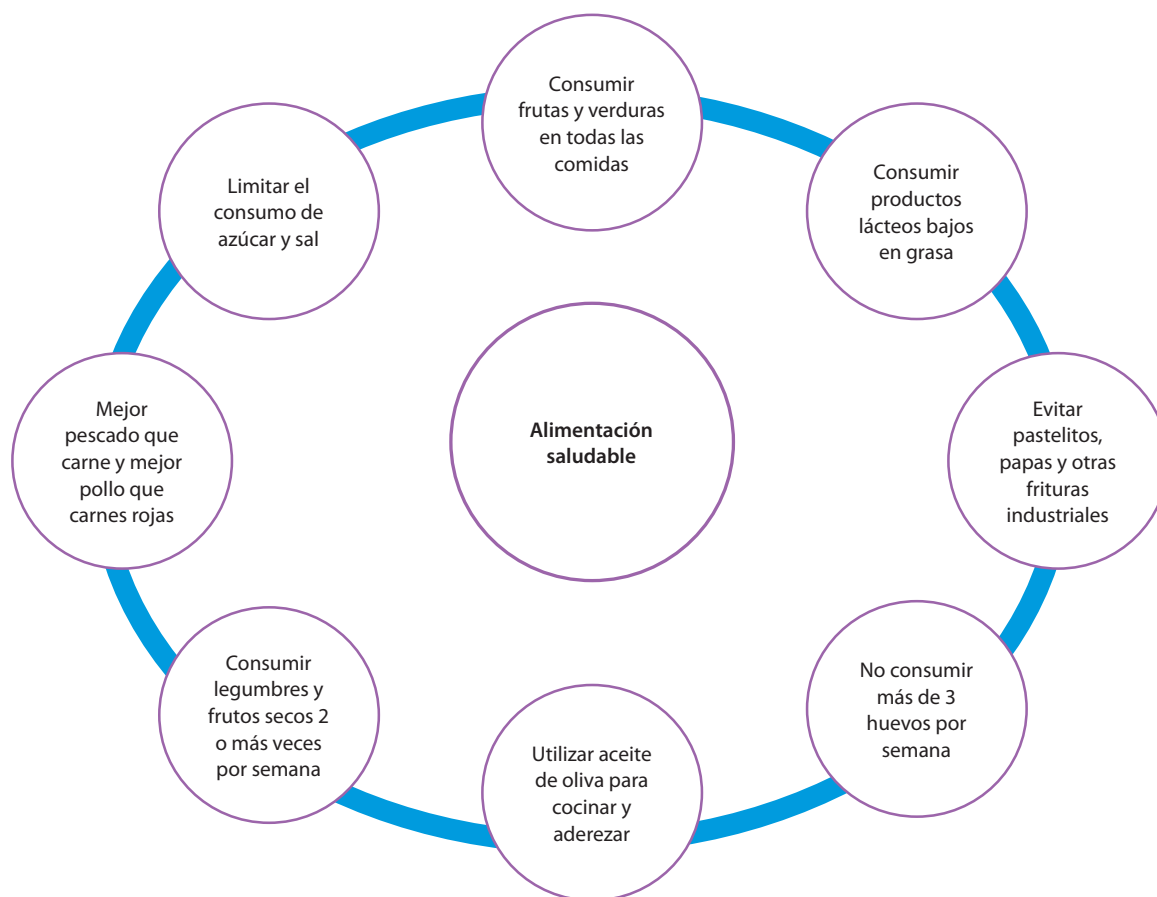


Figura 25-5. Dieta y vida saludables.

factor independiente de riesgo al que con frecuencia se asocian otros, como la hipertensión arterial sistémica, la resistencia a la insulina y la dislipidemia; por ello, el mantenimiento del peso ideal es un objetivo prioritario para preservar la salud, en particular la cardiovascular. Además, hay evidencia de que diferentes componentes de la dieta pueden tener un impacto sobre aspectos y procesos relacionados con la aterosclerosis, en concreto sobre el perfil lipídico del plasma, el daño oxidativo, las funciones hemostática y endotelial, el metabolismo de la homocisteína y la presión sanguínea.¹¹

