

## Artículos originales

(<http://www.siicsalud.com/main/expinv.htm>)

Las normas de divulgación biomédica acotan las posibilidades de comunicación de los investigadores o los someten a rígidos esquemas editoriales que, en oportunidades, limitan la redacción y, en consecuencia, la posterior comprensión de los lectores. SIIC invita a renombrados médicos del mundo para que relaten sus investigaciones de manera didáctica y amena. Las estrictas supervisiones científicas y literarias a que son sometidos los Artículos originales aseguran documentos de calidad, en temas de importancia estratégica.

# 1 - Determinación de la Disfunción Endotelial por Dilatación Dependiente del Flujo de la Arteria Braquial para Predecir Coronariopatías



Uday Jadhav

Columnista Experto de SIIC

**Función que desempeña:** Professor in Medicine, MGM New Bombay Hospital, New Bombay, India

**Otro trabajo de su autoría:** Jadhav UM, Singhvi R, Rekha S. Apolipoproteins in context with CAD and carotid intima-media thickness in a western India population. A cross-sectional study, Journal of Association of Physicians of India 52:372-375, 2004.

**Página del autor:** [www.siicsalud.com/des/des044/05801018a.htm](http://www.siicsalud.com/des/des044/05801018a.htm)



Artículo breve escrito por el autor para la edición en papel. El artículo amplio se publica en

[www.siicsalud.com/des/des044/05801018.htm](http://www.siicsalud.com/des/des044/05801018.htm)

### Abstract

*Non-invasive, ultrasound based- method of measurement of brachial artery flow-mediated dilatation is a reliable technique to assess endothelial function. The method is accurate and reproducible for measuring small changes in arterial diameter with low rates of interobserver and intraobserver variability. In a study in western India population, we measured the flow-mediated dilatation of the brachial artery (endothelium-dependant vasodilatation) in 136 subjects (age group 40-70 years), with or without evidence for coronary artery disease. The brachial-artery diameter was measured on B-mode ultrasound images, with the use of a 7.0-MHz linear-array transducer with Imagepoint Hx ultrasound equipment. Endothelial dysfunction was diagnosed if flow-mediated dilatation was less than 4.5%. Sixty-eight subjects had evidence of CAD and endothelial dysfunction was detected in 90 subjects (66.2%). Prevalence of CAD was higher among subjects with endothelial dysfunction (ED) compared to those without endothelial dysfunction. (57.5% vs. 34.7%,  $p = 0.013$ ). Prevalence of endothelial dysfunction was significantly higher among subjects with CAD as compared to those without CAD. (76.4% vs. 55.8%,  $p = 0.012$ ). A cut-off value of FMD 2.5% had a sensitivity of 60% and specificity of 65%, which was marginally better than when FMD 4.5% was used as the cut-off value ( $AUC = 0.60$ ). Multiple regression analysis using CAD as a dependant variable revealed a statistically significant association with endothelial dysfunction ( $p = 0.033$ ). Endothelial function will assume a prominent role in the evaluation and treatment of patients at risk of developing coronary arteriosclerosis. Measurement of brachial artery FMD will likely become the clinical technique of choice for the evaluation of endothelial disease.*

Artículo completo en inglés: [www.siicsalud.com/des/des044/05801018i.htm](http://www.siicsalud.com/des/des044/05801018i.htm)

La función endotelial puede medirse en las arterias coronarias y en la periferia mediante la evaluación de la función vasomotora luego de la infusión intraarterial de sustancias que aumentan la liberación de óxido nítrico endotelial. Este método invasivo es obviamente inadecuado para estudios a gran escala que involucran sujetos asintomáticos. El método ecográfico no invasivo mide el diámetro arterial en respuesta a la tensión de corte que causa dilatación dependiente del endotelio.<sup>1</sup>

