



**UNIVERSIDAD DE ORIENTE
VICERRECTORADO ACADEMICO
CENTRO DE ESTUDIO DE POST-GRADO NUCLEO BOLÍVAR
COORDINACION POSTGRADO DE MEDICINA INTERNA**

**ESTUDIO CLINICO - GENETICO DE FAMILIAS CON
HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR HETEROCIGOTA.
COMPLEJO HOSPITALARIO UNIVERSITARIO “RUÍZ Y
PÀEZ”. CIUDAD BOLÍVAR. ESTADO BOLÍVAR. NOVIEMBRE
2000- DICIEMBRE 2001.**

**TUTORES:
DRA. DANIA GUERRA
DR. ABIGAIL MARIN
V.**

**DR. AGELVIS R. MARTINEZ L.
RESIDENTE DE POST-GRADO DE
MEDICINA INTERNA.**

**TRABAJO ESPECIAL DE INVESTIGACION.
REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL
TITULO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA
INTERNA.**

Ciudad Bolívar, Febrero 2.002



**UNIVERSIDAD DE ORIENTE
VICERRECTORADO ACADEMICO
CENTRO DE ESTUDIO DE POST-GRADO NUCLEO BOLÍVAR
COORDINACION POSTGRADO DE MEDICINA INTERNA**

**ESTUDIO CLINICO - GENETICO DE FAMILIAS CON
HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR HETEROCIGOTA.
COMPLEJO HOSPITALARIO UNIVERSITARIO “RUÍZ Y
PÀEZ”. CIUDAD BOLÍVAR. ESTADO BOLÍVAR. NOVIEMBRE
2000- DICIEMBRE 2001.**

**DR. AGELVIS R. MARTINEZ L.
TRABAJO DE GRADO COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA.**

Ciudad Bolivar, Febrero 2002.



INDICE

INDICE	iii
DEDICTORIA	vii
AGRADECIMIENTOS	viii
INDICE DE CUADROS Y GRAFICOS	ix
RESUMEN	xi
CAPITULO I	1
EL PROBLEMA	1
1.1.- Planteamiento y Formulación del problema.	1
1.2.- Objetivos de la Investigación.....	2
1.2.1.- Objetivo General.....	2
1.2.2.- Objetivos Específicos	2
1.3.- Justificación.	3
CAPITULO II	5
MARCO TEÓRICO	5
2.1.- Antecedentes de la Investigación.....	5
2.2.- Bases Teóricas.	7
Metabolismo del Colesterol	8
Síntesis de Colesterol	8
Transporte	9
Excreción de colesterol	10
Etiología y Patogenía.	21
Manifestaciones Clínicas:	23
Diagnóstico	24
Tratamiento	25
2.3. Definición de términos básicos:	27
Alelos:	27
Angina Inestable:	27



Apolipoproteína B:	27
Apolipoproteína E:	27
Aquilodinia:	28
Arco Corneal:	28
Autosómico Dominante:	28
Aterogénesis:	28
Ateromatosis:	29
Aterosclerosis:	29
Endotelio:	29
Expresividad Variable:	29
Fenotipo:	29
Gen:	30
Genotipo:	30
Heterocigoto (heterocigótico):	30
Hipercolesterolemia:	30
Homocigoto (homocigótico):	30
Lipoproteína:	31
Mutación:	31
Penetrancia:	31
Xantasma:	31
Xantoma :	31
Xantomatosis:	31
2.5 Operacionalización de las Variables	32
CAPITULO III	33
MARCO METODOLÓGICO	33
3.1 Diseño de la Investigación.	33
3.2 Población y Muestra	33
3.3. Técnica de Recolección de los Datos	34
3.4. Validez y Confiabilidad del Instrumento	35



3.5. Técnica de Análisis de los Datos	35
3.6 Análisis de los Datos.....	35
CAPÍTULO IV	37
PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE LOS DATOS.....	37
4.1- Presentación de los Resultados.....	37
4.2- Análisis de los Resultados.	37
Cuadro N° 1	38
Grafico N° 1	39
Cuadro N° 2.....	40
Grafico N° 2	41
Cuadro N° 3.....	42
Grafico N° 3	43
Cuadro N° 4.....	44
Grafico N° 4	45
Cuadro N° 5.....	46
Grafico N° 5	47
Cuadro N° 6.....	48
Grafico N° 6	49
Cuadro N° 7.....	50
Grafico N° 7	51
Cuadro N° 8.....	52
Grafico N° 8	53
Cuadro N° 9.....	54
Grafico N° 9	55
Cuadro N° 10.....	56
Grafico N° 10	57
Cuadro N° 11	58
Grafico N° 11	59
Cuadro N° 12.....	60



Grafico N° 12	61
Cuadro N° 13.....	62
Grafico N° 13	63
Cuadro N° 14.....	64
Grafico N° 14	65
Cuadro N° 15.....	66
4.3 Análisis y Discusión de los Datos	68
CAPITULO V.....	71
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	71
5.1 Conclusiones.	71
5.2 Recomendaciones.....	72
BIBLIOGRAFÍA.....	75
ANEXOS	81



DEDICTORIA

A Tatiana, mi esposa con todo mi amor.....



AGRADECIMIENTOS

A mi esposa Tatiana, por su amor, comprensión, lealtad y entereza para el logro de las metas y sueños que ahora compartimos.

A mis padres, hermanos y cuñados por su amor y total colaboración.

A mis suegros por su colaboración y consejos.

A Ricardo, por su amistad.

A mis compañeras Luzmila e Isabel por todos los momentos que compartimos.

A mis Maestros del Departamento de Medicina Interna de la Universidad de Oriente, núcleo Bolívar, por motivarme a mi constante superación.

A mis tutores, por acompañarme en el camino de la investigación científica.

A la Licenciada Thialix Perales (MSc. en Metodología de la Investigación), por su amistad incondicional, paciencia y dedicación para el logro de esta meta.

A los Drs. Nylson Garcia e Ysrael Centeno, cardiólogos responsables de los estudios por ultrasonido de la presente investigación.

A mis pacientes, por su colaboración, paciencia y por haberse convertido, sin saberlo, en el motor principal para ahondar en el fascinante mundo de la patología humana integral condensada en el estudio de la Medicina Interna.

A todos ellos

Mi eterno Agradecimiento.



INDICE DE CUADROS Y GRAFICOS .

Nº		Pág.
1	Distribución de Individuos Evaluados ante Posibilidad Diagnóstica de Hipercolesterolemia Familiar Heterocigota según el Número de Casos Positivos. Hospital Universitario Ruiz y Páez. Ciudad Bolívar, Noviembre 2000-Diciembre 2001.....	40
2	Distribución de Familias con Hipercolesterolemia Familiar Heterocigota según el Número de Miembros Afectados y Sanos. Hospital Universitario Ruiz y Páez. Ciudad Bolívar, Noviembre, 2000-Diciembre 2001.....	41
3	Sintomatología de los Individuos con Hipercolesterolemia Familiar Heterocigota en Familias Estudiadas. Hospital Universitario Ruiz y Páez. Ciudad Bolívar. Noviembre 2000-Diciembre 2001.....	42
4	Signos Identificados en los Individuos con Hipercolesterolemia Familiar Heterocigota en Familias Estudiadas. Hospital Universitario Ruiz y Páez. Ciudad Bolívar. Noviembre 2000-Diciembre 2001.....	43
5	Distribución de Individuos con Hipercolesterolemia Familiar Heterocigota según Resultados de la Exploración del Fondo de Ojo. Hospital Universitario Ruiz y Páez. Ciudad Bolívar, Noviembre 2000-Diciembre, 2001.....	44
6	Distribución de Individuos con Hipercolesterolemia Familiar Heterocigota según Resultados de la Exploración del Fondo de Ojo. Hospital Universitario Ruiz y Páez. Ciudad Bolívar, Noviembre 2000-Diciembre, 2001.....	45
7	Distribución de Individuos Evaluados por Hipercolesterolemia Familiar Heterocigota, según Resultados de Electrocardiograma de Superficie. Hospital Universitario Ruiz Y Páez. Ciudad Bolívar, Noviembre 2000-Diciembre, 2001.....	46
8	Distribución de Individuos con Hipercolesterolemia Familiar Heterocigota según las Alteraciones Electrocardiográficas Detectadas. Hospital Universitario Ruiz Y Páez. Ciudad Bolívar.	



	Noviembre 2000- Diciembre, 2001.....	47
9	Distribución de Individuos con Hipercolesterolemia Familiar Heterocigota según Resultados del Estudio Radiológico de Tórax en Proyección Posteroanterior. Hospital Universitario Ruiz y Páez. Ciudad Bolívar, Noviembre 2000- Diciembre, 2001.....	48
10	Distribución de Individuos Con Hipercolesterolemia Familiar Heterocigota según Resultados del Estudio Radiológico de Tórax En Proyección Posteroanterior. Hospital Universitario Ruiz Y Páez. Ciudad Bolívar, Noviembre 2000- Diciembre, 2001.....	49
11	Distribución de Individuos con diagnóstico de Hipercolesterolemia Familiar Heterocigota, según resultados de Ecocardiografía Doppler-Color. Hospital Universitario Ruiz y Páez. Ciudad Bolívar. Noviembre 2000- Diciembre 2001.....	50
12	Distribución de Individuos con Hipercolesterolemia Familiar Heterocigota según las alteraciones ecocardiográficas detectadas. Hospital Universitario Ruiz y Páez. Ciudad Bolívar, Noviembre 2000-Diciembre 2001.....	51
13	Distribución de Individuos evaluados por Hipercolesterolemia Familiar Heterocigota, según resultados de Ultrasonografía Doppler Bidimensional de carótidas. Hospital Universitario Ruiz y Páez. Ciudad Bolívar. Noviembre 2000- Diciembre 2001.....	52
14	Distribución de Individuos con Hipercolesterolemia Familiar Heterocigota según las alteraciones detectadas por Ultrasonografía Doppler Bidimensional de carótidas. Hospital Universitario Ruiz y Páez. Ciudad Bolívar, Noviembre 2000-Diciembre 2001.....	53
15	Características Clínicas y Niveles de LDL-Colesterol de los Individuos con Hipercolesterolemia Familiar Heterocigota. Hospital Universitario Ruiz y Páez. Ciudad Bolívar. Noviembre 2000 – Diciembre 2001.....	54



RESUMEN

Este es un estudio realizado con la finalidad de determinar las características clínicas y genéticas de familias con Hipercolesterolemia Familiar Heterocigota, en pacientes atendidos en el Servicio de Medicina Interna del Complejo Hospitalario Universitario “Ruiz y Páez” de Ciudad Bolívar, Venezuela, durante el lapso Noviembre 2000-Diciembre 2001, siendo la presente una investigación empírica con un diseño tipo estudio de casos, prospectivo, con alcance descriptivo y explicativo de la muestra analizada, representada por catorce (14) pacientes, que conforman el total de tres (3) generaciones sucesivas de dos individuos (casos índice) con diagnóstico confirmado de Hipercolesterolemia Familiar Heterocigota, estableciéndose el diagnóstico en nueve de ellos (64.29%), sin predominio de sexo, con penetrancia completa y expresividad clínica variable; la mayoría de los pacientes fueron asintomáticos para el trastorno y el arco corneal fue el signo más común. En los estudios paraclínicos, el eco-doppler bidimensional de carótidas es el examen más sensible en la evaluación y seguimiento de los pacientes portadores de esta entidad clínica.

Palabras Claves: Hipercolesterolemia familiar heterocigota, Penetrancia completa, Expresividad clínica variable, Arco corneal.

ABSTRACT

In order to determine the clinical and genetical features of families affected by Heterozygous Familial Hypercholesterolemia in outpatients from Internal Medicine Department in University Hospital “Ruiz y Páez” from Ciudad Bolívar (Venezuela) since November 2000 throw December 2001 in a study’s cases way, prospective and descriptive investigation. The sample was represented over 14 patients corresponding to 3 successive generations of two patients (Index Case) with confirmed diagnosis of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia, nine of them had Heterozygous Familial Hypercholesterolemia (64.29%), no sex was prevalent, with complete penetrance and clinical variable expressiveness; most of the patients were asyntomatics for the illness and the corneal arcus was the most common sign. The echo-doppler of carotids is the most sensitive test in evaluation and following of patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia.

Key Words: Heterozygous familial hypercholesterolemia, Complete penetrance, Clinical variable expressiveness, Corneal arcus.



CAPITULO I

EL PROBLEMA

1.1.- Planteamiento y Formulación del problema.

La hipercolesterolemia familiar es un trastorno que en su forma heterocigota, se hereda como un rasgo autosómico dominante con penetrancia muy alta. Es una entidad clínica frecuente con una prevalencia de 1 de cada 500 personas. En las familias portadoras, se afectan la mitad de los miembros en primer grado, incluyendo niños, ya que la enfermedad está presente desde el nacimiento, expresada por un aumento selectivo de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), los cuales tienden a incrementarse durante la infancia y la adolescencia, alcanzando valores séricos de colesterol de 250-400 mg /dl en la vida adulta. El defecto subyacente, es una deficiencia en los sitios receptores de alta afinidad normales para la LDL en las membranas celulares (Kane JP, Malloy MJ, 1998, 793). Los niveles elevados de colesterol plasmático total en ayunas, en presencia de niveles normales de triglicéridos, en la mayoría de los casos, se asocian a concentraciones elevadas de colesterol-LDL, debido a que las moléculas de LDL son las portadoras del 65-75% del colesterol plasmático total (Ginsberg HN, Goldber IJ, 1998).

Las complicaciones derivadas de la hipercolesterolemia familiar están relacionadas con aterogénesis precoz y ateromatosis acelerada que conduce a enfermedad coronaria en etapas tempranas de la vida, situación que destaca el importante papel de la identificación de los pacientes afectados durante la infancia, a fin de instaurar medidas de prevención (modificaciones al estilo de vida, terapia con fármacos, cirugía) destinadas a disminuir la morbimortalidad.



En nuestra región es frecuente el hallazgo, generalmente casual, de valores de LDL- colesterol elevados en forma aislada, esta observación aunado al hecho de la presentación de síndrome coronario agudo (infarto agudo del miocardio, angina inestable y muerte súbita cardiaca) en personas jóvenes (menores de 40 años) resalta la relevancia de la determinación de los niveles de lípidos en sangre como parte de la evaluación rutinaria de nuestros pacientes. En los Estados Unidos más de la mitad de la cardiopatía coronaria es atribuible a alteraciones en los niveles de los lípidos y lipoproteínas plasmáticas (Ginsberg HN, Goldberg IJ, 1998).

Por lo antes expuesto, se plantea la siguiente interrogante:

¿Cuáles son las características clínicas y genéticas de las familias afectadas por hipercolesterolemia familiar en nuestra población?.

1.2.- Objetivos de la Investigación

1.2.1.- Objetivo General.

Determinar las características clínicas y genéticas de la hipercolesterolemia familiar en familias afectadas por este trastorno en Ciudad Bolívar, estado Bolívar. Venezuela, durante el período Noviembre 2000 – Diciembre 2001.

1.2.2.- Objetivos Específicos

- Definir los signos clínicos identificables en los miembros de las familias afectadas por hipercolesterolemia familiar.
- Evaluar la penetrancia y la expresión clínica de la hipercolesterolemia familiar, en las familias analizadas.



- Detectar alteraciones electrocardiográficas en los adultos con hipercolesterolemia familiar.
- Evaluar los hallazgos ecocardiográficos en individuos adultos con hipercolesterolemia familiar.
- Registrar los hallazgos obtenidos de la exploración ECO-Doppler Bidimensional carotideo en adultos con hipercolesterolemia familiar.
- Correlacionar los niveles de LDL-colesterol con las manifestaciones clínicas y paraclínicas de los pacientes adultos con hipercolesterolemia familiar.

1.3.- Justificación.

La hipercolesterolemia familiar es una enfermedad monogénica que se transmite de forma autosómica dominante, frecuente que en forma heterocigota afecta aproximadamente a 1 de cada 500 personas, caracterizada por un déficit cuantitativo del receptor hepático de la lipoproteína de baja densidad (LDL) lo que impide el metabolismo de la LDL-plasmática, que trae como consecuencia niveles exageradamente altos de colesterol en el plasma. El colesterol se acumula en los vasos sanguíneos y ocasiona aterosclerosis a edad temprana con el riesgo de muerte súbita por infarto del miocardio (Ianniello JG, 2000). En los varones afectados por este trastorno, se desarrolla cardiopatía coronaria hacia la cuarta década de la vida o antes (Ginsberg HN, Goldberg IJ, 1998).