Un aspecto importante a considerar radica en que no es posible pensar en reducir la ingesta total de colesterol en un buen plan alimentario, debido a que la reducción del colesterol dietético tiende a ser compensada con un aumento de la síntesis endógena de colesterol, por lo que una reducción drástica de 100 mg/día se traduce sólo en una disminución del colesterol total circulante de entre 2.2 y 2.5 mg/dl. Este decremento puede ser importante en personas hipercolesterolémicas, ya que su riesgo cardiovascular se observa franca-

mente mejorado. Además, algunos autores destacan que la abundancia de colesterol dietético puede expandir el acervo hepático de colesterol libre regulador, lo que se traduciría en una menor actividad y expresión del receptor de LDL (necesario para la internalización de estas lipoproteínas en los hepatocitos), y resultaría en una disminución del catabolismo hepático de LDL al aumentar su vida media en el plasma, también favorecería su oxidación y, en general, disminuiría el potencial aterogénico de la lipoproteína. En cambio, es más aceptable mejorar la calidad de la grasa recomendada para ingesta humana.

Lípidos

Actualmente, conocer su estructura y degradación es fundamental para comprender su importancia en el tratamiento de las dislipidemias, en especial las formas difíciles de controlar, como la HF (figura 25-6, A y B).

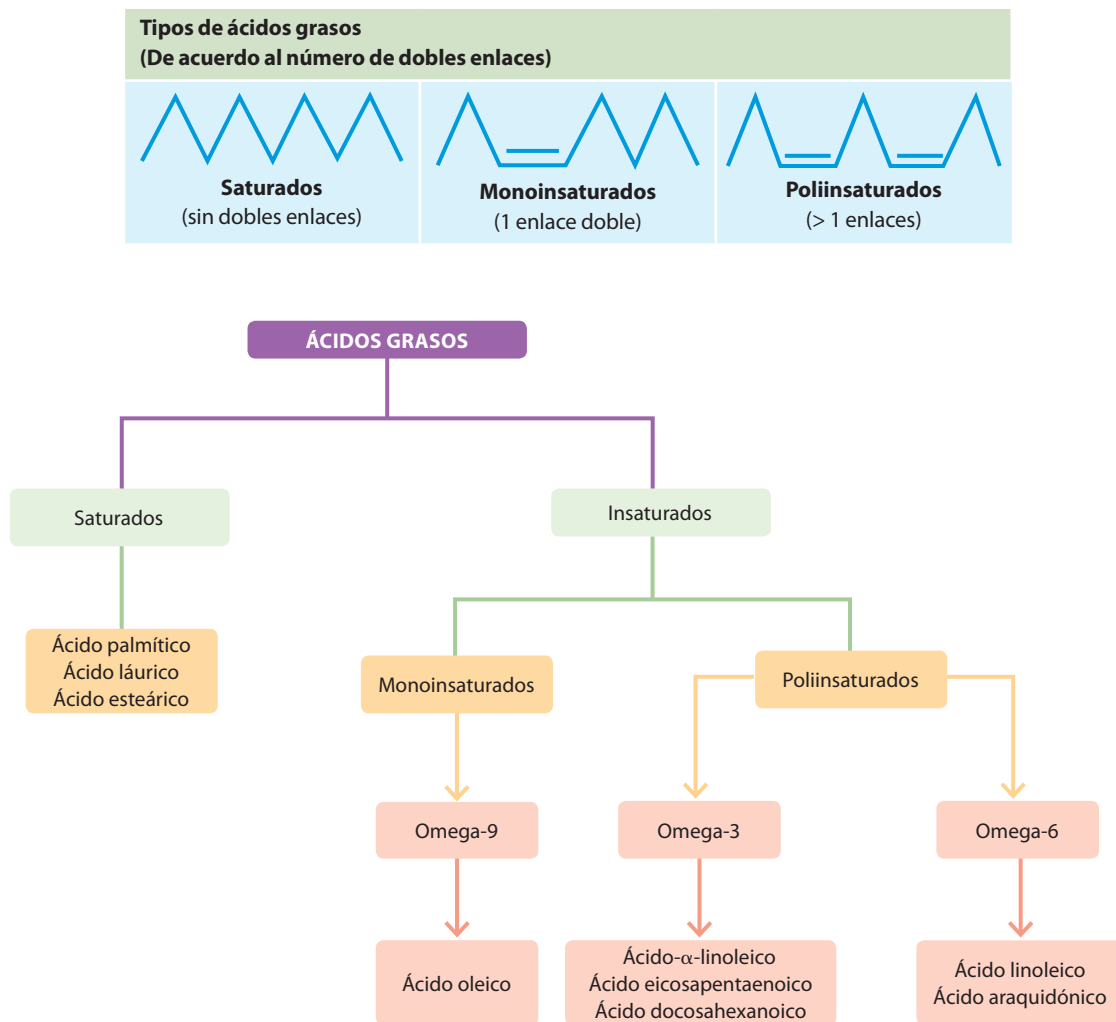
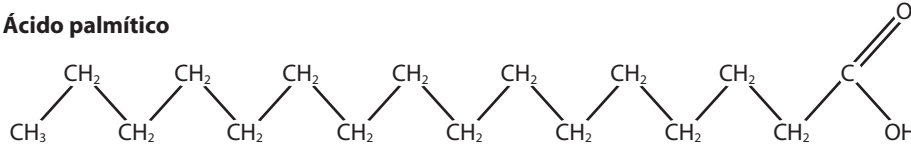
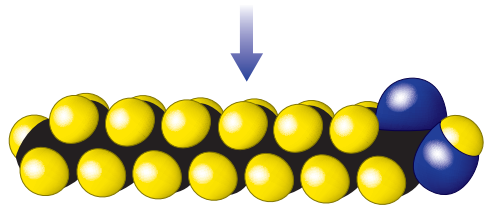
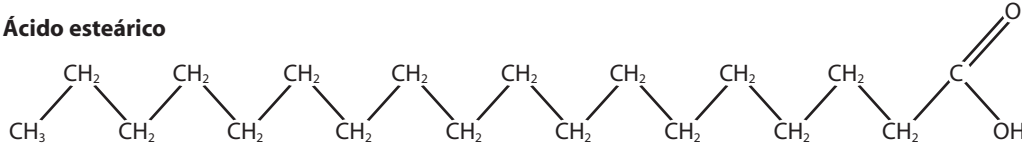