### Resumen

El método ecográfico no invasivo para medir la dilatación dependiente del flujo de la arteria braquial es una técnica confiable para evaluar la función endotelial. El método es preciso y reproducible para medir pequeños cambios en el diámetro arterial con bajos índices de variabilidad entre observadores y para cada observador. En un estudio en la población de India occidental, medimos la dilatación de la arteria braquial mediada por flujo (vasodilatación dependiente del endotelio) en 136 sujetos (entre 40 y 70 años), con pruebas de enfermedad arterial coronaria o sin ella. El diámetro de la arteria braquial fue medido por imágenes ecográficas en modo B, con el uso de un transductor de tipo matriz lineal de 7.0 MHz con equipo de ultrasonido Imagepoint HX. Se diagnosticó disfunción endotelial en caso de dilatación mediada por flujo (DMF) menor de 4.5%. Sesenta y ocho sujetos presentaban indicios de enfermedad coronaria (EC) y se detectó disfunción endotelial en 90 (66.2%). La prevalencia de EC resultó mayor en sujetos con disfunción endotelial (DE) en comparación con aquellos sin disfunción endotelial (57.5% vs. 34.7%;  $p = 0.013$ ). La prevalencia de disfunción endotelial fue significativamente mayor en sujetos con EC en comparación con aquellos sin EC (76.4% vs. 55.8%;  $p = 0.012$ ). Un valor de corte de 2.5% de dilatación mediada por flujo tuvo una sensibilidad de 60% y una especificidad de 65%, mejor que cuando 4.5% de DMF se usó como valor de corte ( $ABC = 0.60$ ). El análisis por regresión múltiple usando EC como variable dependiente reveló una asociación estadísticamente significativa con disfunción endotelial ( $p = 0.033$ ). La función endotelial asumirá un papel prominente en la evaluación y tratamiento de pacientes en riesgo de sufrir aterosclerosis coronaria. La medición de la DMF de la arteria braquial probablemente se convierta en la técnica clínica de elección para evaluar la enfermedad endotelial.

### Método ecográfico de dilatación de la arteria braquial

Celermajer y col. describieron un método para evaluar la disfunción endotelial.<sup>2</sup> El diámetro de la arteria braquial se mide con imágenes ecográficas en modo B, con el uso de un transductor de 7.0 MHz de matriz lineal. El sujeto se abstiene de consumir alcohol, cafeína y tabaco por 8 horas y descansa tranquilamente por al menos 10 minutos antes de la primera medición. Las imágenes se obtienen con el sujeto en reposo,

durante la hiperemia reactiva y de nuevo con el sujeto en reposo. La arteria braquial se mide por su sección longitudinal, 2 a 15 cm por encima del codo y el centro de la arteria se identifica una vez que se ha obtenido la imagen más clara de las capas intima anterior y posterior. La zona de transducción (foco) se ubica en la profundidad de la pared más cercana, por la mayor dificultad para evaluar la línea "m" (la interfaz entre la media y la adventicia) de la pared más cercana en comparación con la de la pared más alejada.<sup>3</sup> Los marcos de profundidad y de ganancia se establecen para optimizar las imágenes de la interfaz entre la luz y la pared arterial y las imágenes se aumentan. El funcionamiento de las máquinas no se altera durante el estudio. Cuando se encuentra una posición satisfactoria del transductor, se marca la piel y el brazo se mantiene en la misma posición durante todo el estudio. Se obtiene una imagen en reposo y se mide la velocidad del flujo arterial con una señal Doppler pulsada en un ángulo de 70 grados del vaso, con la dirección de paso (1.5 mm) en el centro de la arteria. El incremento del flujo es inducido por el inflado del manguito de un esfigmomanómetro situado alrededor del antebrazo (distal a la parte examinada de la arteria) a una presión de 200 mm Hg por 4.5 minutos, seguido de liberación. Una segunda determinación se realiza en forma continua por 30 segundos antes y 90 segundos después de desinflar el manguito, incluyendo una grabación repetida de la velocidad del flujo por los primeros 15 segundos luego de la liberación del manguito. Se calcula la dilatación dependiente del flujo y se registran los resultados promedio de las dos observaciones. La dilatación mediada por flujo (DMF) se presenta como el porcentaje del cambio entre la línea de base y la hiperemia. Los criterios para definir la disfunción endotelial no han sido estandarizados con diferentes valores de corte en varios estudios. Schroeder y col.<sup>4</sup> definieron la disfunción endotelial (DE) como la DMF < 4.5% en un estudio piloto para determinar el valor predictivo en comparación con la angina de pecho, el electrocardiograma de esfuerzo y la perfusión miocárdica.