La evidencia epidemiológica disponible establece claramente la relación entre niveles elevados de colesterol y enfermedad arterial coronaria. En sociedades como Japón, donde los niveles sanguíneos de los lípidos, en la población, son bajos las tasas de mortalidad por enfermedades cardiovasculares son, en correspondencia, bajas. Los estudios científicos señalan que el descenso del nivel de colesterol en sangre y de su principal fracción aterogénica (la lipoproteína de baja densidad - LDL) puede reducir el riesgo (Sociedad Venezolana de Cardiología. Comité de Cardiopatía isquémica, 1999).

Las anteriores consideraciones, unidas a la falta de información nacional y regional en relación a la hipercolesterolemia familiar, justifica la realización del presente trabajo de investigación.



CAPITULO II

MARCO TEÓRICO

2.1.- Antecedentes de la Investigación.

La literatura médica internacional incluye numerosos estudios clínicos y genéticos de la hipercolesterolemia familiar, la mayoría realizados en países europeos. Así, en años recientes, Vourio AF, y colaboradores., publican en 1997, los resultados de un estudio genealógico, clínico y molecular de la hipercolesterolemia familiar en la región de Karelia del Norte, Finlandia, con una población aproximada de 180000 habitantes, en el que demostraron la prevalencia de una mutación específica (denominada FH-North Karelia o FH-NK) presente en el 90% de los casos, encontrándose 340 portadores de dicha mutación. En este grupo poblacional, la enfermedad arterial coronaria estuvo presente en el 30% de los casos con edades ≥ 25 años, muchos de los cuales tenían historia previa de infarto agudo del miocardio.

Más recientemente, octubre 1999, Alonso – Villaverde C, et al., publican el trabajo Manifestaciones clínicas de la Hipercolesterolemia Familiar en una población mediterránea, un estudio descriptivo y retrospectivo en el que evaluaron la prevalencia de las manifestaciones clínicas de la hipercolesterolemia familiar diagnosticada clínicamente, en el cual incluyeron 114 pacientes sin filiación, basados en niveles de colesterol total plasmático >300 mg/dl, triglicéridos <250 mg/dl y al menos un familiar en primer grado con el mismo perfil lipídico. Se analizaron las características clínicas, medidas antropométricas, perfil y depósitos de lípidos, tratamiento utilizado y sus efectos sobre los niveles de lípidos, la concentración de lipoproteína a [Lp (a)], el genotipo de la apolipoproteína E (apoE) y la presencia de mutaciones de la apolipoproteína B3500 (apo-B3500). En esta cohorte, la media de



colesterol total fue de 9,05 (1,58) mmol/L, de LDL-colesterol: 7,09 (1,64) mmol/L, HDL- colesterol: 1,33 (0,45) mmol/L y de triglicéridos: 1,38 (0,59) mmol/L. La presencia de xantomas fue detectada en 11,4% de los participantes, 12,2% mostraba la presencia de xantelasmas y el arco corneal estuvo presente en 27,1% de ellos. El 16,8% de los pacientes sufría de cardiopatía isquémica. Los pacientes con arco corneal mostraban las concentraciones más altas de colesterol total y de LDL-colesterol. El 57,9% de los pacientes con cardiopatía isquémica tenía al menos un familiar en primer grado con la misma enfermedad ($p < 0,05$). La mutación de la apolipoproteína B (apo B-3500) no se encontró en esta población. El genotipo E3/E4 estuvo presente en 16.1% de los pacientes y las concentraciones de colesterol total y de LDL-colesterol fueron más altos en ellos que en los pacientes con el genotipo apo E3/E3 ($p < 0,05$). En el análisis multivariante, los factores de riesgo más importantes asociados con cardiopatía isquémica fueron el hábito de fumar y la presencia de arco corneal. Las concentraciones de HDL-colesterol estuvieron negativamente asociadas con la existencia de enfermedad cardíaca isquémica. Los autores concluyen que la presencia de enfermedad cardíaca isquémica y de depósitos de lípidos en pacientes con diagnóstico clínico de hipercolesterolemia familiar es menor en España al compararlo con poblaciones no mediterráneas, siendo el arco corneal el signo de mayor prevalencia. En este grupo, el hábito de fumar, la presencia de arco corneal y de antecedentes familiares con cardiopatía isquémica estuvo asociada con miocardiopatía isquémica.

En nuestro continente, Alberto FL et al., en 1999, reportan un estudio realizado en 59 pacientes con hipercolesterolemia familiar procedentes de 31 familias no relacionadas en Brasil, todos ellos fueron sometidos a estudio genético para detección de la *mutación Libanesa* del receptor de la LDL- colesterol (LDLr) investigándose grandes anormalidades del gen LDLr y la mutación puntual en el codon 3500 del gen B-100 de la apolipoproteína B-100. Ninguno de los 59 pacientes presentó la mutación apo B-3500 (una de las más frecuentes identificadas a nivel mundial),



sugiriendo que el defecto familiar de la apo B-100 no es una causa principal de hipercolesterolemia heredada en Brasil. La mutación Libanesa fue detectada en 9 de las 31 familias, siempre en relación con ancestros de origen árabe. Los resultados sugieren la importancia de la mutación Libanesa como causa de hipercolesterolemia familiar en Brasil y por analogía, la misma característica puede ser esperada en otros países con una gran población árabe, tales como Norteamérica y países del este de Europa.

Garcés C et al., en el año 2000 publican las conclusiones de un estudio de 301 casos de hipercolesterolemia familiar en las zonas centro y norte de España, realizado con el propósito de caracterizar las manifestaciones clínicas de esta entidad en España, la media del nivel de colesterol en este grupo fue de 346 (± 58) mg/dl, sólo el 7,5% de los pacientes tenía xantomas y 20% cardiopatía isquémica. Los autores concluyen que a diferencia de lo reportado en la literatura, los xantomas son muy infrecuentes en los pacientes con hipercolesterolemia familiar en España, mientras que la alta prevalencia de una historia familiar positiva para cardiopatía isquémica sustenta la utilidad de este dato como un marcador para el diagnóstico y la prevención de esta entidad nosológica y sus consecuencias.

No se encontraron reportes de investigaciones similares en Venezuela ni en nuestra región.

2.2.- Bases Teóricas.

El colesterol (3-hidroxi-5,6 colesteno) es una sustancia química del grupo de los esteroides de origen animal, constituye un alcohol policíclico derivado del ciclopentanoperhidrofenantreno, aislado inicialmente de los cálculos biliares; se encuentra ampliamente distribuido en todas las células del organismo, especialmente



en las del tejido nervioso. Es el compuesto precursor de todos los esteroides que se sintetizan en el organismo. Existe en las grasas animales pero no en las vegetales (Mayes PA, 1982).

Metabolismo del Colesterol

La mayor parte del colesterol del organismo se origina por síntesis (cerca de 1 g/día), mientras que sólo aproximadamente 0,3 g/día se suministra por la dieta promedio. El colesterol es eliminado por dos vías principales: la conversión en ácidos biliares y la excreción como esteroides neutros en las heces fecales. La síntesis de las hormonas esteroides a partir del colesterol y la eliminación de sus productos de degradación en la orina son de menor significación cuantitativa. El colesterol es típicamente un producto del metabolismo animal y ocurre, por lo tanto, en los alimentos de origen animal, como la carne, hígado y yema de huevo, éste último una fuente particularmente abundante (Mayes PA, 1982).

Síntesis de Colesterol

Prácticamente todos los tejidos que contienen células nucleadas son capaces de sintetizar colesterol, en particular el hígado, corteza suprarrenal, piel, intestino, testículo y aorta. Las fracciones microsómicas y del citosol son responsables de la síntesis de colesterol. La acetil-coenzima A (acetil-CoA) es la fuente de todos los átomos de carbono en el colesterol. El proceso de síntesis se realiza en varias etapas. La primera de éstas es la síntesis del mevalonato, un compuesto de seis carbonos, a partir de la acetil-CoA. La otra etapa importante, es la formación de unidades isoprenoides a partir del mevalonato, por la pérdida de CO₂. Las unidades isoprenoides pueden ser consideradas como las bases estructurales del esteroide; seis de estas unidades se condensan para formar un intermediario, el escualeno, el cual a su vez da origen al esteroide progenitor lanosterol. El colesterol se forma del



lanosterol después de varios pasos posteriores incluyendo la pérdida de tres grupos metilo. La formación de colesterol a partir del lanosterol, implica cambios en el núcleo esteroide y la cadena lateral. El grupo metilo en el C₁₄ es oxidado a CO₂ para formar el 14-desmetil-lanosterol. De igual forma dos grupos metilo más en el C₄ son removidos para producir zimosterol., a partir de éste se forma el desmosterol para finalmente producir colesterol, por reducción de un doble enlace en la cadena lateral. (Mayes PA, 1982).

Transporte

El colesterol en la dieta es absorbido desde el intestino y, junto con otros lípidos, incorporado en los quilomicrones y las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Del colesterol absorbido, 80-90% es esterificado en la linfa con ácidos grasos de cadena larga. La esterificación puede ocurrir en la mucosa intestinal. Los esteroides vegetales (sitosteroides) son mal absorbidos. Cuando los residuos de quilomicrones reaccionan con el hígado, muchos de sus ésteres de colesterol son hidrolizados y el colesterol es captado por el hígado. Las VLDL formadas en el hígado transportan colesterol al interior del plasma. En el hombre los niveles plasmáticos de colesterol total se incrementan con la edad, con amplias variaciones interindividuales. La mayor parte se encuentra en la forma esterificada. Esta es transportada como lipoproteína en el plasma encontrándose la proporción más alta de colesterol en las lipoproteínas de baja densidad (LDL) que se forman a partir de las VLDL. Finalmente las LDL son destruidas a nivel hepático, y se capta el colesterol. El colesterol de los alimentos toma varios días para estar en equilibrio con el colesterol plasmático y varias semanas para estarlo con el colesterol tisular. La tasa de recambio del colesterol en el hígado es relativamente rápida, comparada con las varias semanas de vida media del colesterol corporal total. El colesterol libre en el plasma y en el hígado se equilibra en pocas horas. En general, el colesterol libre se intercambia fácilmente entre los tejidos y las lipoproteínas, mientras que el éster de



colesterilo no lo hace libremente. Una porción del éster de colesterilo del plasma se puede formar en las lipoproteínas de alta densidad (HDL) como resultado de la reacción de transesterificación, en el plasma, entre el colesterol y el ácido graso en posición 2 de la fosfatidilcolina, catalizada por la lecitina: colesterol aciltransferasa (LCAT), se ha descrito un déficit familiar de esta enzima. Los pacientes con enfermedad hepática parenquimatosa muestran también una disminución en la actividad de la lecitina: colesterol aciltransferasa y anomalías en los lípidos y lipoproteínas del suero. Esta enzima es necesaria para el metabolismo normal de las lipoproteínas del plasma. Finalmente, todo el colesterol destinado a ser excretado del cuerpo entra al hígado y se elimina por la bilis, como colesterol o como ácido cólico en las sales biliares (Mayes PA, 1982).

Excreción de colesterol

Aproximadamente la mitad del colesterol eliminado del organismo es excretado por las heces después de ser convertido en sales biliares, el resto es excretado como esteroides neutros. Buena parte del colesterol secretado en la bilis es reabsorbido y se cree, que el colesterol que sirve de precursor para los esteroides fecales se deriva de la mucosa intestinal. El coprostanol es el principal esteroide en las heces: se forma del colesterol en el intestino grueso por las bacterias residentes. Una gran proporción de la excreción biliar de sales biliares es resorbida en la circulación portal, captada por el hígado y reexcretada en la bilis (circulación enterohepática). Las sales biliares no resorbidas, o sus derivados, son excretadas en las heces. Las sales biliares experimentan cambios originados por las bacterias intestinales. La tasa de producción de los ácidos biliares a partir del colesterol en el hígado es reducida por la infusión de sales biliares, indicando con esto, la existencia de otro mecanismo de control por retroacción iniciado por el producto de la reacción (Mayes PA, 1982).



Es bien conocido que en el desarrollo del proceso aterosclerótico la interacción entre los lípidos plasmáticos y la pared vascular juega un papel preponderante. La aterosclerosis es la principal causa de muerte en Estados Unidos. Los ateromas coronarios son lesiones complejas que contienen elementos celulares, colágeno y lípidos. No obstante, está claro que el progreso de la lesión se atribuye primordialmente a su contenido de colesterol no esterificado y de ésteres de colesterol. Está bien establecido que las lipoproteínas circulantes depositan el colesterol en el ateroma. La evidencia epidemiológica actual indica que las lipoproteínas aterogénicas son de baja densidad (LDL), densidad intermedia (IDL), de muy baja densidad (VLDL) y lipoproteína a [Lp (a)] todas las cuales contienen la apolipoproteína B-100. Todas las lipoproteínas que contienen apo-B están sujetas a cambios químicos covalentes por oxidación en los tejidos u quizá también por las lipooxigenasas que los macrófagos secretan en los ateromas. La oxidación de las lipoproteínas estimula su endocitosis por medio de receptores especiales de limpieza en los macrófagos y células del músculo liso, lo que lleva a la formación de células espumosas. Se reconocen al menos cuatro clases de receptores de limpieza. Dos son variantes de la división de un gen único (receptores de la clase A). Otro es una proteína de tipo CD36 y el cuarto es un receptor Fc (Kane JP, Malloy MJ, 1998).

Como todos los lípidos del plasma son relativamente insolubles en agua, se transportan en asociación con proteínas. La mayor parte se transporta en complejos lipoproteínicos. Las principales lipoproteínas del plasma son esféricas, cada una con una región central que contiene lípidos hidrofóbicos. Los centros lipídicos importantes son ésteres de colesterol y triacilglicerolos. Estos predominan en los centros de los quilomicrones, que transportan lípidos recién absorbidos desde el intestino, y en los centros de las lipoproteínas de muy baja densidad, que se originan en el hígado. El contenido relativo de ésteres de colesterol se incrementa en los remanentes de los derivados de estas lipoproteínas y los ésteres de colesterol



predominan en los centros de lipoproteínas de baja y alta densidad. Rodeando al centro de cada tipo de lipoproteína, se encuentra una monocapa que contiene lípidos anfófilos (semejantes a un detergente), principalmente fosfolípidos y colesterol no esterificado (libre). Las apolipoproteínas unidas en forma no covalente a los lípidos, se localizan fundamentalmente dentro o sobre esta monocapa (Kane JP, Malloy MJ, 1998). Cada lipoproteína contiene una o más apolipoproteínas, que proporcionan estabilidad estructural, sirven como ligandos para receptores celulares que determinan el destino metabólico de partículas individuales, o actúan como cofactores para enzimas comprendidas en el metabolismo de las lipoproteínas (Witztum JL, 1996).

Distintas lipoproteínas contienen proteínas de peso molecular muy alto conocidas como apolipoproteínas B, los cuales se comportan como proteínas intrínsecas de las membranas celulares. A diferencia de las más pequeñas, las apolipoproteínas B no migran desde una partícula de lipoproteína a otra. Las apolipoproteínas B de origen intestinal y hepático son muy diferentes. Las VLDL contienen la proteína B-100 que se retiene en la formación de LDL a partir de las VLDL por el hígado. La proteína B intestinal, B-48, se encuentra en los quilomicrones y sus partículas remanentes, pero está totalmente ausente de LDL. Ambas variedades de las apo-B contienen un dominio de ligando para el enlace de la lipasa lipoproteica. La apo B-100 tiene un dominio de ligando adicional que se conforma al tiempo que la VLDL se transforma en LDL y proporciona las bases para el enlace al receptor de LDL (Kane JP, Malloy MJ, 1998). Las apo B-100 son obligatorias para la secreción de lipoproteínas de muy baja densidad, pero después de la secreción se agregan algunas otras apolipoproteínas (como apo E y apo C-II/C-III) (Witztum JL, 1996).

En las lipoproteínas de alta densidad hay partículas de lipoproteína que sólo contienen apolipoproteína (apo) A-I y otras que tienen tanto apo A-I como apo A-II. Pruebas actuales sugieren que las partículas que sólo presentan apo A-I son las que



confieren principalmente el efecto protector de las lipoproteínas de alta densidad. (Witztum JL, 1996).

Cada lipoproteína puede considerarse que posee una participación en el transporte de lípidos sintetizados de manera endógena (la vía endógena) o en el transporte de lípidos exógenos (de la dieta) o vía exógena. Las lipoproteínas que contienen apo B-100 (de muy baja densidad, de densidad intermedia, de baja densidad) transportan lípidos endógenos desde el hígado hacia tejidos no hepáticos, mientras que los quilomicrones transportan lípidos de la dieta desde el intestino hacia el tejido periférico y hepático. Las lipoproteínas que contienen apo A-I (de alta densidad) ayudan en la transferencia de lípidos entre lipoproteínas, y a transportar colesterol de retorno al hígado desde los tejidos periféricos (Witztum JL, 1996).