Figura 25-6. Clasificación de las grasas de acuerdo a sus enlaces dobles.

Ácido palmítico



Ácido esteárico



No tienen dobles enlaces
Suelen ser sólidos a temperatura ambiente

Figura 25-7. Ácidos grasos saturados.

Lípidos saturados

Existe evidencia de que los ácidos grasos saturados (sin dobles enlaces, abundantes en las grasas de origen animal) elevan el colesterol total y en particular el colesterol LDL. El efecto hipercolesterémico de los ácidos grasos saturados se explicaría, básicamente, por su capacidad de inhibir el catabolismo hepático de las LDL (figura 25-7).

Hay evidencia de que, en el hígado, los ácidos grasos saturados interfieren con el proceso de esterificación del colesterol, lo que condiciona una expansión del acervo hepático de colesterol libre que se traduce en una inhibición de la expresión del RLDL. También hay resultados que apuntan que los ácidos grasos saturados podrían estimular la producción hepática de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), las cuales son precursoras de las LDL, vía estimulación de la expresión de la ApoB100, es decir, el componente proteico de las VLDL (figura 25-8).

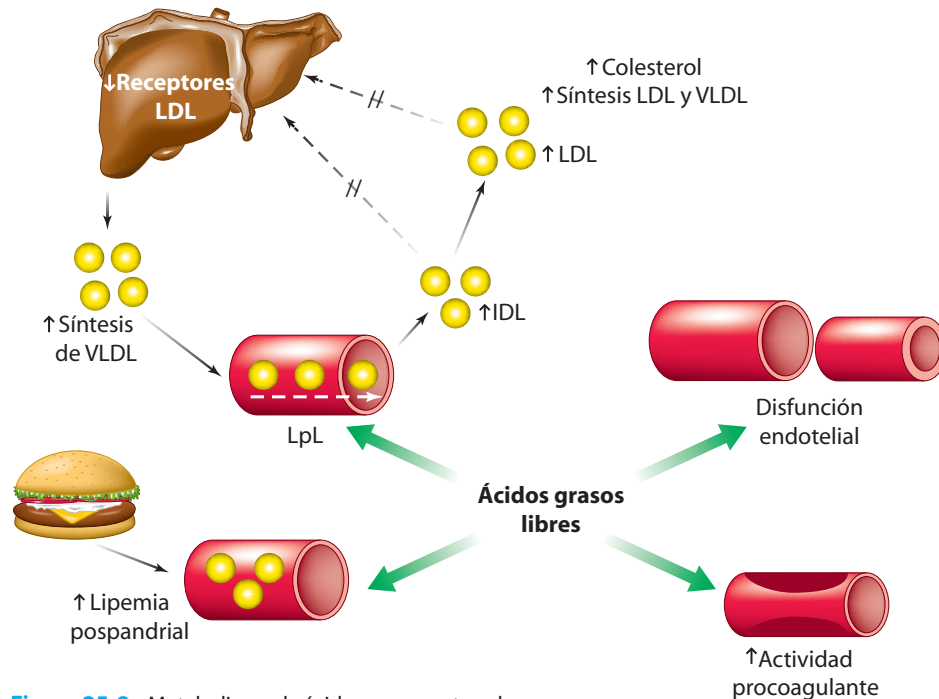


Figura 25-8. Metabolismo de ácidos grasos saturados.

Lípidos poliinsaturados

Los ácidos grasos poliinsaturados, especialmente los derivados del ácido linoleico (omega-6, abundante en muchos aceites vegetales), reducen la colesterolemia total a expensas del colesterol LDL. Esto podría reflejar un efecto directo del ácido linoleico y sus derivados al aumentar la expresión hepática del receptor de las LDL y la captación de las LDL por el hígado (**figura 25-9**).

Los ácidos grasos poliinsaturados, especialmente los omega-3, también reducen la trigliceridemia, que es otro factor de riesgo de aterosclerosis debido a su capacidad de inhibir la lipogénesis hepática y estimular la oxidación de ácidos grasos en el hígado y el músculo, inhibiendo la expresión y actividad de factores de transcripción (como el SREBP-1c) críticos para la transcripción de genes para enzimas implicadas en la conversión del exceso de hidratos de carbono de la dieta en grasa, al tiempo que activan un factor de transcripción (el PPAR) crítico para la expresión de proteínas implicadas en el catabolismo mitocondrial y peroxisomal de los ácidos grasos.

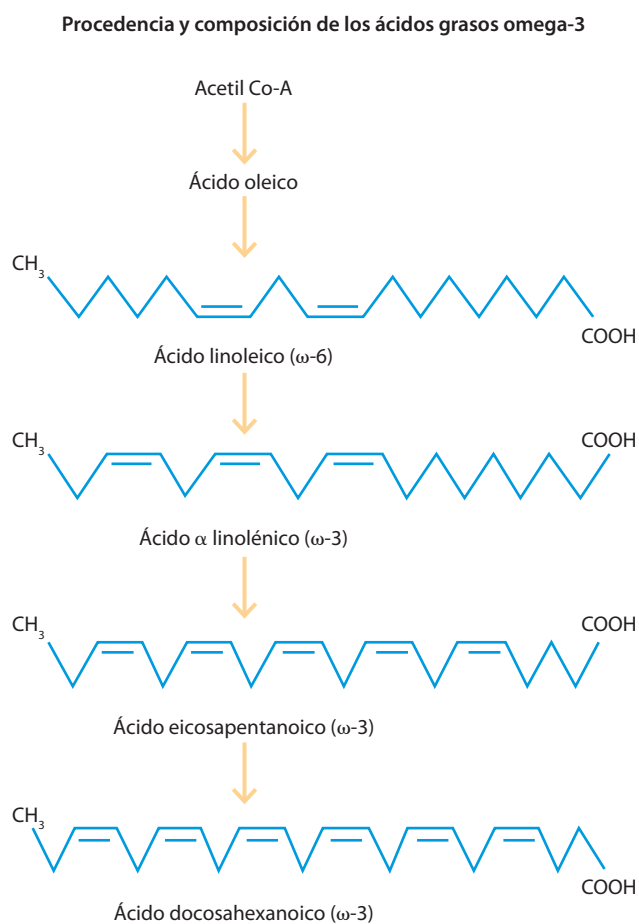


Figura 25-9. Ácidos grasos poliinsaturados y sus fuentes.