#### Resultados del estudio de DMF

En un estudio en la población de India occidental,<sup>5</sup> medimos la DMF de la arteria braquial (vasodilatación dependiente del endotelio) en 136 sujetos (entre 40 y 70 años), con prueba de enfermedad coronaria (EC) o sin ella. Se estudió la arteria braquial derecha en todos los sujetos. El diámetro de la arteria braquial se midió con imágenes ecográficas en modo B, con el uso de un transductor de 7.0 MHz de matriz lineal con equipo de ultrasonido Imagepoint Hx (Agilent Technology, India). El sistema de software se diseñó para la grabación en línea, que se evaluó visualmente, para asegurar la obtención de la mejor grabación posible y para minimizar los artefactos. No se llevó a cabo la localización automática. Durante las determinaciones se monitoreó el electrocardiograma y se midió el diámetro arterial al final de la diástole. Se diagnosticó disfunción endotelial si la dilatación mediada por flujo era menor de 4.5%. Sesenta y ocho sujetos presentaron indicios de EC, por diagnóstico durante la internación por infarto de miocardio o síndrome coronario agudo, por angiografía coronaria o por evaluación cardiaca no invasiva. La DE fue detectada en 90 sujetos (66.2%). La variabilidad entre observadores fue de 1.6% y la variabilidad para cada observador fue de 2.2%. Este método es preciso y reproducible y sirve para medir pequeños cambios en el diámetro arterial<sup>6</sup> con bajos índices de error entre observadores para medir la DMF. La prevalencia de EC fue mayor en sujetos con DE en comparación con aquellos sin DE (57.5% vs. 34.7%,  $p = 0.013$ ). La prevalencia de disfunción endotelial fue significativamente mayor en sujetos con EC en comparación con aquellos sin EC (76.4% vs. 55.8%,  $p = 0.012$ ). El *odds ratio* para DMF < 4.5% fue de 3.90 en aquellos con EC en contraste con aquellos sin EC obvia, convirtiéndola en un marcador importante de EC preclínica y clínica. El área bajo la curva (ABC) de eficacia diagnóstica –cuando se usó un valor de DMF de 2.5% como punto de

corte para el diagnóstico de EC– fue 0.62 (intervalo de confianza 95%: 0.52-0.71,  $p = 0.018$ ). Un valor de corte de DMF de 2.5% tuvo una sensibilidad del 60% y una especificidad del 65% en el presente estudio de población. El ABC fue marginalmente mejor que cuando la DMF de 4.5% se usó como valor de corte (ABC = 0.60). El análisis de regresión múltiple se llevó a cabo usando la EC como variable dependiente y los factores como IMC, hábito de fumar, hipertensión, FBS, colesterol sérico, triglicéridos, HDLc, LDLc, como variables independientes. El análisis de regresión usando la EC como variable dependiente reveló una asociación estadísticamente significativa con disfunción endotelial ( $p = 0.033$ ). Recientemente estudiamos la estimación no invasiva de la rigidez de la pared arterial mediante la velocidad de la onda de pulso (VOP) y su correlación con la disfunción endotelial. Realizamos este estudio en 102 pacientes de alto riesgo. La VOP se correlaciona bien con la distensibilidad arterial y la rigidez y es un índice no invasivo útil para determinar aterosclerosis. La disfunción arterial endotelial es uno de los eventos tempranos clave en la aterogénesis y precede los cambios estructurales ateroscleróticos. La VOP fue medida con el sistema de evaluación vascular y análisis de forma de onda Vascular Profiler 1000 (PV-1000), un dispositivo de detección automatizado no invasivo. La VOP media de las extremidades derecha e izquierda y la VOP más alta de ambas mostraron una correlación negativa significativa con la DMF de la arteria braquial (coeficiente de correlación  $r = 3.2$ ,  $p = 0.001$ ;  $r = -4.0$   $p < 0.0001$ ;  $r = -3.7$   $p = 0.001$ , respectivamente). Proponemos que las modalidades no invasivas de estimación de la velocidad de la onda de pulso y la estimación de la función endotelial por DMF de la arteria braquial sean usadas en la práctica clínica para determinar la aterosclerosis preclínica.