Una vez que las partículas de lipoproteínas de muy baja densidad circulan, su contenido de triglicéridos se hidroliza mediante la lipoproteinlipasa (LPL) que está unida al endotelio de los capilares en el tejido adiposo y muscular. La partícula de lipoproteína de muy baja densidad residual, hoy considerada como una partícula de lipoproteína de densidad intermedia, regresa al hígado, donde se elimina mediante el receptor de lipoproteínas de baja densidad, o la proteína relacionada con el receptor de las mismas (PRL), o se metaboliza hacia lipoproteínas de baja densidad. El receptor de estas últimas puede unir lipoproteínas que contienen apo B-100 y apo E; la proteína relacionada con el receptor de lipoproteínas de baja densidad parece unirse sólo a lipoproteínas que contienen apo E. En el hombre, alrededor del 50% de las partículas de lipoproteínas de densidad intermedia se elimina de manera directa en el hígado, y el otro 50% se transforma en lipoproteínas de baja densidad. Como consecuencia de su corta vida media (minutos a algunas horas), las lipoproteínas de densidad intermedia tienen poca participación en el contenido total de colesterol plasmático, en contraste; la vida media de las lipoproteínas de baja densidad es mucho más prolongada (aproximadamente 2 días) y explican el 66% del total de colesterol contenido en el plasma. Cuando el hígado o los tejidos extrahepáticos



requieren más colesterol, se incrementa el número de receptores de lipoproteínas de baja densidad sobre la superficie celular y se extrae del plasma más lipoproteínas de este tipo por medio de la vía de su receptor. Al disminuir los requerimientos, se aminora la síntesis de receptor de lipoproteínas de baja densidad. La regulación de la vía del receptor de las lipoproteínas de baja densidad hepática es el mecanismo dominante para controlar las concentraciones de dichas lipoproteínas en los seres humanos. Por esta razón, los pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica, que muestran una total ausencia de receptores de lipoproteínas de baja densidad funcionales, no muestran respuesta al tratamiento convencional con dieta o fármacos actualmente utilizados para reducir el colesterol plasmático (Witztum JL, 1996).

Después de la ingestión de grasa en la dieta, los triglicéridos y el colesterol se absorben hacia las células intestinales como ácidos grasos y colesterol libre. Dentro de las células de la mucosa intestinal, los ácidos grasos se reesterifican y junto con el colesterol se incorporan en el centro de una partícula naciente de quilomión. La cubierta de superficie de la partícula está compuesta de fosfolípidos y apolipoproteínas A-I, A-II y A-IV. La apo B-48 es una proteína obligatoria, y es el producto del mismo gen que codifica para la apo B-100 en el hígado. A diferencia de la apo B-100 intacta, la apo B-48 no puede unirse al receptor de lipoproteínas de baja densidad y su función primaria parece ser estructural. Los quilomiones entran en el plasma, a través del conducto torácico, donde adquieren apo C-II/C-III y apo E por transferencia y después interactúan con la lipoproteinlipasa (LPL) de una manera análoga a la descrita para las lipoproteínas de muy baja densidad. El quilomión sin triglicéridos (remanente), todavía es una partícula grande y contiene muchas copias de apo E. Tiene vida media muy breve (minutos) y se elimina con rapidez por el hígado mediante vías que probablemente incluyen el receptor de lipoproteínas de baja densidad, la proteína relacionada con el mismo, y glucosaminoglicanos de superficie



celular que unen apo E. Los remanentes no se convierten en lipoproteínas de baja densidad (Witztum JL, 1996).

La deposición de lipoproteínas ricas en colesterol en la íntima y su subsiguiente modificación, parece ser condición necesaria para el desarrollo de lesiones ateroscleróticas. En animales, se requiere de un aumento de los niveles circulantes de las lipoproteínas que contienen ApoB-100 (lipoproteínas ApoB) para que se produzcan lesiones en la íntima arterial. Hasta la actualidad se tiene el consenso de que tanto en animales de experimentación como en humanos, la interacción de altos niveles de apoB con la íntima arterial, tiene una relación causal directa con el desarrollo de lesiones ateromatosas (Hurt-Camejo E, Camejo G, 2000). Se han identificado ciertos factores como el estrés hemodinámico, los procesos inflamatorios crónicos y la hiperhomocistinemia los cuales son capaces de inducir alteraciones morfológicas y bioquímicas en las células del endotelio. Sin embargo en ausencia de hiperlipidemias, estos estímulos no conducen al desarrollo de aterosclerosis. Además en modelos animales de hiperlipidemias se desarrollan lesiones, aún en sitios de endotelio intacto en donde no existe estrés hemodinámico (Nakashima Y, et al., 1994). Los diferentes estudios experimentales, señalan que el atrapamiento de lipoproteínas ApoB en la íntima, precede al desarrollo de lesiones ateroscleróticas y que la acumulación focal de partículas ricas en ApoB es suficiente para iniciar la aterogénesis. En la enfermedad en humanos, en poblaciones con niveles bajos de lipoproteínas ApoB, la incidencia de manifestaciones clínicas de la aterosclerosis es muy baja, siendo por el contrario alta en poblaciones con niveles moderados o elevados de estas lipoproteínas (Hurt-Camejo E, Camejo G, 2000). La experiencia acumulada sugiere que en humanos también la interacción de concentraciones altas de lipoproteínas ApoB con la pared arterial, es uno de los factores determinantes del progreso de la lesión aterosclerótica hacia el umbral clínico (McGill HC, 1996). Una vez depositadas, las lipoproteínas ApoB en la íntima,



su aterogenicidad se incrementa por modificaciones estructurales y químicas que sufren en este microambiente (Navab M., et al., 1996).

El conjunto de los mecanismos que modifican a las lipoproteínas ApoB en la íntima, es un proceso continuo que posiblemente comienza con la entrada de las partículas. Una vez iniciados los cambios estructurales y los procesos hidrolíticos y oxidativos, a los cuales son sometidas las lipoproteínas, proceden con distinta velocidad y a lo largo de diferentes vías. Estas diferencias parecen depender tanto de la bioquímica y estructura de las lipoproteínas que entran en la íntima, como de la estructura y bioquímica de la región del territorio arterial donde ocurren estos fenómenos (Hurt-Camejo E, Camejo G., 2000).

Las lipoproteínas, son micro-emulsiones formadas por asociaciones de ésteres de colesterol, colesterol, triglicéridos y fosfolípidos, entre estos últimos, se encuentran la fosfatidilcolina, esfingomielina y fosfatidilserina. Además, cada clase de lipoproteína tiene un complemento específico de apolipoproteínas que se mantienen unidas con los lípidos y entre sí, por fuerzas no covalentes. Tales componentes, están organizados espacialmente en esferas y esta disposición permite el intercambio de las diferentes moléculas con otras lipoproteínas del plasma y con los diversos tejidos con los que entra en contacto (Hurt-Camejo E, Camejo G., 2000).

La superficie de la LDL está formada por un mosaico de las regiones hidrofílicas de los fosfolípidos y triglicéridos, los hidroxilos de colesterol libre y los segmentos de la apolipoproteína ApoB-100, ricos en aminoácidos de carga positiva (lisina y arginina), los de carga negativa (aspártico y glutámico) y los aminoácidos que contienen grupos hidroxilo (serina y treonina) (Olsson U., et al., 1997).

En relación a la capacidad aterogénica de las lipoproteínas ApoB oxidadas, una de las más interesantes posibilidades para explicar dicho fenómeno, es la formación



de nuevos epítopes en las lipoproteínas ApoB por reacciones mediadas por radicales libres. Los radicales producidos a partir de los ácidos grasos poliinsaturados y los fragmentos de ácidos grasos con grupos carbonil, peroxil e hidroperoxil, pueden reaccionar rápidamente con las apolipoproteínas y con proteínas de la matriz extracelular y de células de la íntima. Estas nuevas entidades químicas, que han demostrado estar presentes en los sitios donde se localizan las lipoproteínas ApoB en lesiones, pudieran ser reconocidas por las células presentadoras de antígenos, entre ellas los macrófagos, como antígenos foráneos. Hansson et al., han demostrado que, linfocitos T activados, constituyen una buena parte de las células de las lesiones ateroscleróticas. Así, existen allí las condiciones para que un epítopo reconocido como foráneo sea la causa de que una respuesta inmunológica, pueda llegar a convertirse en un proceso inflamatorio crónico (Lee R., et al; 1997). Ya existen datos indicativos de que se tienen anticuerpos circulantes contra epítopes producidos en la LDL por oxidación. Sin embargo, persiste la controversia acerca de si los niveles circulantes de los epítopes asociados con oxidación de LDL, se relacionan con las manifestaciones clínicas de la aterosclerosis. Es necesario destacar que dada la gran variedad de productos biológicamente activos que se producen cuando las lipoproteínas ApoB son modificadas por radicales libres, dificulta la tarea de asignar efectos específicos a estructuras definidas (Hurt-Camejo E, Camejo G., 2000).

Las lesiones coronarias ateroscleróticas aparecen en etapas tempranas de la vida y su desarrollo es independiente de la raza o el sexo. Se sabe, en la actualidad, que al final de la segunda década de la vida, la mayoría de los individuos de la sociedad industrial presentan lesiones coronarias clínicamente silentes (Osende J, et al., 2000). A la luz de los conocimientos actuales, las antiguas teorías formuladas para explicar la formación de las lesiones ateroscleróticas: la hipótesis trombogénica y la lipídica, pueden ser integradas en una teoría única, multifactorial, con un punto en común, la disfunción endotelial, fenómeno tras el cual se desencadenan una serie de eventos sucesivos que conducen a la lesión aterosclerótica (Fuster V., et al., 1994). El



funcionamiento normal del endotelio es esencial para prevenir el desarrollo de la aterosclerosis; ésto se apoya por la asociación entre los factores de riesgo de la aterosclerosis (hiperlipidemia, hipertensión, diabetes, tabaquismo, obesidad, infección/inflamación, etc.) y la disfunción endotelial (Osende J, et al., 2000). Cuando el endotelio pierde su papel protector se facilita la entrada de proteínas y lípidos del plasma y monocitos circulantes en la pared arterial, así como el depósito de plaquetas en las áreas de pérdida de células endoteliales. Las moléculas de lipoproteínas de baja densidad (LDL) que se acumulan en la pared del vaso sanguíneo, son las principales responsables del daño endotelial y de las células musculares lisas subyacentes; especialmente después de ser parcialmente oxidadas, de sufrir glicosilación (en la diabetes mellitus) y/o incorporarse a complejos inmunes (Steinberg D., 1997). La eliminación de las LDL modificadas, es probablemente, el papel protector de los macrófagos en la respuesta inflamatoria, reduciendo el efecto de tales moléculas sobre las células endoteliales y musculares lisas del vaso (Díaz MN., et al., 1997). Dado que las moléculas de LDL, no son reconocidas por receptores específicos, el proceso carece de regulación y permite a la célula incorporar lípidos que no pueden metabolizar, hasta convertirse en las denominadas células espumosas, cuyo citoplasma presenta numerosas inclusiones de peróxidos de lípidos y ésteres de colesterol. Se considera que la presencia de lípidos es la responsable del mantenimiento del proceso inflamatorio crónico en la pared vascular. Así; la respuesta inflamatoria no llega a neutralizarse hasta tanto el lípido deje de incorporarse a la placa (Osende J., et al., 2000).

En la formación de la placa aterosclerótica , la primera lesión que se observa y que está presente en casi todos los individuos de la sociedad occidental, a partir de la segunda década de la vida, es un engrosamiento excéntrico y focal de la íntima. Esta lesión se denomina tipo I y sólo es visible microscópicamente. Consiste en grupos de macrófagos con inclusiones lipídicas en su citoplasma (fundamentalmente ésteres de colesterol) y células musculares lisas. La lesión tipo II o estría grasa está compuesta



de células cargadas de lípidos en mayor número que la anterior y son visibles macroscópicamente como pequeños abultamientos de color amarillo; estas lesiones constan de varias capas de células espumosas en la íntima, acompañadas por escasas células musculares lisas, con pequeñas inclusiones de lípidos en su citoplasma. La evidencia actual sugiere que estas lesiones menores son precursoras de otras mayores. La progresión más allá de la estría grasa, se asocia a cambios que comienzan con acúmulos de lípido extracelular y las lesiones producen una mayor protrusión de la íntima, dando lugar a la lesión tipo III. Se cree que la principal fuente del lípido extracelular proviene de la muerte de las células espumosas, con una liberación al medio de las inclusiones citoplasmáticas de colesterol. Los cúmulos de lípido extracelular, también se cree que confluyen entre sí, progresivamente, hasta dar un mayor depósito de colesterol libre y ésteres de colesterol (núcleo lipídico), característica de la lesión tipo IV. Las lesiones tipo V muestran migración y proliferación de células musculares lisas, formando una capa alrededor de la superficie luminal del núcleo lipídico. A esta lesión también se le denomina fibroateroma. Las lesiones con trombos visibles y/o hemorragia junto con núcleo lipídico, son consideradas lesiones complejas y clasificadas como tipo VI. Las lesiones tipo VII son más avanzadas y presentan calcificaciones en la pared del vaso. Por último, se han descrito lesiones ateroscleróticas formadas por abundante colágeno y colesterol en menor cuantía a las que se denomina lesiones tipo VIII (Osende J., et al., 2000).

La aterosclerosis es una enfermedad que progresa en forma difusa, en ésta, las placas confluentes ocupan la pared de las arterias afectadas. Debido al hecho de que las placas difieren entre sí, en su composición y consistencia, el riesgo individual de padecer un síndrome coronario agudo depende del número de placas vulnerables que se tengan. Las lesiones tipo IV y Va, con grandes núcleos lipídicos, gran densidad de macrófagos con inclusiones lipídicas, escasas células musculares lisas y una delgada capa fibrosa, muestran la mayor susceptibilidad a fisurarse por lo que se denominan



placas vulnerables. Generalmente, la ruptura de estas placas ocurre en el punto más débil que coincide con el área más infiltrada de células espumosas (Fernández-O, A., et al., 1994). El núcleo ateromatoso es el componente más trombogénico de la placa ateromatosa; al fisurarse la placa, ocurre una interacción entre el factor tisular, contenido en el núcleo lipídico y la sangre circulante, lo que trae como consecuencia la activación de la cascada de la coagulación, que culmina con la formación de un trombo mural que puede ocluir el lumen arterial. Las placas vulnerables, que no suelen ser estenosantes, suponen un importante riesgo de desarrollo de infarto agudo del miocardio (Osende J., et al., 2000).

Los niveles elevados de colesterol plasmático total en ayunas en presencia de niveles normales de triglicéridos casi siempre se asocian a concentraciones elevadas de colesterol-LDL, puesto que éstas son las portadoras del 65 al 75% del colesterol plasmático total; éste es el hallazgo de laboratorio que caracteriza a la **hipercolesterolemia familiar**, un trastorno genético autosómico dominante que en su forma heterocigota se presenta en aproximadamente 1 de cada 500 personas en Estados Unidos. Lansberg PJ., et al, en julio del año 2000, reporta una incidencia de hipercolesterolemia familiar de 1:232 en un estudio realizado en Holanda. Aproximadamente 5% de los pacientes con enfermedad arterial coronaria es portador de hipercolesterolemia familiar (Avery BR, 1995). La enfermedad se transmite como un rasgo autosómico dominante con penetrancia muy alta. Esta entidad clínica se caracteriza por un aumento selectivo de LDL, presente desde el nacimiento, en la que los niveles plasmáticos de colesterol-LDL tienden a incrementarse durante la infancia y la adolescencia, de modo tal que los valores de colesterol sérico en la vida adulta, suelen oscilar entre 260-400 mg/dl (Kane JP, Malloy MJ., 1998) otros autores ubican los niveles de colesterol total en adultos en el rango de 275-500 mg/dl (Ginsberg HN, Goldberg IJ, 1996). Además de un aumento en el contenido de ésteres de colesterol, la estructura de las LDL es normal. Los valores plasmáticos de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) generalmente son normales, los de triglicéridos son



normales en los casos típicos y los de colesterol-HDL, normales o bajos (Kane JP, Malloy MJ., 1998).

Etiología y Patogenia.