Además, en modelos animales y celulares, los ácidos grasos poliinsaturados (y el ácido oleico) estimulan la expresión de proteínas desacoplantes presumiblemente implicadas en la disipación de energía en forma de calor, lo que también podría contribuir a un efecto protector frente a la obesidad que repercutiría de forma positiva sobre la salud cardiovascular.

Los ácidos grasos poliinsaturados bioactivos en la regulación de la expresión génica y el metabolismo son los productos de las vías de las desaturasas delta-6 y delta-5. Estas enzimas transforman el ácido linoleico (18:2, omega-6) y el linolénico (18:3, omega-3) en ácidos grasos altamente insaturados de 20 y 22 carbonos, como el ácido araquidónico (20:4, omega-6), el deicosahexaenoico ([DHA], 22:6, omega-3) y el eicosapentanoico ([EPA], 20:5, omega-3). Estos ácidos grasos son sustratos relativamente pobres de muchas reacciones del metabolismo lipídico, como la asimilación en lípidos neutros (triacilgliceroles, ésteres de colesterol) o la oxidación, lo que favorece su incorporación en fosfolípidos de membrana y también su acumulación intracelular. Las desaturasas delta-5 y delta-6 son poco activas *in vivo*, por lo que los alimentos ricos en ácidos grasos poliinsaturados producto de ellas, como los pescados grasos (ricos en DHA y EPA, ambos omega-3), tienen efectos metabólicos más marcados sobre la trigliceridemia que los ricos en sustratos de las desaturasas, como los aceites vegetales (que aportan ácido linoleico, y algunos —como los de lino, colza y soya—, también linolénico).

En el ámbito molecular, sin embargo, no hay evidencia de que los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 sean reguladores intrínsecamente más potentes de la expresión génica que los omega-6. No obstante, los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 tienen efectos potencialmente beneficiosos sobre la función hemostática y endotelial que no tienen los omega-6 (**figura 25-10**).

Aunque tengan efectos positivos sobre el perfil lipídico del plasma, los ácidos grasos poliinsaturados son especialmente sensibles a la oxidación, por lo que su abundancia puede favorecer la acumulación de LDL oxidadas y, en general, el estrés oxidativo en el endotelio, un factor de riesgo de aterosclerosis, sobre todo cuando hay un déficit de antioxidantes. Por lo tanto, es importante ajustar su consumo al de vitaminas y antioxidantes.

Lípidos monoinsaturados

La grasa monoinsaturada, en particular la rica en ácido oleico (18:1, principal ácido graso del aceite de oliva; **figura 25-11**), no tiene efectos sobre la colesterolemia total, pero podría favorecer un ligero descenso de la relación existente entre colesterol LDL y colesterol HDL. Además, se ha descrito que las LDL ricas en ácido oleico son relativamente resistentes a la oxidación. Además de estos efectos beneficiosos