#### Discusión

##### *Disfunción endotelial como marcador de EC*

La determinación de la DE es una prueba de detección específica y sensible para predecir la presencia de EC. Los pacientes en el tercio más bajo de reactividad arterial braquial (< 2%) sufren, en forma significativa, más eventos que aquellos en el grupo combinado de los tercios más altos y medios.<sup>7</sup> En un reciente estudio realizado por Fathi y col.,<sup>8</sup> la DMF fue muy predictiva de EC, con un *odds ratio* de 1.32 por cada descenso porcentual de la DMF ( $p = 0.001$ ).

En un estudio realizado por Schroeder y col.,<sup>4</sup> los pacientes con EC tenían un porcentaje de DMF significativamente menor que los pacientes sin EC. Se calculó una sensibilidad del 71%, una especificidad del 81% con un valor predictivo positivo de 0.95 y un valor predictivo negativo de 0.41. En comparación con la angina de pecho (sensibilidad de 95%, especificidad de 47.6%), con el electrocardiograma de esfuerzo (sensibilidad de 82.4%, especificidad de 57.1%) e imágenes de perfusión miocárdica (sensibilidad del 100%), se encontró la mejor especificidad y la mayor sensibilidad para el porcentaje de la DMF. La DMF deteriorada en pacientes con EC también ha mostrado correlación con la extensión de la EC y máximo porcentaje de estenosis del diámetro en una de las coronarias mayores.<sup>9</sup> En uno de nuestros más recientes estudios en una población de India occidental,<sup>10</sup> notamos una mayor frecuencia de DE en sujetos con EC (75% vs. 53.5%,  $p < 0.048$ ). La prevalencia de EC fue 2.61 veces más alta en aquellos con DE detectada por DMF de la arteria braquial. El análisis de las curvas de eficacia diagnóstica demostró que el valor de corte para DMF para detectar la presencia de EC fue de 6%, con una sensibilidad de 0.93 y una especificidad de 0.88 en un estudio realizado por Teragawa H y col.<sup>11</sup> Este ha sido mucho mayor que el valor de corte de 2.5% en nuestro estudio.

La DE se demostró en pacientes con angina inestable.<sup>12</sup> El seguimiento a largo plazo de 28 meses en sujetos con disfunción endotelial grave en ausencia de EC obstructiva se asoció con incremento de eventos cardíacos. La disfunción endotelial coronaria puede tener un papel en la progresión de

la aterosclerosis coronaria.<sup>13</sup> El HDLc sérico se correlaciona con la extensión de la DMF en análisis univariado y multivariado en sujetos con EC.<sup>14</sup>

Se observó que la vitamina C, un antioxidante, revierte la función endotelial presente en sujetos con angina variante, lo que apoya la teoría de que los pacientes con angina variante podrían presentar inactivación sistémica del óxido nítrico debido al estrés oxidativo.<sup>15</sup>

### Conclusión

El estado estructural y el estado funcional de la vasculatura son predictores independientes de eventos coronarios como se demuestra por la medición no invasiva de la función endotelial y de la carga de ateroma carotídea en pacientes con EC. La función endotelial preservada atenúa el riesgo de eventos futuros asociados con una gran placa.<sup>16</sup>

La función endotelial puede ser ahora medida en seres humanos y es una herramienta de estudio muy útil para determinar el efecto de los factores de riesgo y de su tratamiento sobre la función vascular. La función endotelial asumirá en el futuro un papel prominente en la evaluación y tratamiento de pacientes en riesgo de sufrir aterosclerosis coronaria y sus secuelas. Las limitaciones actuales de este procedimiento incluyen la falta de consenso en la definición de la DMF normal y la variabilidad entre diferentes centros en cuanto a la técnica de realización y el análisis de las imágenes.<sup>17</sup> Sin embargo, es probable que estas limitaciones se superen con la mayor experiencia y con los avances en la tecnología y, con más refinamientos, la medición de la DMF de la arteria braquial probablemente se convierta en la técnica clínica de elección para evaluar la enfermedad endotelial.