En la hipercolesterolemia familiar, el defecto subyacente es una deficiencia en los sitios receptores de alta afinidad normales para LDL en las membranas celulares. Se han identificado varios defectos genéticos que comprometen la estructura, traslación, modificación o transporte del receptor de la proteína B-100:E. En algunos de ellos, el producto génico no aparece en la superficie celular o carece de función receptora. Los productos génicos relacionados con otros aparecen como receptores con impedimento cinético (Kane JP, Malloy MJ., 1998). La hipercolesterolemia familiar se hereda de forma autosómica dominante, se conocen los fenotipos homocigótico y heterocigótico, y resulta evidente un claro efecto de dosis génica: la enfermedad se presenta en etapa más temprana y de manera mucho más grave en homocigotos que en heterocigotos. Esto refleja la mayor reducción en el número de receptores de LDL y la mayor elevación de LDL-colesterol plasmático en los homocigotos; éstos pueden presentar enfermedad cardíaca coronaria clínicamente importante en la infancia, y sólo algunos pacientes viven más allá de la tercera década (entidad rara, afecta a una persona por millón). La forma heterocigota, por su parte, constituye uno de los trastornos monogénicos humanos más frecuentes (Thompson MW, et al.,1996).

Algunos pacientes muestran heterocigocidad combinada. En los casos en los que el mutante cinético se combina con un mutante de eliminación (ablación), la gravedad de la hipercolesterolemia es mayor que la que se encuentra en la heterocigocidad simple, por lo común, con niveles de colesterol plasmático total en el rango de 500 a 800 mg/dl. Cierta grupo de pacientes heterocigotos para el defecto del receptor, puede tener valores séricos de colesterol-LDL sólo un poco elevados o,



menos frecuentemente, dentro del intervalo normal; en estos individuos pueden presentarse efectos mitigantes, que quizás incluyan una disminución en los índices de producción de VLDL y LDL. Los índices de producción para LDL, por lo general, aparecen cerca de lo normal en los heterocigotos, pero están aumentados en los homocigotos, en gran parte debido a un aumento en la conversión de VLDL en LDL. En los heterocigotos, una fracción mayor de LDL se elimina por mecanismos no dependientes de receptores (Kane JP, Malloy MJ., 1998). Ante la disminución del número de receptores de LDL, existe una disminución en la depuración fraccional de apo B LDL; la producción de LDL está incrementada puesto que el hígado segrega más VLDL e IDL y la cantidad de partículas de IDL que son convertidas en LDL en lugar de ser captadas por los receptores hepáticos de LDL es mayor (Ginsberg HN, Goldberg IJ., 1996).

Hasta hoy, se han descrito más de 200 mutaciones del gen en la hipercolesterolemia familiar. Estas mutaciones pueden agruparse en cuatro (4) clases, según la etapa del itinerario celular normal del receptor que es alterada por la mutación. Las mutaciones de la clase I son alelos nulos que impiden la síntesis de cualquier receptor detectable, constituyen el tipo más común de mutaciones que provocan enfermedad en este locus. Algunos alelos de la clase I se deben a deleciones, mientras que otros producen cantidades normales de RNA mensajero del receptor de LDL y se cree que tienen defectos que dañan la formación o la estabilidad del polipéptido. En las tres clases restantes, el receptor se sintetiza de manera normal, pero su función se encuentra deteriorada. Las mutaciones de clase 2, relativamente comunes, se designan como deficiencias de transporte, porque los receptores de LDL se acumulan en el lugar de su síntesis, el retículo endoplásmico, en lugar de ser transportados al complejo de Golgi. Estos alelos impedirán el apropiado plegamiento de la proteína, requisito aparentemente necesario para salir del retículo endoplásmico. Los receptores mutantes de clase 3 alcanzan la superficie celular pero no pueden enlazarse con las moléculas de LDL. Las mutaciones de clase IV



deterioran la localización del receptor en las invaginaciones y, consecuentemente, la LDL captada no es transportada dentro de la célula (Thompson MW., et al. 1996).

En la hipercolesterolemia familiar se ha observado un incremento en los fenómenos de adhesividad endotelial mediados por citocinas como el factor de necrosis tumoral alfa, interleukina 6 y otras proteínas reactantes de fase aguda, las cuales se encuentran aumentadas en los pacientes portadores de esta enfermedad. Lo que sugiere un papel directo del colesterol en la regulación de estos fenómenos de adhesividad, al menos en el contexto de la hipercolesterolemia familiar (Sampietro T., et al, 1997).

Manifestaciones Clínicas:

Una de las características clínicas más llamativas que puede presentarse en la hipercolesterolemia familiar son los **xantomas tendinosos**, los cuales son el resultado de depósitos intracelulares y extracelulares de colesterol que provocan la formación de masas fusiformes en el tendón, habitualmente se presentan en la etapa de adulto joven, pueden localizarse prácticamente en cualquier tendón, pero afectan más frecuentemente a los tendones de Aquiles, patelar y los extensores de las manos. Se encuentran aproximadamente en el 75% de los pacientes adultos con hipercolesterolemia familiar (Kane JP, Malloy MJ., 1998). Alonso-Villaverde C., et al, en 1999 reportan una frecuencia de xantomas tendinosos de 11.4% en un estudio realizado en España. Más recientemente, en enero de 2000, también en España, Garces C, et al., reportan una frecuencia aún mucho menor de 7.6%.

El **arco corneal** puede presentarse en la tercera década de la vida. En la cohorte estudiada por Alonso-Villaverde C., et al, en España, se encontró este signo en el 27.1% de los pacientes, siendo el hallazgo clínico más frecuente, encontrándose además una correlación con miocardiopatía isquémica. En individuos caucásicos, con



síntomas de enfermedad coronaria, la presencia de arco corneal en menores de 60 años de edad, indica un alto riesgo de aterosclerosis coronaria de múltiples vasos (Hoogerbrugge N, et al., 1999). También puede presentarse en estos pacientes **Xantelasma**s, los cuales constituyen depósitos de colesterol, discretamente elevados, en los párpados. Alonso-Villaverde, et al., reportan una frecuencia de este signo de 12.2%.

En los individuos heterocigotos con hipercolesterolemia familiar son comunes los **xantomas tuberosos**, los cuales son nódulos blandos localizados sobre la superficie de los codos y de los glúteos. En los hombres se desarrolla cardiopatía coronaria hacia la cuarta década de la vida o antes (Ginsberg HN, Goldberg IJ., 1996).

La forma homocigota de hipercolesterolemia familiar es catastrófica, la xantomatosis progresa rápidamente, los pacientes pueden tener xantomas tuberosos, grandes xantelasma s y xantomas elevados, semejantes a placas, en las extremidades, glúteos, pliegues interdigitales y válvulas aórticas. Estos pacientes pueden tener enfermedad coronaria evidente en la primera década de la vida (Kane JP., Malloy MJ., 1998).

Diagnóstico

La hipercolesterolemia familiar puede causar complicaciones cardiovasculares inesperadas y muerte súbita en personas jóvenes, razón por la cual, el diagnóstico oportuno basado en una anamnesis adecuada y un examen físico exhaustivo, aunado a un enérgico tratamiento hipolipemiante, puede prevenir la aparición de cardiopatía isquémica y evitar la muerte de estos pacientes (Trip MD, et al., 2000).



Un valor de colesterol sérico superior a 250 mg/dl en ausencia de hipertrigliceridemia importante, hace probable el diagnóstico de hipercolesterolemia familiar heterocigota, en el contexto clínico ya señalado. Los valores de colesterol significativamente menores pueden presentarse si hay genes mitigantes. La presencia de familiares de primer grado afectados apoya el diagnóstico, en especial si no existen otros fenotipos de hiperlipidemia en la familia que sugieran enfermedad familiar combinada. Aunque el contenido de colesterol sérico se encuentra elevado en muestras obtenidas del cordón umbilical, el diagnóstico se establece con mayor facilidad al medir los niveles de colesterol sérico después del primer año de vida (Kane JP, Malloy MJ, 1998).

La ultrasonografía constituye el método de elección para la detección de xantomas tendinosos en el tendón de Aquiles, los cuales se demuestran por la presencia de nódulos hipoecoicos o por un incremento en el diámetro anteroposterior, este método debe ser utilizado para la detección y el seguimiento de los pacientes con hipercolesterolemia familiar (Tan AP., et al, 1997).

En la actualidad se disponen de múltiples técnicas para evaluar la actividad del receptor de las LDL (por ejemplo: citometría de flujo) y técnicas de análisis del DNA para la identificación del defecto genético en los pacientes con hipercolesterolemia familiar (Urdal P., et al., 1997. Heath KE., et al., 2000).

Tratamiento

Las opciones terapéuticas en la hipercolesterolemia familiar incluyen terapia dietética, optimización del peso corporal, ejercicios y terapia con drogas (Avery BR, 1995, Illingworth DR., 2001, Turpin G., et al. 2001). El tratamiento con distintos regímenes de un solo medicamento, es moderadamente benéfico para disminuir los valores de LDL-colesterol en suero. No obstante, se puede obtener una completa



normalización de los valores de LDL en la mayor parte de los heterocigotos, que se adhieran fielmente al tratamiento, con una de las combinaciones que incluyan fármacos inhibidores de la Hidroxi-metil-glutaril coenzimaA reductasa, niacina o drogas secuestradoras de los ácidos biliares. Con una combinación de estos tres medicamentos, por lo general se obtienen valores de colesterol sérico menores de 200 mg/dl. El tratamiento de los homocigotos es difícil y a menudo infructuoso, se puede obtener un control parcial con anastomosis portocava o inmunoforesis asociada a niacina vía oral. Una importante reducción del nivel de colesterol sérico, se aprecia después del trasplante hepático (Kane JP, Malloy MJ, 1998).

La aféresis de las LDL constituye una opción terapéutica para los pacientes con hipercolesterolemia severa sin respuesta adecuada al tratamiento farmacológico y que han desarrollado enfermedad coronaria, con esta técnica se logra una reducción agresiva de los lípidos con estabilización de la aterosclerosis coronaria en la mayoría de los pacientes (Richter WO, et al., 1999). La aféresis de las LDL estimula significativamente la expresión del receptor-LDL residual en los pacientes con hipercolesterolemia familiar, a través de la reducción del colesterol extracelular disponible, lo que retarda la reaparición de la hipercolesterolemia y aumenta la respuesta a los fármacos (Streicher J et al., 1999).

Una opción terapéutica novedosa es la representada por la terapia genética, para ello se obtiene una muestra de biopsia hepática del paciente afectado. Los hepatocitos se mantienen en cultivo y luego se infectan por un retrovirus que contenga en su material genético el gen que codifica para el receptor de la LDL, con lo que estos hepatocitos van a incorporar a su material genético, el gen de la LDL y van a comenzar a producir estos receptores para la LDL. Posteriormente, los hepatocitos infectados con el retrovirus, son reintroducidos vía vena porta en el paciente. Se puede llegar a observar con el tiempo, una reducción de hasta un 50% de los valores de colesterol plasmático (Ianniello JG, 2000).



2.3. Definición de términos básicos:

Alelos:

Son dos o más pares de genes que están situados en la misma posición o *locus* que determina funcionalmente el mismo carácter pero que cualitativamente, la expresión fenotípica puede ser distinta.

Angina Inestable:

Es un síndrome isquémico agudo que se ubica, clínicamente, entre la angina crónica estable y el infarto agudo del miocardio y refleja una enfermedad coronaria en su forma más peligrosa. Esta forma de cardiopatía isquémica representa un alto riesgo para el infarto agudo y/o muerte súbita, con incidencia de 15% - 20% y de 4% - 15% respectivamente y mortalidad hospitalaria de 1% - 2% que se modifica según la extensión de la enfermedad arterial coronaria, la asociación de disfunción ventricular izquierda y la revascularización oportuna.

Apolipoproteína B:

Principal apoproteína de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), se encuentra también en las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y en los quilomicrones.

Apolipoproteína E:

Lipoproteína plasmática rica en arginina, aislada de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Representa 5 -10% de las apoproteínas totales de las VLDL,



en sujetos normales, pero se encuentra en exceso en las β -VLDL de la mayor parte de los pacientes con hiperlipoproteinemia de tipo III.

Aquilodinia:

Inflamación dolorosa de la bolsa serosa situada entre la cara anterior del tendón de Aquiles y la cara posterior del calcáneo.

Arco Corneal:

Infiltración anular de material lipídico (grasas neutras, fosfolípidos y colesterol) depositado en la periferia del estroma corneal. Se evidencia como un anillo de color blanquecino, separado del limbo, por una zona clara no afectada de 1 mm de ancho (*espacio lúcido*).

Autosómico Dominante:

Patrón de herencia Mendeliano en el cual la mutación que determina el carácter en cuestión está localizado en un autosoma, por lo cual afecta con igual frecuencia a hembras y a varones, expresándose con una sola copia del gen mutado, o sea en el individuo heterocigoto.

Aterogénesis:

Mecanismo por el cual se origina la placa de ateroma en el organismo. Se produce con predilección en los puntos de bifurcación vascular, por estar mayormente sometidos a un constante microtrauma por el choque de la corriente sanguínea.

**Ateromatosis:**

Degeneración ateromatosa más o menos generalizada de las arterias.

Aterosclerosis:

Término propuesto por Marchand en 1904 para designar la esclerosis de las arterias. Representa la fibrosis de la pared vascular secundaria al ateroma.

Endotelio:

Membrana delgada compuesta de un solo estrato de células planas poligonales, que constituye la superficie libre de las membranas serosas y sinoviales y la túnica interna de los vasos. Actualmente se le considera el órgano más grande del cuerpo humano, con importante función en la producción y liberación de múltiples sustancias biológicamente activas, que participan en diversos procesos fisiológicos y en respuesta a una multitud de noxas.

Expresividad Variable:

Rasgo en el que el mismo genotipo puede producir fenotipos de expresión o gravedad variable.

Fenotipo:

Todo lo que se puede observar en el organismo tanto a nivel macroscópico como a nivel molecular. Está determinado por el genotipo y por el ambiente en el que él se expresa.

**Gen:**

Es el conjunto de secuencias de DNA de todo tipo, estructurales (intrones y exones) y reguladoras, necesarias para codificar un producto génico, sea éste un RNA maduro de cualquier tipo o una proteína funcional.

Genotipo:

Constitución de genes para una característica dada.

Heterocigoto (heterocigótico):

Individuo o genotipo con dos alelos diferentes en un *locus* determinado, en un par de cromosomas homólogos. Típicamente, un alelo es la forma normal y el otro es mutante, pero el término se emplea para referirse a la heterocigosis para diferentes alelos normales.

Hipercolesterolemia:

Exceso de colesterol en la sangre, por encima de 230 mg/dl.

Homocigoto (homocigótico):

Individuo o genotipo con alelos idénticos en un determinado *locus* en un par de cromosomas homólogos.

**Lipoproteína:**

Nombre dado por Gofman (1951) a ciertos compuestos plasmáticos de molécula gigante, integrados por proteína, colesterol, fosfolípidos y grasa neutra, en proporciones diversas.

Mutación:

Cualquier cambio hereditario permanente en la secuencia de ADN genómico.

Penetrancia:

En una población, proporción de individuos que poseen un genotipo causante de una enfermedad y que expresa el fenotipo de la misma.

Xantelasma:

Variedad de xantoma plano localizado en el párpado superior cerca del ángulo interno del ojo.

Xantoma :

Dermatosis caracterizada por la formación de placas o nódulos amarillos.

Xantomatosis:

Término genérico, propuesto por Sosman, para designar las enfermedades del metabolismo lipídico que tienen en común, la aparición de depósitos de lípidos en distintas partes del organismo, en forma de manchas, nódulos o tumores de color amarillo.



2.4. Sistema de Variables.

- Variable Independiente:
Hipercolesterolemia (Características Clínicas y Genéticas)
- Variable Dependiente:
Familias afectadas

2.5 Operacionalización de las Variables

Variables	Dimensión	Indicadores	Subindicadores
Características Clínicas y Genéticas de la Hipercolesterolemia Familiar Heterocigota	Colesterol Plasmático total 260 mg/dl.	Xantomas Arco Corneal Xantelasmas Defecto Genético	Localización Anatómica
Familias afectadas	Antecedentes	Familiares Personales	★SCA < 40 años ★SCA < 40 años

★ SCA: Síndrome Coronario Agudo(Infarto Agudo del miocardio, Angina Inestable, Muerte súbita Cardíaca)



CAPITULO III

MARCO METODOLÓGICO

3.1 Diseño de la Investigación.

La presente es una investigación empírica con un diseño de campo de tipo estudio de casos.

Sabino C. (1992) define un diseño tipo *estudio de casos* como el estudio profundizado y exhaustivo de uno o muy pocos objetos de investigación, lo que permite obtener un conocimiento amplio y detallado de los mismos. Los casos de interés deben seleccionarse de acuerdo a ciertos criterios:

- Buscar casos típicos
- Seleccionar casos extremos
- Tomar casos desviados o marginales.

Si la selección se realiza basada en estos criterios, es muy probable que las apreciaciones que se formulen, posean un valor bastante alto y que ellas puedan ser generalizadas a todo el universo, tan solo con leves modificaciones o adiciones. Además, resultará sencillo realizar nuevas investigaciones, más amplias y sistemáticas, sobre la base de los casos previamente estudiados.