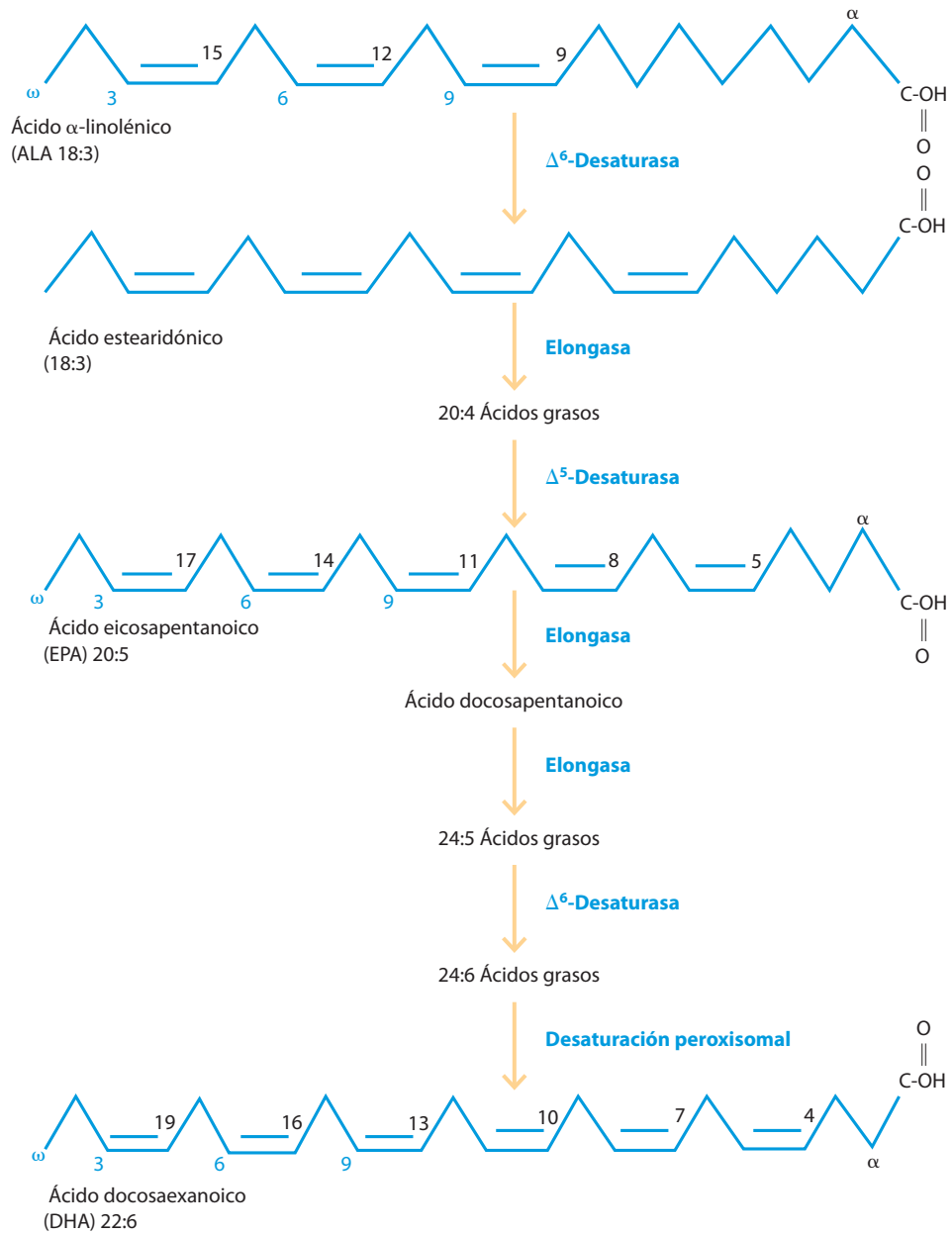
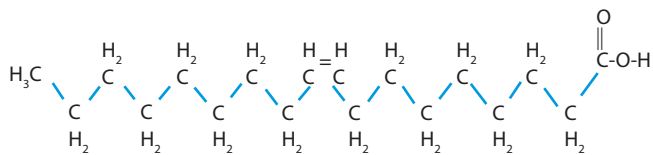


Figura 25-10. Síntesis y pasos enzimáticos de importancia en el metabolismo de ácidos grasos poliinsaturados. Fuente: <http://themedicalbiochemistrypage.org>

sobre el perfil lipídico del plasma, se han descrito otros efectos “cardiosaludables” del aceite de oliva.



Ácido oleico: C18 y 1 doble enlace

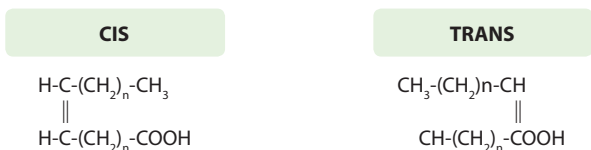
Figura 25-11. Ácido oleico.