3.2 Población y Muestra

La población estuvo conformada por todos los pacientes que acudieron a la consulta externa de Medicina Interna u hospitalizados en los servicios de Medicina I,



II y III del Complejo Hospitalario Universitario “Ruiz y Páez” en Ciudad Bolívar, estado Bolívar, Venezuela, con valores de colesterol ≥ 250 mg/dl y cuyo estudio familiar revele la posibilidad diagnóstica de hipercolesterolemia familiar.

La muestra se seleccionó de la población por muestreo estratificado, para el estudio clínico-genético de los casos, basados en los siguientes criterios de inclusión:

- Edad mayor de 12 años.
- Colesterol total ≥ 250 mg/dl.
- Presencia en familiares de primer grado y/o en el paciente identificado (caso índice) de alguno de los siguientes datos: Hipercolesterolemia (definida por cifra de colesterol total ≥ 250 mg/dl) con valor de triglicéridos plasmático normal, antecedente de infarto agudo del miocardio (IAM) ≤ 40 años de edad.
- Evidencia de depósitos de lípidos manifestado por cualquiera de lo siguiente: arco corneal, xantomas tuberosos, xantelasmas, aquilodinia.
- Accesibilidad para el estudio clínico-genético de por lo menos tres generaciones del grupo familiar del caso índice.

3.3. Técnica de Recolección de los Datos

La recolección de los datos se realizó a través de un formato diseñado por el investigador, que incluyó los datos de identificación del paciente, antecedentes personales y familiares pertinentes, árbol genealógico (al caso índice), hallazgos al examen físico señalando la data de evolución, descripción del fondo de



ojo, electrocardiograma , estudio radiológico de tórax en proyección postero-anterior, resultado de la exploración ecocardiográfica (ver anexo 1 y 2).

3.4. Validez y Confiabilidad del Instrumento

El instrumento fue analizado por especialistas en el área (2) y por un especialista en Metodología de la Investigación.

A través del juicio de expertos se determinó la organización, precisión, claridad y redacción de los aspectos tomados en cuenta para la especificación de las variables.

La validez del instrumento se realizó a través de la validez de contenido utilizando como criterio el juicio de expertos.

3.5. Técnica de Análisis de los Datos

Los datos fueron analizados mediante la codificación, tabulación y elaboración de cuadros y gráficos. Se utilizaron técnicas de estadística descriptiva: medidas de tendencia central y son presentados en frecuencias relativas acumuladas y absolutas.

3.6 Análisis de los Datos.

El procesamiento y análisis de los datos recolectados se realizó mediante la construcción de cuadros contentivos de los resultados obtenidos de los pacientes.

Estos datos reflejan la distribución de las frecuencias que corresponden a cada dato obtenido; con la finalidad de dar respuesta a la fase descriptiva del estudio.



Posteriormente, se aplicó a los resultados obtenidos de la muestra en estudio, la estadística descriptiva, utilizando para ello un procesador estadístico computarizado (EPI INFO 6,4).



CAPÍTULO IV

PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE LOS DATOS

4.1- Presentación de los Resultados.

El procesamiento y de los datos obtenidos se realizó mediante el levantamiento de tablas y gráficos contentivos de los resultados obtenidos: Tablas series Numéricas y de frecuencias que son producto del vaciado de los datos de cada uno de las variables, luego se procedió al calculo de porcentajes, para la elaboración de gráficos de barras que permitieron visualizar el comportamiento de cada una de las variables estudiadas contenidas en las preguntas de investigación, esto permitió en primer lugar describir estadísticamente los datos y posteriormente analizarlo e interpretarlos según la observación realizada mediante el desarrollo de la investigación.

4.2- Análisis de los Resultados.

El análisis de los datos obtenidos se realizó mediante el levantamiento de cuadros y gráficos utilizando las diferentes técnicas de la Estadística Descriptiva Inferencial; esto con la finalidad de dar respuesta a la fase descriptiva del estudio, mediante ella se infiere el comportamiento de cada variables y se manipulan dichas las variables de forma que se pueda obtener los resultados esperados.

**Cuadro N° 1**

**DISTRIBUCIÓN DE INDIVIDUOS EVALUADOS ANTE POSIBILIDAD
DIAGNÓSTICA DE HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR
HETEROCIGOTA SEGÚN EL NUMERO DE CASOS POSITIVOS.
HOSPITAL UNIVERSITARIO RUIZ Y PAEZ. CIUDAD BOLÍVAR,
NOVIEMBRE 2000-DICIEMBRE 2001.**

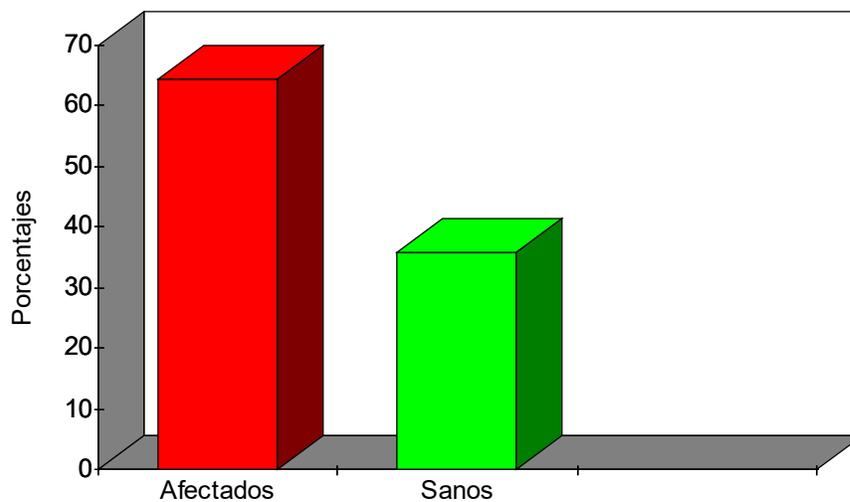
Indicadores	Frecuencias (N°)	Porcentajes (%)
Afectados	9	64.29
Sanos	5	35.72
Total	14	100

FUENTE: Ficha de registro.



Grafico N° 1

**DISTRIBUCIÓN DE INDIVIDUOS EVALUADOS ANTE POSIBILIDAD
DIAGNÓSTICA DE HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR
HETEROCIGOTA SEGÚN EL NUMERO DE CASOS POSITIVOS.
HOSPITAL UNIVERSITARIO RUIZ Y PAEZ. CIUDAD BOLÍVAR,
NOVIEMBRE 2000-DICIEMBRE 2001.**



Fuente: Cuadro N° 1



Cuadro N° 2

DISTRIBUCIÓN DE FAMILIAS CON HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR HETEROCIGOTA SEGÚN EL NÚMERO DE MIEMBROS AFECTADOS Y SANOS. HOSPITAL UNIVERSITARIO RUIZ Y PAEZ. CIUDAD BOLÍVAR, NOVIEMBRE, 2000-DICIEMBRE 2001.

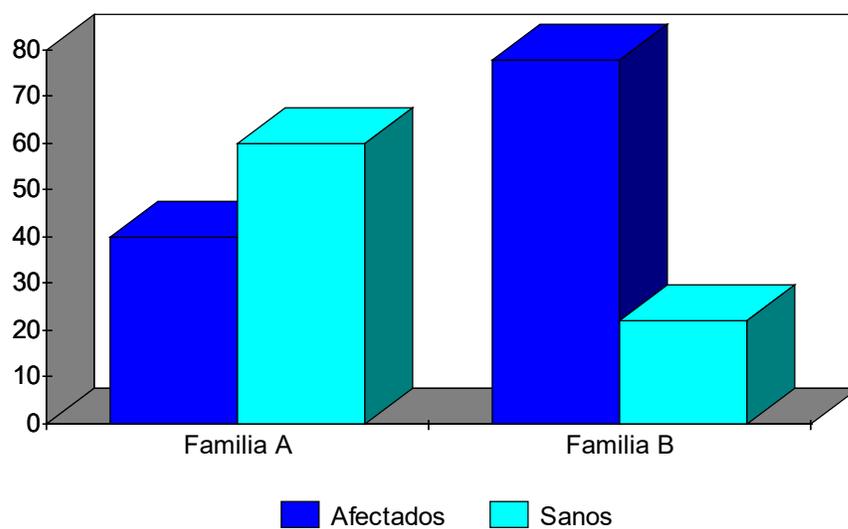
Indicador	Familia A		Familia B	
	N°	%	N°	%
Afectados	2	40	7	77,77
Sanos	3	60	2	22,22
Total	5	100	9	100

FUENTE: Ficha de registro.



Grafico N° 2

DISTRIBUCIÓN DE FAMILIAS CON HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR HETEROCIGOTA SEGÚN EL NÚMERO DE MIEMBROS AFECTADOS Y SANOS. HOSPITAL UNIVERSITARIO RUIZ Y PAEZ. CIUDAD BOLÍVAR, NOVIEMBRE, 2000-DICIEMBRE 2001.



Fuente: Cuadro N° 2

**Cuadro N° 3**

**SINTOMATOLOGÍA DE LOS INDIVIDUOS CON
HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR HETEROCIGOTA EN FAMILIAS
ESTUDIADAS. HOSPITAL UNIVERSITARIO RUIZ Y PAEZ. CIUDAD
BOLÍVAR.
NOVIEMBRE 2000-DICIEMBRE 2001.**

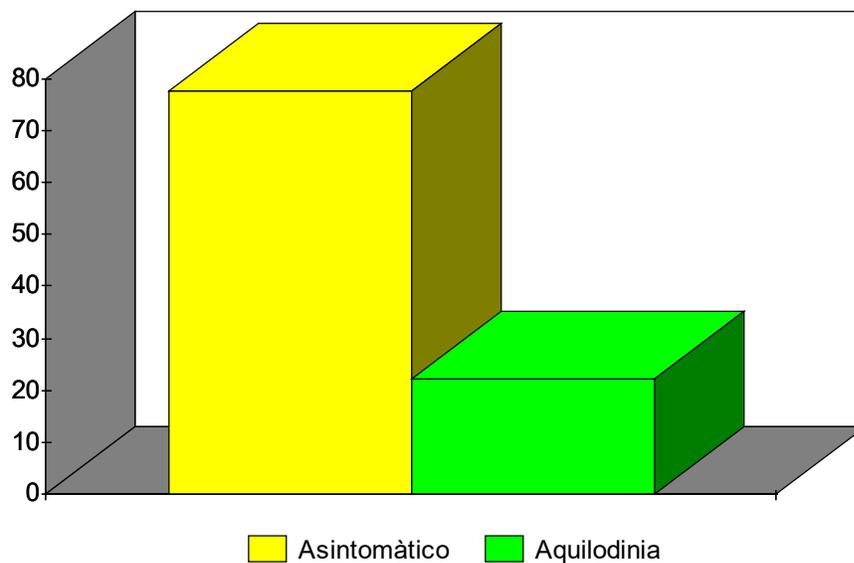
Indicadores	Frecuencias (N°)	Porcentajes (%)
ASINTOMÁTICO	7	77.78
AQUILODINIA	2	22.22
TOTAL	9	100

FUENTE: Ficha de registro.



Grafico N° 3

**SINTOMATOLOGÍA DE LOS INDIVIDUOS CON
HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR HETEROCIGOTA EN FAMILIAS
ESTUDIADAS. HOSPITAL UNIVERSITARIO RUIZ Y PAEZ. CIUDAD
BOLÍVAR.
NOVIEMBRE 2000-DICIEMBRE 2001.**



Fuente: Cuadro N° 3

**Cuadro N° 4**

**SIGNOS IDENTIFICADOS EN LOS INDIVIDUOS CON
HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR HETEROCIGOTA EN FAMILIAS
ESTUDIADAS. HOSPITAL UNIVERSITARIO RUIZ Y PAEZ. CIUDAD
BOLÍVAR. NOVIEMBRE 2000-DICIEMBRE 2001.**

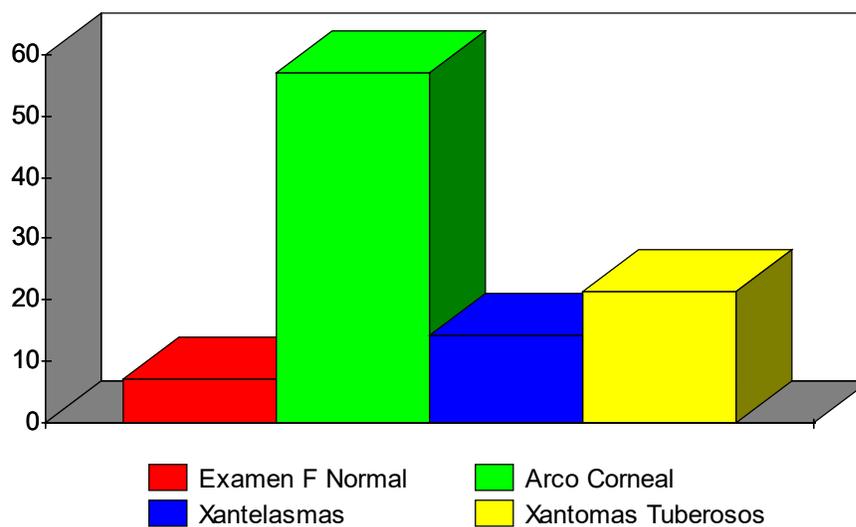
Indicadores	Frecuencias (N°)	Porcentajes (%)
Examen físico normal	1	7.14
Arco corneal	8	57.14
Xantelasma	2	14.29
Xantomas tuberosos	3	21.43
Total	14	100

FUENTE: Ficha de registro.



Grafico N° 4

**SIGNOS IDENTIFICADOS EN LOS INDIVIDUOS CON
HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR HETEROCIGOTA EN FAMILIAS
ESTUDIADAS. HOSPITAL UNIVERSITARIO RUIZ Y PAEZ. CIUDAD
BOLÍVAR. NOVIEMBRE 2000-DICIEMBRE 2001.**



Fuente: Cuadro N° 4

**Cuadro N° 5**

DISTRIBUCIÓN DE INDIVIDUOS CON HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR HETEROCIGOTA SEGÚN RESULTADOS DE LA EXPLORACIÓN DEL FONDO DE OJO. HOSPITAL UNIVERSITARIO RUIZ Y PAEZ. CIUDAD BOLÍVAR, NOVIEMBRE 2000- DICIEMBRE, 2001.

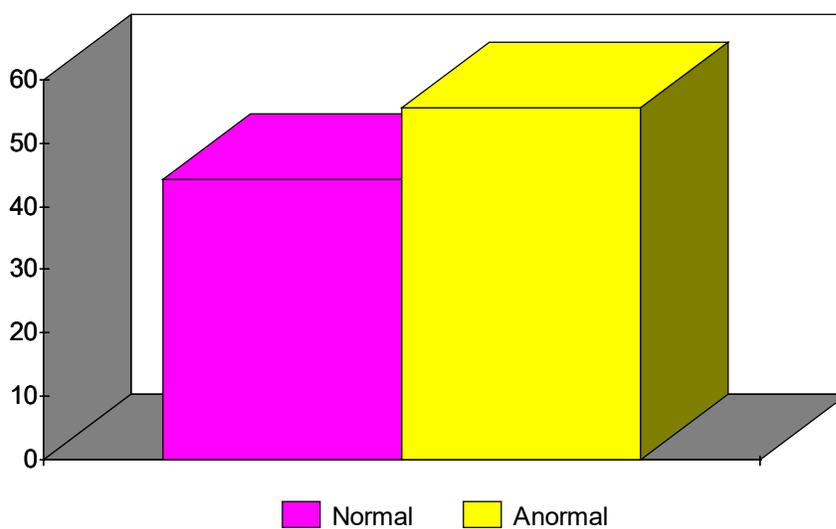
Indicadores	Frecuencias (N°)	Porcentajes (%)
NORMAL	4	44.44
ANORMAL	5	55.56
TOTAL	9	100

FUENTE: Ficha de registro.



Grafico N° 5

DISTRIBUCIÓN DE INDIVIDUOS CON HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR HETEROCIGOTA SEGÚN RESULTADOS DE LA EXPLORACIÓN DEL FONDO DE OJO. HOSPITAL UNIVERSITARIO RUIZ Y PAEZ. CIUDAD BOLÍVAR, NOVIEMBRE 2000- DICIEMBRE, 2001.



Fuente: Cuadro N° 5



Cuadro N° 6

DISTRIBUCIÓN DE INDIVIDUOS CON HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR HETEROCIGOTA SEGÚN RESULTADOS DE LA EXPLORACIÓN DEL FONDO DE OJO. HOSPITAL UNIVERSITARIO RUIZ Y PAEZ. CIUDAD BOLÍVAR, NOVIEMBRE 2000- DICIEMBRE, 2001.

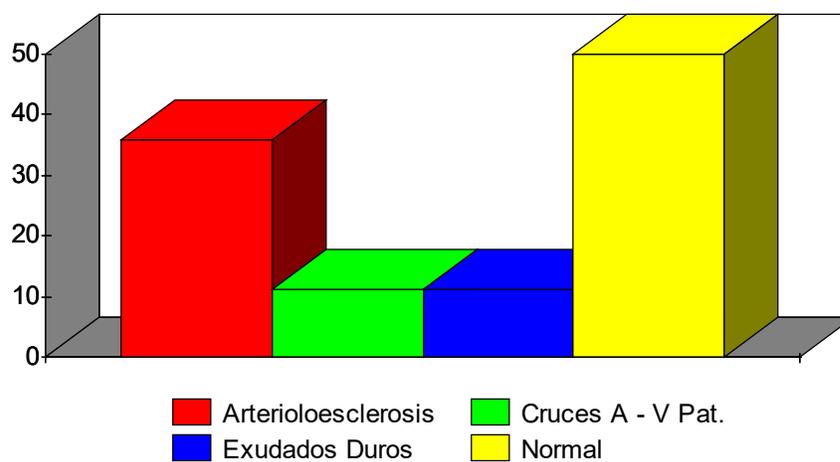
HALLAZGO	Frecuencias (N°)	Porcentajes (%)
Arterioloesclerosis	5	35,71
Cruces A-V patológicos	1	7,14
Exudados duros	1	7,14
Normal	7	50,00
Total de pacientes	14	100

FUENTE: Ficha de registro.



Grafico N° 6

DISTRIBUCIÓN DE INDIVIDUOS CON HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR HETEROCIGOTA SEGÚN RESULTADOS DE LA EXPLORACIÓN DEL FONDO DE OJO. HOSPITAL UNIVERSITARIO RUIZ Y PAEZ. CIUDAD BOLÍVAR, NOVIEMBRE 2000- DICIEMBRE, 2001.



Fuente: Cuadro N° 6



Cuadro N° 7

**DISTRIBUCIÓN DE INDIVIDUOS EVALUADOS POR
HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR HETEROCIGOTA, SEGÚN
RESULTADOS DE ELECTROCARDIOGRAMA DE SUPERFICIE.
HOSPITAL UNIVERSITARIO RUIZ Y PAEZ. CIUDAD BOLÍVAR,
NOVIEMBRE 2000- DICIEMBRE, 2001.**

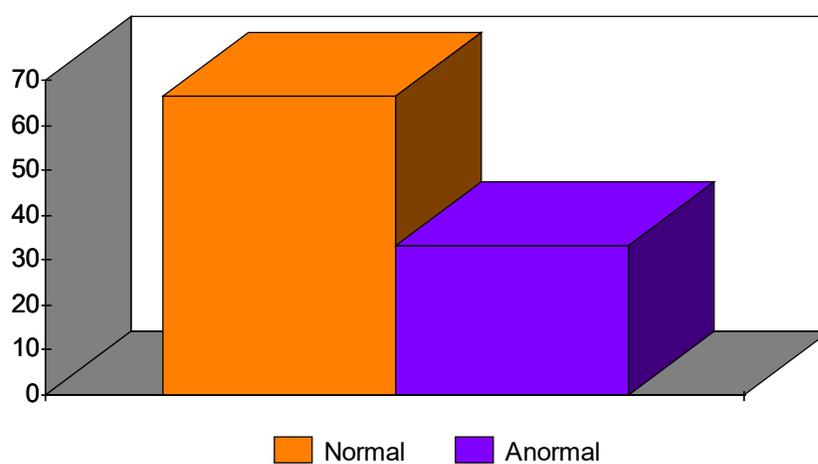
Indicadores	Frecuencias (N°)	Porcentajes (%)
NORMAL	6	66.67
ANORMAL	3	33.33
TOTAL	9	100

FUENTE: Ficha de registro.



Grafico N° 7

DISTRIBUCIÓN DE INDIVIDUOS EVALUADOS POR HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR HETEROCIGOTA, SEGÚN RESULTADOS DE ELECTROCARDIOGRAMA DE SUPERFICIE. HOSPITAL UNIVERSITARIO RUIZ Y PAEZ. CIUDAD BOLÍVAR, NOVIEMBRE 2000- DICIEMBRE, 2001.



Fuente: Cuadro N° 7



Cuadro N° 8

DISTRIBUCIÓN DE INDIVIDUOS CON HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR HETEROCIGOTA SEGÚN LAS ALTERACIONES ELECTROCARDIOGRÁFICAS DETECTADAS. HOSPITAL UNIVERSITARIO RUIZ Y PAEZ. CIUDAD BOLÍVAR. NOVIEMBRE 2000- DICIEMBRE, 2001.

Indicadores	Frecuencias (N°)	Porcentajes (%)
Trastorno de la conducción: BNARDHH	1	7,14
Trastorno del ritmo: Extrasístoles ventriculares	1	7,14
Bradicardia sinusal	1	7,14
HVI	2	14,28
ZEI	1	7,14
Sin Alteraciones	8	57,14
Total de alteraciones	14	100

FUENTE: Ficha de registro.

NOTA: BNARDHH: Bloqueo no avanzado de rama derecha del Haz de Hiss.

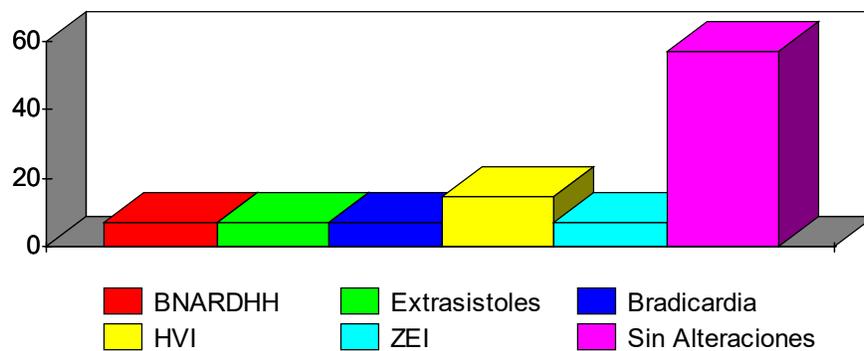
HVI: Hipertrofia del ventrículo izquierdo.

ZEI: Zona eléctricamente inactivable (infarto del miocardio antiguo).



Grafico N° 8

DISTRIBUCIÓN DE INDIVIDUOS CON HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR HETEROCIGOTA SEGÚN LAS ALTERACIONES ELECTROCARDIOGRÁFICAS DETECTADAS. HOSPITAL UNIVERSITARIO RUIZ Y PAEZ. CIUDAD BOLÍVAR. NOVIEMBRE 2000- DICIEMBRE, 2001.



Fuente: Cuadro N° 8

**Cuadro N° 9**

DISTRIBUCIÓN DE INDIVIDUOS CON HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR HETEROCIGOTA SEGÚN RESULTADOS DEL ESTUDIO RADIOLÓGICO DE TÓRAX EN PROYECCIÓN POSTEROANTERIOR. HOSPITAL UNIVERSITARIO RUIZ Y PAEZ. CIUDAD BOLÍVAR, NOVIEMBRE 2000- DICIEMBRE, 2001.

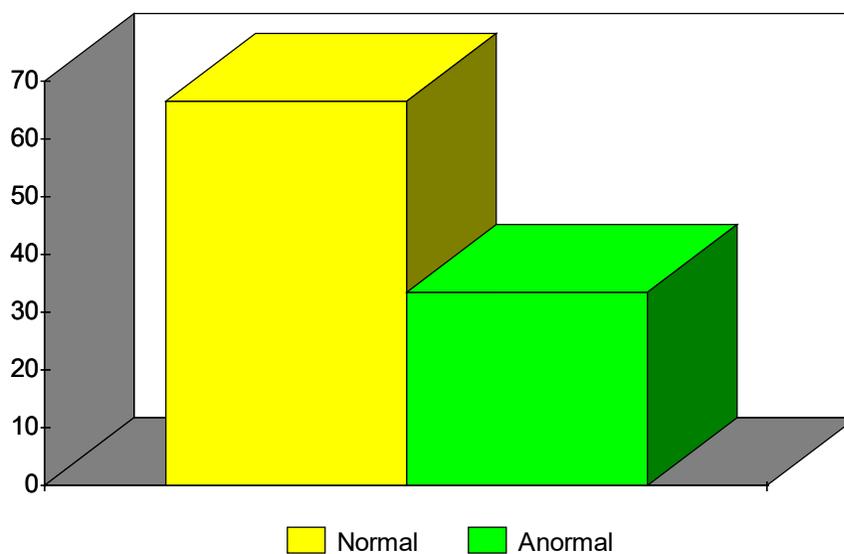
Indicadores	Frecuencias (N°)	Porcentajes (%)
NORMAL	6	66.67
ANORMAL	3	33.33
TOTAL	9	100

FUENTE: Ficha de registro.



Grafico N° 9

DISTRIBUCIÓN DE INDIVIDUOS CON HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR HETEROCIGOTA SEGÚN RESULTADOS DEL ESTUDIO RADIOLÓGICO DE TÓRAX EN PROYECCIÓN POSTEROANTERIOR. HOSPITAL UNIVERSITARIO RUIZ Y PAEZ. CIUDAD BOLÍVAR, NOVIEMBRE 2000- DICIEMBRE, 2001.



Fuente: Cuadro N° 9

**Cuadro N° 10**

DISTRIBUCIÓN DE INDIVIDUOS CON HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR HETEROCIGOTA SEGÚN RESULTADOS DEL ESTUDIO RADIOLÓGICO DE TÓRAX EN PROYECCIÓN POSTEROANTERIOR. HOSPITAL UNIVERSITARIO RUIZ Y PAEZ. CIUDAD BOLÍVAR, NOVIEMBRE 2000- DICIEMBRE, 2001.

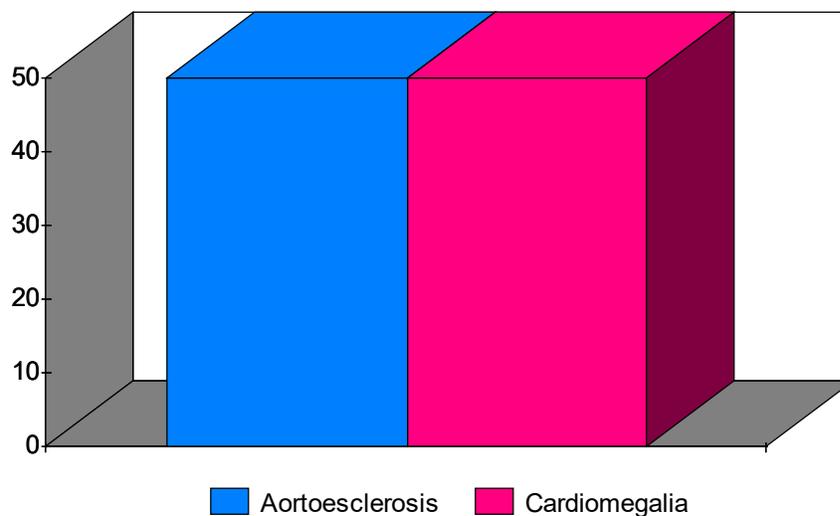
Indicadores	Frecuencia (N°)	Porcentajes (%)
Aortoescclerosis	3	50
Cardiomegalia	3	50
Total de alteraciones detectadas	6	100

FUENTE: Ficha de registro.



Grafico N° 10

DISTRIBUCIÓN DE INDIVIDUOS CON HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR HETEROCIGOTA SEGÚN RESULTADOS DEL ESTUDIO RADIOLÓGICO DE TÓRAX EN PROYECCIÓN POSTEROANTERIOR. HOSPITAL UNIVERSITARIO RUIZ Y PAEZ. CIUDAD BOLÍVAR. NOVIEMBRE 2000- DICIEMBRE, 2001.



Fuente: Cuadro N° 10

**Cuadro N° 11**

DISTRIBUCIÓN DE INDIVIDUOS CON DIAGNÓSTICO DE HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR HETEROCIGOTA, SEGÚN RESULTADOS DE ECOCARDIOGRAFÍA DOPPLER-COLOR. HOSPITAL UNIVERSITARIO RUIZ Y PAEZ. CIUDAD BOLÍVAR. NOVIEMBRE 2000-DICIEMBRE 2001.

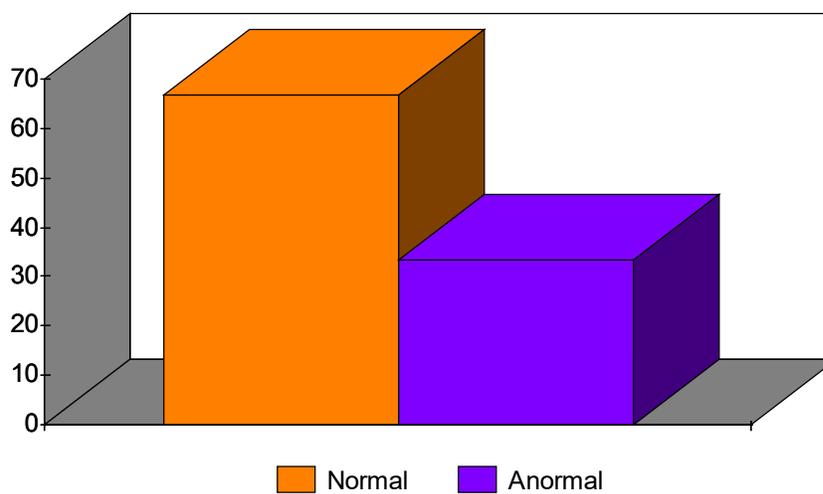
ECOCARDIOGRAMA	Frecuencia (N°)	Porcentajes (%)
NORMAL	6	66.67
ANORMAL	3	33.33
TOTAL	9	100

FUENTE: Ficha de registro.



Gráfico N° 11

DISTRIBUCIÓN DE INDIVIDUOS CON DIAGNÓSTICO DE HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR HETEROCIGOTA, SEGÚN RESULTADOS DE ECOCARDIOGRAFÍA DOPPLER-COLOR. HOSPITAL UNIVERSITARIO RUIZ Y PAEZ. CIUDAD BOLÍVAR. NOVIEMBRE 2000-DICIEMBRE 2001.



Fuente: Cuadro N° 11



Cuadro N° 12

DISTRIBUCIÓN DE INDIVIDUOS CON HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR HETEROCIGOTA SEGÚN LAS ALTERACIONES ECOCARDIOGRÁFICAS DETECTADAS. HOSPITAL UNIVERSITARIO RUIZ Y PAEZ. CIUDAD BOLÍVAR, NOVIEMBRE 2000-DICIEMBRE 2001.

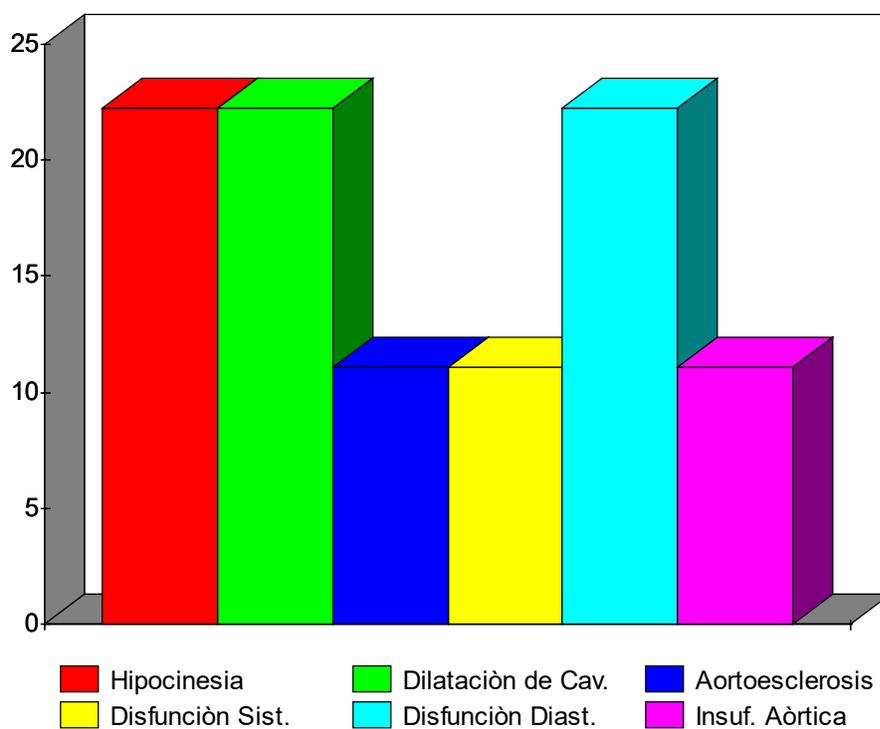
Indicadores	Frecuencias (N°)	Porcentajes (%)
Alteración de la motilidad (Hipocinesia)	2	22.22
Dilatación de cavidades	2	22.22
Aortoesclerosis	1	11.11
Disfunción sistólica	1	11.11
Disfunción diastólica	2	22.22
Insuficiencia aórtica	1	11.11
Total de alteraciones detectadas	9	100

FUENTE: Ficha de registro.