Ácidos grasos *trans*

Algunos tratamientos industriales a los que se someten los aceites vegetales conllevan la isomerización de los dobles enlaces de los ácidos grasos insaturados presentes, de la configuración *cis* (la natural) a la *trans* (**figura 25-12**).

Los ácidos grasos *trans* tienen toda una serie de efectos potencialmente aterogénicos: aumentan el colesterol LDL y reducen el colesterol HDL; incrementan la trigliceridemia; interfieren con la producción de ácidos grasos poliinsaturados bioactivos (al inhibir a la delta-6-desaturasa), e incrementan la concentración plasmática de lipoproteína (Lp(a)).

Debido a su configuración espacial pueden ser:



- * Todos los esenciales CIS
 - * Los TRANS (Productos de hidrogenación) elevan el colesterol-LDL y el colesterol total y disminuyen el colesterol-HDL, por lo tanto se consideran aterogénicos.
- Estructuralmente se comportan como CIS saturados, pero no son útiles metabólicamente. Sólo sirven para aumentar el tejido adiposo.

Figura 25-12. Configuración ácidos grasos *trans*.

La Lp(a) (que es la LDL modificada por unión de la proteína ApoA, una serina-proteasa inactiva estructuralmente parecida al plasminógeno, a la proteína ApoB100 componente normal de las LDL) es aterogénica porque favorece la adhesión al endotelio de los monocitos circulantes y porque, dado su parecido con el plasminógeno, puede inhibir la fibrinólisis y favorecer la deposición de fibrina sobre el endotelio.

Las principales fuentes de ácidos grasos *trans* son las margarinas, los productos de repostería y la comida preparada frita. En algunos países los principales fabricantes de margarinas han introducido cambios necesarios en el proceso de producción para minimizar la isomerización de los dobles enlaces.

Aunque hay numerosas discrepancias, los estudios epidemiológicos señalan en general una asociación positiva, pero débil, entre consumo de grasa saturada y riesgo de enfermedad cardiovascular, una relación inversa más significativa entre consumo de grasa poliinsaturada y riesgo de enfermedad cardiovascular, y una asociación positiva muy fuerte entre consumo de grasa *trans* y riesgo de enfermedad cardiovascular.

Fibra

El término “fibra dietética” designa un conjunto de materiales complejos (polisacáridos y polímeros no glucídicos, que incluyen celulosa, hemicelulosas, pectinas, gomas, mucílagos y lignina) resistentes a la digestión por las enzimas del aparato digestivo humano.

La fibra es abundante en alimentos de origen vegetal, principalmente cereales integrales, frutas y verduras (cuadro 25-4).

Cuadro 25-4. Alimentos ricos en fibra (g de fibra/100 g de alimento).

Verduras		Frutas		Frutos secos		Cereales		Legumbres	
Espárragos en lata	32	Manzana	12	Higos secos	18.5	Salvado de maíz	85	Frijoles	25.4
Zanahoria cruda	23	Níspero	7	Ciruelas secas	16.1	Salvado de trigo	44	Habas secas	19
Lechuga	21	Plátano	10.2	Almendras	14.3	Salvado de avena	15	Chícharos	16.7
Tomate crudo	13	Membrillo crudo	6.4	Avellanas	10	Hojuelas de maíz	10.3	Garbanzos	15
Papa cruda	9	Aceituna	4.4	Dátiles	8.7	Pan integral	8.5	Lentejas	12
Espinaca	6.3	Higos	2.5	Cacahuates	8.1	Arroz inflado	4.2		
Acelga	5.6	Pera	2.3	Pasas	6.8	Pan blanco	3		
Chícharo	5.2	Fresa	2.2	Castañas	6.8				
Haba	4.2	Durazno	2.1	Nueces	5				
Alcachofa	4	Ciruela	2.1						
Col	3.3	Naranja	2						
Betabel	3.1	Mandarina	2						
Ejote	2.9	Chirimoya	2						
Nabo	2.8								
Camote	2.5								
Champiñón	2.5								
Coliflor	2.1								
Cebolla	2								

Diversos estudios prospectivos han revelado la existencia de una asociación inversa entre consumo de fibra y riesgo de enfermedad cardiovascular; el efecto beneficioso se relaciona en especial con el consumo de cereales integrales. Además, metaanálisis de numerosos estudios de intervención concluyen que la fibra, sobre todo la soluble (p. ej., pectinas, gomas, mucílagos), tiene un efecto hipocolesterolémico, al reducir selectivamente el colesterol LDL en sujetos normocolesterolémicos y moderadamente hipercolesterolémicos. En general, no se observan efectos de la fibra sobre la triglicéridemia ni el colesterol HDL.

Los mecanismos de acción de la fibra sobre el colesterol LDL se han estudiado en modelos animales. El principal es la capacidad de la fibra de ligar colesterol y ácidos biliares en el intestino, formando complejos que son excretados con las heces. Como se interrumpe o reduce la circulación enterohepática de ácidos biliares, debe canalizarse más colesterol hacia la síntesis *de novo* de ácidos biliares en el hígado; esto, junto con la disminución de la cantidad de colesterol que llega al hígado con los quilomicrones remanentes, determina una reducción del acervo hepático de colesterol libre; la reducción de este acervo favorece a su vez un aumento de la expresión del receptor de LDL y de la captación hepática de LDL. Además, algunos tipos de fibra soluble (como los almidones resistentes a la degradación) favorecen un incremento de la concentración plasmática de propionato (producido durante la fermentación de estos almidones por bacterias del colon), el cual podría inhibir la síntesis hepática de ácidos grasos y la producción de VLDL.

Esteroles vegetales

Las concentraciones elevadas de colesterol LDL deben controlarse por su efecto aterogénico importante. Se ha observado que la ingesta de esteroles vegetales podría asociarse al descenso de dichos niveles y de la oxidación-aterogénesis vascular.

Los esteroles vegetales son compuestos estructuralmente parecidos al colesterol que se encuentran de manera natural, aunque en baja concentración, en aceites vegetales (girasol, maíz, oliva), legumbres, cereales y frutos secos (**cuadro 25-5**). Tienen un efecto hipocolesterolémico significativo y reducen selectivamente el colesterol LDL, por ello, se han empleado en el tratamiento de la hipercolesterolemia desde principios de la década de 1950–1959.

Desde mediados de la década de 1990-1999 se comercializan en diferentes países margarinas funcionales para el control de la colesterolemia, enriquecidas con este tipo de compuestos. En algunos países se comercializan otros alimentos suplementados con fitoesteroles, como yogurt, queso, botanas (*snacks*) y aderezos de ensaladas.

Las concentraciones séricas de los esteroles vegetales son sumamente menores que las de colesterol, debido principal-

Cuadro 25-5. Esteroles vegetales en alimentos representativos

Alimento	Esteroles vegetales (mg/100 g de porción comestible)
Aceite de maíz	952
Aceite de girasol	725
Aceite de semilla de soya	221
Aceite de oliva	176
Almendras	143
Alubias	76
Maíz	70
Trigo	69
Aceite de palma	49
Lechuga	38
Plátano	16
Manzana	12
Tomate	7

mente a las diferencias en su metabolismo cuando se compara con el colesterol:

1. Los esteroles vegetales no son sintetizados en el cuerpo humano y son exclusivamente derivados de la dieta.
2. Son absorbidos mucho menos que el colesterol.
3. No se sintetizan a partir de ácidos biliares.
4. Se excretan más rápido del hígado y bilis, en comparación con el colesterol.

Estructura química

La estructura química de los esteroles vegetales difiere en varios aspectos del colesterol, dado que tienen un grupo metil adicional o uno etil en el C-14 (C, carbono) o una doble ligadura en su cadera lateral (**figura 25-13**).

Los esteroles vegetales como el campestanol y el sitostanol difieren de sus respectivos esteroles precursores por saturación estero-específica de la doble ligadura de delta-5 que liga al quinto estanol.

Metabolismo de los esteroles vegetales

De acuerdo al tipo, la absorción es mucho más lenta que la del colesterol, según se ha medido en estudios de perfusión intestinal o por medio de isótopos marcados infundidos por alimentación continua. Los esteroles plasmáticos son también transportados en suero con lipoproteínas y excretados dentro de la bilis, pero no son metabolizados a ácidos biliares, sino excretados directamente en la bilis.