Gráfico N° 12

DISTRIBUCIÓN DE INDIVIDUOS CON HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR HETEROCIGOTA SEGÚN LAS ALTERACIONES ECOCARDIOGRÁFICAS DETECTADAS. HOSPITAL UNIVERSITARIO RUIZ Y PAEZ. CIUDAD BOLÍVAR, NOVIEMBRE 2000-DICIEMBRE 2001.



Fuente: Cuadro N° 12

**Cuadro N° 13**

**DISTRIBUCIÓN DE INDIVIDUOS EVALUADOS POR
HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR HETEROCIGOTA, SEGÚN
RESULTADOS DE ULTRASONOGRAFIA DOPPLER BIDIMENSIONAL DE
CARÓTIDAS. HOSPITAL UNIVERSITARIO RUIZ Y PAEZ. CIUDAD
BOLÍVAR. NOVIEMBRE 2000- DICIEMBRE 2001.**

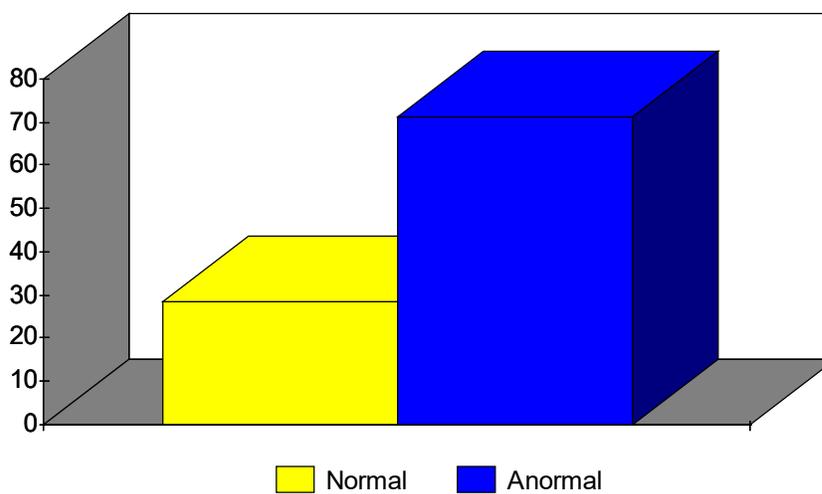
INDICADORES	FRECUENCIA N°	PORCENTAJES %
NORMAL	4	28.57
ANORMAL	10	71.43
TOTAL	14	100

FUENTE: Ficha de registro.



Gráfico N° 13

DISTRIBUCIÓN DE INDIVIDUOS EVALUADOS POR HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR HETEROCIGOTA, SEGÚN RESULTADOS DE ULTRASONOGRAFIA DOPPLER BIDIMENSIONAL DE CARÓTIDAS. HOSPITAL UNIVERSITARIO RUIZ Y PAEZ. CIUDAD BOLÍVAR. NOVIEMBRE 2000- DICIEMBRE 2001.



Fuente: Cuadro N° 13

**Cuadro N° 14**

DISTRIBUCIÓN DE INDIVIDUOS CON HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR HETEROCIGOTA SEGÚN LAS ALTERACIONES DETECTADAS POR ULTRASONOGRAFÍA DOPPLER BIDIMENSIONAL DE CARÓTIDAS. HOSPITAL UNIVERSITARIO RUIZ Y PAEZ. CIUDAD BOLÍVAR, NOVIEMBRE 2000-DICIEMBRE 2001

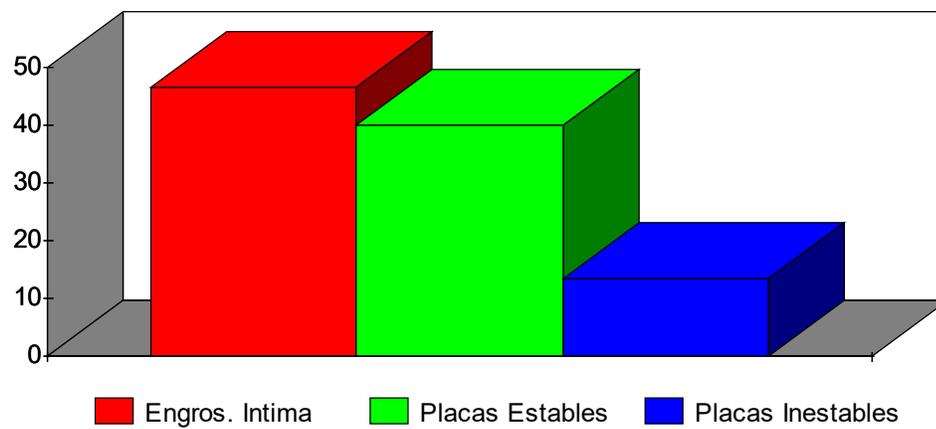
Indicadores	Frecuencia N°	Porcentajes %
Engrosamiento de la íntima	7	46.67
Placas Ateromatosas		
- Estables	6	40
- Inestables	2	13.33
Total de alteraciones detectadas	15	100

FUENTE: Ficha de registro.



Grafico N° 14

DISTRIBUCIÓN DE INDIVIDUOS CON HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR HETEROCIGOTA SEGÚN LAS ALTERACIONES DETECTADAS POR ULTRASONOGRAFÍA DOPPLER BIDIMENSIONAL DE CARÓTIDAS. HOSPITAL UNIVERSITARIO RUIZ Y PAEZ. CIUDAD BOLÍVAR, NOVIEMBRE 2000-DICIEMBRE 2001



Fuente: Cuadro N° 14



Cuadro N° 15

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y NIVELES DE LDL-COLESTEROL DE LOS INDIVIDUOS CON HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR HETEROCIGOTA. HOSPITAL UNIVERSITARIO RUIZ Y PAEZ. CIUDAD BOLÍVAR. NOVIEMBRE 2000 – DICIEMBRE 2001.

N° de Familia	Pacientes	Edad	Sexo	Colesterol total (mg/dl)	LDL-Colesterol (mg/dl)	Manifestaciones Clínicas
Familia A	II - 2	39 años	Masculino	562	509,40	Aquilodinia Arco Corneal Arterioloesclerosis retiniana ECG: Anormal Cardiomegalia Aortoesclerosis Dilatación del ventrículo izquierdo Disfunción Sistólica y Diastólica Placa ateromatosa inestable pre-bifurcación de arteria carótida común derecha.
	III - 1	19 años	Masculino	480	320	Aquilodinia Arco Corneal Arterioloesclerosis retiniana Engrosamiento de la íntima de arteria carótida bilateral. Placa ateromatosa estable en bifurcación de arteria carótida común izquierda.
Familia B	II - 6	32 años	Femenino	384	300	Arco corneal Exudados duros en retina. Placas ateromatosas estables pre-bifurcación en ambas carótidas.
						Arco Corneal Engrosamiento de



	II - 7	30 años	Femenino	371	327	la íntima de arteria carótida bilateral. Placas ateromatosas estables, pre-bifurcación en ambas carótidas.
	II - 2	38 años	Masculino	379	334	Arco Corneal. Placas ateromatosas estables, pre-bifurcación en ambas carótidas.
	II - 3	37 años	Femenino	383	336	Arco Corneal. Xantomas tendinosos en extensores de la mano. Arterioloesclerosis retiniana Engrosamiento de la íntima en ambos sistemas carotídeos Placa ateromatosa estable pre-bifurcación de arteria carótida común derecha.
	I - 2	59 años	Femenino	279	243	Xantelasma. Arco Corneal. Arterioloesclerosis retiniana y Cruces arteriovenosas patológicas. Ecocardiograma: Anormal. Placas ateromatosas estables pre-bifurcación en ambas carótidas.
	I - 1	66 años	Masculino	450	413	Antecedente de infarto agudo del miocardio. Xantelasma. Arco Corneal. Xantomas tendinosos en extensores de las manos. Engrosamiento bilateral de la íntima en arterias



						carótidas. Placa ateromatosa inestable pre-bifurcación de arteria carótida común derecha.
	II - 4	35 años	Femenino	275	185	Asintomática Sin alteraciones en examen físico y estudios paraclínicos.

4.3 Análisis y Discusión de los Datos.

El objetivo del estudio fue evaluar, en las familias con diagnóstico de Hipercolesterolemia Familiar Heterocigota, cuáles son las manifestaciones clínicas detectables en los individuos afectados. En la muestra estudiada, de un total de catorce (14) individuos, en nueve (9) de ellos (64.29%) se estableció el diagnóstico de Hipercolesterolemia Familiar Heterocigota y de éstos la mayoría (77.78%) eran asintomáticos para el trastorno al momento de la evaluación. Los individuos sintomáticos, fueron dos (22.22%) y su sintomatología consistía sólo en aquilodinia.

Al evaluar a los pacientes con el trastorno, se detectó la presencia de signos en ocho (8) de ellos (88.89%), con una paciente de 35 años de edad, asintomática, sin alteraciones detectables en la exploración física, la cual mostraba los niveles más bajos de LDL-colesterol en la muestra estudiada (185 mg/dl). En el resto de los pacientes, el arco corneal fue la manifestación clínica más relevante y constante, presentándose en la totalidad de los individuos con la enfermedad y examen físico anormal (ocho pacientes, 88.89%), sin correlación con la edad y sin que se pudiera establecer la correlación con miocardiopatía isquémica de acuerdo con lo reportado por Alonso - Villaverde C., et al., en 1999, en España, quienes reportan este hallazgo en el 27.1% de los pacientes, porcentaje mucho menor al detectado en nuestra serie.



El resto de los signos detectados en nuestra serie fueron la presencia de xantomas tuberosos (21.43%) y xantelasmas en 14.29%, frecuencias mayores a las reportadas por Alonso - Villaverde C., et al. (1999), quienes señalan un 11.4% y 12.2%, respectivamente y a las detectadas por Garcés C., et al., en España en el año 2000, quien informa la presencia de xantomas tuberosos sólo en el 7.6% de los pacientes estudiados.

En nuestro estudio, la mayoría de los pacientes mostraron anomalías al evaluar el fondo de ojo (55.55%), siendo el hallazgo más común la arterioloesclerosis. En relación a este hallazgo no se encontraron referencias en la literatura médica mundial para comparar nuestras observaciones.

En nuestra serie, tres (3) de los pacientes mostraron alteraciones en el electrocardiograma de reposo (33.33%), con un paciente presentando signos compatibles con cardiopatía isquémica (Zona eléctricamente inactivable en cara inferior) en relación con antecedente de infarto agudo del miocardio sin evidencia de hipertensión arterial. Estos datos tampoco pudieron ser comparados con estudios internacionales, probablemente porque en la mayoría de los estudios reportados, se incluye angiografía coronaria dentro del protocolo de investigación.

En la evaluación de la muestra estudiada, se realizó un estudio radiológico de tórax en proyección posteroanterior para evaluar contenido torácico y del total de pacientes con Hipercolesterolemia Familiar Heterocigota, sólo en tres de ellos (33.33%), quedó demostrada la presencia de alteraciones: aortoesclerosis + cardiomegalia, en relación con antecedentes de cardiopatía isquémica - hipertensiva. No fue posible establecer comparaciones con otros estudios por falta de reportes en la literatura médica disponible.



Al realizar una evaluación ecocardiográfica en el grupo estudiado, se encontró que tres (3) individuos (33.33%) tenían un estudio ultrasonográfico cardiaco anormal, detectándose las siguientes anormalidades: alteración de la motilidad (hipocinesia), dos (2) pacientes (22.22%), dilatación de cavidades (22.22%), aortoesclerosis (11.11%), disfunción sistólica (11.11%), disfunción diastólica (22.22%) e insuficiencia aórtica (11.11%).

En nuestra serie, de catorce (14) individuos se encontró que diez (10) pacientes (71.43%) mostraban anormalidades en la exploración eco-Doppler-bidimensional de carótidas, una de los cuales no cumplía con los criterios diagnósticos de Hipercolesterolemia Familiar Heterocigota, detectándose en la mitad del total de pacientes: engrosamiento de la íntima (50%) y la presencia de placas ateromatosas estables en seis (6) pacientes (42.86%) y en este grupo, en dos (2) de los pacientes se encontraron además; placas ateromatosas inestables, con alto riesgo de embolización.

En nuestro estudio de casos queda demostrado que la Hipercolesterolemia Familiar Heterocigota es una entidad clínica con Penetrancia Completa y Expresividad clínica variable, en la que no es posible establecer una correlación directa entre las manifestaciones clínicas (signos y síntomas) y los niveles séricos de LDL-Colesterol. Estos resultados coinciden con lo reportado en la literatura médica disponible hasta la actualidad (Hansen PS., et al., 2000 – Leren TP., et al., 2001).



CAPITULO V

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.

5.1 Conclusiones.

Se evaluaron catorce (14) individuos con edades comprendidas entre los 2 – 66 años, quienes constituían el grupo familiar (tres generaciones) de los casos índice (Familia A: Masculino, 39 años – Familia B: Femenino, 32 años) detectados en el Servicio de Medicina del Complejo Hospitalario Universitario Ruiz y Páez de Ciudad Bolívar en el lapso comprendido entre Noviembre 2000 – Diciembre 2001, los cuales fueron susceptibles del estudio exhaustivo propuesto en esta investigación, basados en el diagnóstico de Hipercolesterolemia Familiar Heterocigota en ambos casos.

En nuestra investigación se observó Penetrancia Completa, sin predominio de sexo entre los individuos con Hipercolesterolemia Familiar Heterocigota.

La mayor parte de los individuos eran asintomáticos para el trastorno. El síntoma más frecuentemente reportado fue el dolor localizado en el área del tendón de Aquiles (Aquilodinia).

El signo más frecuente fue el arco corneal, identificándose en la totalidad de los pacientes afectados.

Las manifestaciones clínicas fueron similares entre los individuos pertenecientes a una misma familia, lo cual sugiere una mutación genética particular en cada grupo estudiado. Este aspecto no pudo ser demostrado en nuestra



investigación por falta de la infraestructura necesaria para la identificación de la mutación genética responsable del trastorno en la muestra estudiada.

Entre los pacientes con Hipercolesterolemia Familiar Heterocigota se detectó en más de la mitad de los casos, signos compatibles con arterioloesclerosis retiniana.

El estudio electrocardiográfico de los individuos incluidos en esta serie, reveló evidencias de cardiopatía isquémica en algunos pacientes, ambas consecuencia de la aterosclerosis severa que desarrollan estos pacientes. Estos hallazgos fueron corroborados por los resultados obtenidos al realizar telerradiografía de tórax en proyección posteroanterior y con el estudio ecocardiográfico.

El examen más importante en la evaluación de los pacientes con diagnóstico de Hipercolesterolemia Familiar Heterocigota es el eco-Doppler bidimensional de carótidas, el cual permitió evidenciar, en la totalidad de los individuos afectados alteraciones compatibles con aterosclerosis severa (engrosamiento de la íntima – presencia de placas ateromatosas).

El análisis de nuestra serie reveló la característica variabilidad en la expresión clínica de la Hipercolesterolemia Familiar Heterocigota, siendo imposible establecer un paralelismo entre las manifestaciones clínicas y los niveles plasmáticos de LDL-Colesterol.

5.2 Recomendaciones.

Basados en los resultados y en la discusión realizados en el presente estudio, pionero en nuestro país, sugerimos:

- Comprender que el diagnóstico de la Hipercolesterolemia Familiar Heterocigota es básicamente clínico y requiere de un alto nivel de sospecha.



Debe investigarse el perfil lipídico en todos los miembros de la familia de un paciente adulto joven con presencia de arco corneal, que refieran aquilodinia o que consulte con un Síndrome Coronario Agudo, principalmente de presentación en la 4^a-5^a década de la vida, todo ello con la finalidad de realizar diagnóstico precoz en individuos, genéticamente predispuestos para el desarrollo de enfermedad cardiovascular temprana.

- En los individuos con diagnóstico de Hipercolesterolemia Familiar Heterocigota deben realizarse todos los estudios no invasivos e invasivos (con arteriografía coronaria, si es posible) a fin de determinar los alcances del trastorno en cada paciente e instaurar, las medidas dietéticas-modificaciones al estilo de vida- farmacológicas, destinadas a disminuir la progresión de la entidad y el riesgo de muerte en personas en plena etapa productiva.
- El manejo adecuado de estos pacientes exige la participación simultánea de un equipo multidisciplinario que incluya: internistas, cardiólogos (Clínicos e intervencionistas), genetistas y nutricionistas.
- Deben establecerse planes de educación entre el personal médico (en particular entre los médicos de atención primaria) para la detección precoz de casos y su referencia a centros de atención especializada, para el tratamiento correcto de estos pacientes.
- Es necesario crear la infraestructura adecuada para el diagnóstico exacto de la mutación génica presente en los individuos afectados, más aún cuando estudios recientes revelan que la respuesta terapéutica varía según la mutación del gen del receptor de LDL-Colesterol que porta el paciente.



- Es esencial el consejo genético para los pacientes portadores de Hipercolesterolemia Familiar Heterocigota, con la finalidad de inducir cambios en los patrones alimenticios, lo que indudablemente redundará en una disminución de la progresión de la enfermedad (siempre junto al tratamiento farmacológico).
- Debe iniciarse tratamiento combinado (dieta con adecuado aporte calórico, bajo en grasas saturadas y colesterol + estatinas) en los pacientes una vez establecido el diagnóstico clínico de Hipercolesterolemia Familiar Heterocigota.



BIBLIOGRAFÍA

- Alberto, F.L., Figueiredo, M.S., Zago, M.A., Araujo, A.G. y Dos Santos, J.E. (1999). The Lebanese Mutation as an Important Cause of Familial Hipercolesterolemia in Brazil. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 32(6), 739-745.
- Alonso – Villaverde, C., Sarda, P., Vallbe, J.C., Heras, M., Pérez Jiménez, F., Pedro – Botet, J.C., Ros – Rahola, E. y Masana, L. (1999). Manifestaciones Clínicas de la Hipercolesterolemia Familiar en una Población Mediterránea. *Medicina Clínica*, 113(14), 521-525.
- Avery, B.R. (1995). Treatment of the Patient with Primary Familial Heterozygous Hipercolesterolemia. *Journal of Cardiovascular Nursing*, 9(2), 80-86.
- Díaz, M.N., Frei, B., Vita, J.A. y Keaney, J.F. Jr. (1997). Antioxidants and Atherosclerotic Heart Disease. *New England Journal of Medicine*, 337, 408-416.
- Fernández – Ortiz, A., Badimón, J., Falk, E., Fuster, V., Meyer, B., Mailhac, A., Weng, D., Shah, P.K. y Badimón, L. (1994). Characterization of the Relative Thrombogenicity of Atherosclerotic Plaque Components: Implications for Consequences of Plaque Rupture. *Journal of American College of Cardiology*, 23, 1562-1569.
- Fuster, V. y Lewis, A. (1994). Mechanisms Leading to Myocardial Infarction: Insights from Studies of Vascular Biology. *Circulation*, 90, 2126-2146.
- Garces, C., Rodríguez Artalejo, F., Serrano, A., González Bonillo, J., Almagro, F., Garrido, J.A., Zúñiga, M. y de Oya, M. (2000). Manifestaciones Clínicas de la



Hipercolesterolemia Familiar Heterocigota en España. Estudio de 301 Casos de la Zona Centro y Norte. *Medicina Clínica*, 114(2), 50-51.

Ginsberg, H.N. y Goldberg, I.J. (1998). Trastornos del Metabolismo de las Lipoproteínas. En Fauci, A.S., Braunwald, E., Isselbacher, K.J., Wilson, J.D, Martin, J.B., Kasper, D.L., Hauser, S.L. y Longo, D.L. (Eds.). *Harrison. Principios de Medicina Interna*. (Aparicio, J.L, Balerisla, I.A., Villaseca, C.B., et al. Trads.) (pp. 2432-2444). Madrid: McGraw-Hill-Interamericana de España, S.A.U.

Hansen, P.S., Defesche, J.C., Kastelein, J.J., Gerdes, L.U., Frazza, L., Gerdes, C., Tato, F., Jensen, H.K., Jensen, L.G., Klausen, I.C., Faergeman, O. y Schuster, H. (2000). Phenotypic Variation in Patients Heterozygous for Familial Defective Apolipoprotein B (FDB) in Three European Countries. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 17(4), 741-747.

Heath, K.E., Day, I.N. y Humphries, S.E. (2000). Universal Primer Quantitative Fluorescent Multiplex (UPQFM) PCR: A Method to Detect Major and Minor Rearrangements of the Low Density Lipoprotein Receptor Gene. *Journal of Medical Genetics*, 37(4), 272-280.

Hoogerbrugge, N., Happee, C., van Domburg, R., Poldermans, D. y van der Brand, M.J. (1999). Corneal Arcus: Indicator for Severity of Coronary Atherosclerosis ?. *Netherlands Journal of Medicine*, 55(4), 184-187.

Hurt – Camejo, E. y Camejo, G. (2000). Contribución de las Lipoproteínas de Baja Densidad en la Aterogénesis: Papel de la Interacción con la Matriz Extracelular. En Soltero, I. (Ed.). *Aterosclerosis al día IV* (pp. 53-72). Caracas: Asociación Venezolana de Aterosclerosis.



- Ianniello, J.G. (2000). Terapia Genética. Su aplicación a la Aterosclerosis. En Soltero, I. (Ed.). *Aterosclerosis al día IV* (pp. 283-288). Caracas: Asociación Venezolana de Aterosclerosis.
- Illingworth, D.R. (2001). Management of Hypercholesterolemia. *Medical Clinics of North America*, 84(1), 23-42.
- Kane, J.P. y Malloy, M.J. (1998). Trastornos del Metabolismo de las Lipoproteínas. En Greenspan, F.S. y Strewler, G.J. *Endocrinología Básica y Clínica*. (Gómez Saborio, J.E. Trad.) (pp. 775-809). México, D.F.: Editorial El Manual Moderno.
- Lee, R. Y Libby, P. (1997). The Unstable Atheroma. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 17, 1859-1867.
- Leren, T.P., Tonstad, S., Gundersen, K.E., Bakken, K.S., Rodningen, O.K., Sandvold, H., Ose, L. y Berg, K. (2001). Molecular Genetics of Familial Hypercholesterolemia in Norway. *Journal of Internal Medicine (England)*, 241(3), 185-194.
- Luque, J., Herràez, A. (2001). *Texto Ilustrado de Biología Molecular e Ingeniería Genética. Conceptos, Técnicas y Aplicaciones en Ciencias de la Salud*. Madrid: Ediciones Harcourt, S.A.
- Mayes, P.A. (1982). Lípidos. En Martín, D.W., Rodwell, V.W. y Mayes P.A. *Bioquímica de Harper*. (Carsolio, P., M del R., Trad.) (pp. 186- 198). México, D.F.: Editorial El Manual Moderno, S.A. de C.V.



- Mayes, P.A. (1982). Metabolismo de los Lípidos: I. Ácidos Grasos. En Martín, D.W., Rodwell, V.W. y Mayes P.A. *Bioquímica de Harper*. (Carsolio, P., M del R., Trad.) (pp. 199- 221). México, D.F.: Editorial El Manual Moderno, S.A. de C.V.
- Mayes, P.A. (1982). Metabolismo de los Lípidos: II. Papel en los Tejidos . En Martín, D.W., Rodwell, V.W. y Mayes P.A. *Bioquímica de Harper*. (Carsolio, P., M del R., Trad.) (pp. 222- 244). México, D.F.: Editorial El Manual Moderno, S.A. de C.V.
- McGill, H.C. (1996). Major Risk Factors and Primary Prevention: Overview. En Fuster, V., Ross, R. y Topols, E. (Eds.). *Atherosclerosis and Coronary Heart Disease* (pp. 25-41), Philadelphia: Lipincott-Raven.
- Nakashima, Y., Plump, A.S., Raines, E.W., Breslow, J.L. y Ross, R. (1994). ApoE-Deficient Mice Develop Lesions of all Phases of Atherosclerosis throughout the Arterial Tree. *Arteriosclerosis and Thrombosis*, 14, 133-140.
- Navab, M., Berliner, J., Watson, A., Hama, S., Territo, M., Lusis, A., Shih, D., Van Lenten, B., Frank, J., Demer, L., Edwards, P. y Fogelman, A. (1996). The Yin and Yan of Oxidation in the Development of the Fatty Streak. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 16, 831-842.
- Olsson, U., Camejo, G., Hurt – Camejo, E., Elfsber, K., Wiklund, O. y Bondjers, G. (1997). Possible Functional Interactions of Apolipoprotein B-100 Segments that Associate with Cell Proteoglycans and the Apo B/E Receptor. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 17, 149-155.
- Osende, J., Zaman, A., Fuster, V. y Badimón, J.J. (2000). Enfermedad Aterosclerótica Coronaria. Evidencias Etiopatológicas y Prevención. En Soltero,



I. (Ed.). *Aterosclerosis al día IV* (pp. 23-51). Caracas: Asociación Venezolana de Aterosclerosis.

Richter, W.O., Donner, M.G. y Schwandt, P. (1999). Three Low density Lipoprotein Apheresis Techniques in Treatment of Patients with Familial Hypercholesterolemia: A Long-Term Evaluation. *Therapeutic Apheresis*, 3(3), 203-208.

Sabino, C.A. (1992). *El proceso de Investigación*. Caracas: Editorial PANAPO, C.A.

Sampietro, T., Tuoni, M., Ferdeghini, M., Ciardi, A., Marraccini, P., Prontera, C., Sassi, G., Taddei, M. y Bionda, A. (1997). Plasma Cholesterol Regulates Soluble Cell Adhesion Molecule Expression in Familial Hypercholesterolemia. *Circulation*, 96(5), 1381-1385.

Sociedad Venezolana de Cardiología. Comité de Cardiopatía Isquémica. (1999). *Aspectos Básicos en la Prevención, Diagnóstico y Manejo del Accidente Coronario Agudo*. Caracas: Editorial ATEPROCA.

Steinberg, D. (1997). Low Density Lipoprotein Oxidation and its Pathobiological Significance. *Journal of Biology and Chemistry*, 272, 963-966.

Streicher, J., Valent, P., Schmidt, H., Sengolge, G., Wagner, O., Strobl, W., Horl, W.H. y Derfler, K. (1999). Up-Regulation of LDL-Receptor Expression by LDL-Immunoapheresis in Patients with Familial Hypercholesterolemia. *Journal of Investigative Medicine*, 47(8), 378-387.

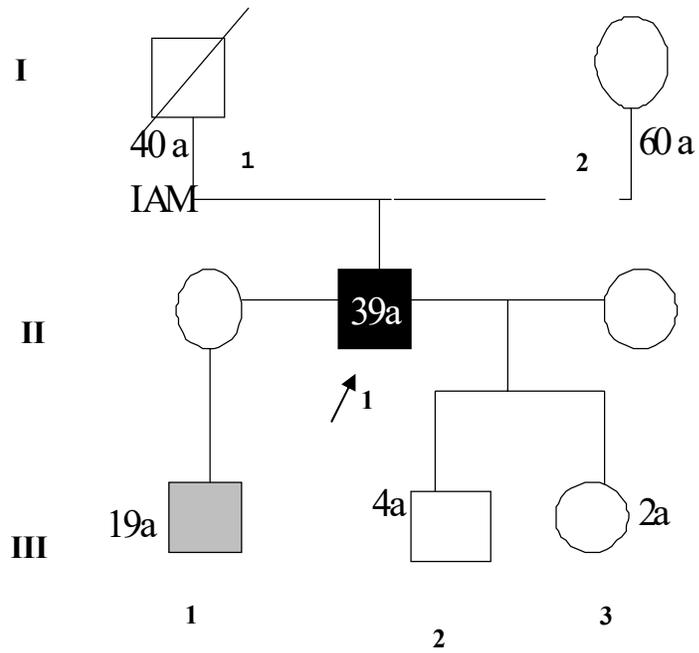


- Tan, A.P., Thoo, F.L. y Cheong, P.Y. (1997). Tendon Xanthoma in Familial Hypercholesterolemia. A Clinical and Ultrasonographic Study. *Singapore Medical Journal*, 38(1), 37-40.
- Thompson, M.W., McInnes, R.R. y Willard, H.F. (1996). *Thompson & Thompson. Genética en Medicina*. (Contreras Razo, M. Trad.). Barcelona: MASSON, S.A.
- Trip, M.D., Lansberg, P.J., de Jongh, S. y Kastelein, J.J. (2000). Familial Hypercholesterolemia: Recognition and Prevention of Cardiac Complications at a Young Age. *Nederlands Tijdschrift voor geneeskunde*, 144(30), 1425-1428.
- Turpin, G., y Bruckert, E. (2001). Familiar Hypercholesterolemia. *Annales de Medecine Interne*, 150(8), 605-614.
- Urdal, P., Leren, T.P., Tonstad, S., Lund, P.K. y Ose, L. (1997). Flow Cytometric Measurement of Low Density Lipoprotein Receptor Activity Validated by DNA Analysis in Diagnosing Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *Cytometry*, 30(5), 264-268.
- Vuorio, A.F., Turtola, H., Prilanti, K.M., Repo, P., Kanninen, T. y Kontula, K. (1997). Familial Hypercholesterolemia in the Finnish North Karelia. A Molecular, Clinical, and Genealogical Study. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 17(11), 3127-3138.
- Witztum, J.L. (1996). Fármacos Usados en el Tratamiento de Hiperlipoproteinemias. En Hardman, J.G., Limbird, L.E., Molinoff, P.B., Ruddon, R.W. y Goodman Gilman, A. (Eds.). *Goodman & Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. (Blengio Pinto, J.R., Rivera Muñoz, B. y Sapiña Renard, S. Trad.) (pp. 937-962). México, D.F.: McGraw-Hill Interamericana Editores, S.A. de C.V.

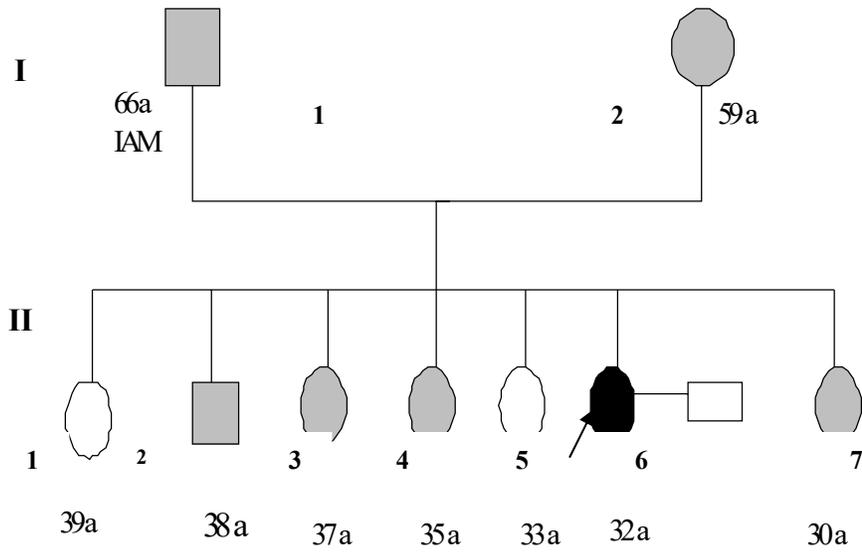


ANEXOS

Familia A. Árbol genealógico



Familia B. Árbol genealógico





**ESTUDIO CLÍNICO - GENÉTICO DE LA HIPERCOLESTEROLEMIA
FAMILIAR**

Nombre: _____ Edad: _____ HC: _____

Sexo: M ___ F___ Ocupación: _____ Grado de
Instrucción: _____

Estado civil: S___ C___ V___ Conc. ___ Lugar de nacimiento: _____

Dirección: _____

Árbol genealógico.

Antecedentes familiares:

Enfermedad arterial coronaria en ≤ 30 años: IAM _____
Angina inestable _____
Muerte súbita cardíaca _____

Antecedentes Personales:

Datos clínicos:

▪ Xantomatosis: _____

Xantelasmas: si ___ no ___ Edad de aparición: _____

Arco corneal: si ___ no ___ Edad de aparición _____

Xantomas tuberosos: Aquiliano. _____ Edad de aparición: _____



Rotuliano _____. Edad de aparición: _____

Codo. _____ Edad de aparición: _____

Extensores de la mano. _____ Edad de aparición: _____

Glúteos. _____ Edad de aparición: _____

- Dolor aquiliano. _____

Fondo de ojo:

ECG:

Estudio radiológico de tórax en proyección PA:

Ecocardiograma:



Doppler de carótidas:

Perfil lipídico (valores en mg/dl):

- Colesterol total: _____
- HDL- colesterol: _____
- LDL-colesterol: _____
- VLDL-colesterol: _____
- Triglicéridos: _____