El autor no manifiesta "conflictos de interés".

Recepción: 20/9/2004 - Aprobación: 4/8/2005

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2005



Más información en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com):  
dirección de correspondencia y *full text*.

9. Neunteufl T, Katzschlager R, Hassan A et al. Endothelial dysfunction is related to the extent and severity of coronary artery disease. *Atherosclerosis* 1997; 129(1):111-118.

10. Jadhav U M, Kadam N N. Noninvasive assessment of endothelial function in prediction of coronary artery disease. *Proceedings & Abstracts of the VIIIth Annual Conference of India College of Cardiology*. Bhubaneswar. India. 6-7, 2001.

11. Teragawa H; Kato M; Kurokawa J; Yamagata T; Matsuura H; Chayama K Usefulness of flow-mediated dilation of the brachial artery and/or the intima-media thickness of the carotid artery in predicting coronary narrowing in patients suspected of having coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2001; 88(10):1147-51.

12. Esper RJ, Vilarino J, Cacharron JL et al. Impaired endothelial function in patients with rapidly stabilized unstable angina: assessment by noninvasive brachial artery ultrasonography. *Clin Cardiol* 1999; 22(11):699-703.

13. Suwaidi J A, Hamasaki S, Higano ST et al. Long term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation* 2000; 101(9):948-954.

14. Zhang X, Zhao SP, Li XP, Gao M, Zhou QC. Endothelium-dependant and independent functions are impaired in patients with coronary heart disease. *Atherosclerosis* 2000; 149(1):19-24.

15. Hamabe A, Takase B, Uehata A et al. Impaired endothelium-dependent vasodilation in the brachial artery in variant angina pectoris and the effect of intravenous administration of Vitamin C. *Am J Cardiol* 2001; 87(10):1154-1159.

16. Chan SY; Mancini GB; Kuramoto L; Schulzer M; Frohlich J; Ignaszewski A. The prognostic importance of endothelial dysfunction and carotid atheroma burden in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42(6):037-43.

17. Faulx MD; Wright AT; Hoit BD Detection of endothelial dysfunction with brachial artery ultrasound scanning. *Am Heart J* 2003; 145(6):943-51.

### Bibliografía

- Raitakari OT, Celermajer DS. Flow-mediated dilation. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 50(5):397-404.
- Celermajer DS. Testing endothelial function using ultrasound. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998; 32(3):29-32.
- Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, Lloyd JK, Deanfield JE. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340:1111-1115.
- Schroeder S, Enderle MD, Ossen R et al. Noninvasive determination of endothelium-mediated vasodilation as a screening test for coronary artery disease: pilot study to assess the predictive value in comparison with angina pectoris, exercise electrocardiography, and myocardial perfusion imaging. *Am Heart J* 1999; 138:731-739.
- Jadhav U M, Kadam N N. Non-Invasive assessment of endothelial dysfunction by brachial artery flow-mediated dilatation in prediction of coronary artery disease in Indian subjects. *Indian Heart Journal* 2003; 55(1):44-48.
- Sorensen KE, Celermajer DS, Spiegelhalter DJ. Non-invasive measurement of endothelium-dependent arterial responses in man: accuracy and reproducibility. *Br Heart J* 1995; 74:247-253.
- Kuvin JT; Patel AR; Sliney KA; Pandian NG; Rand WM; Udelson JE; Karas RH Peripheral vascular endothelial function testing as a noninvasive indicator of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38(7):1843-9.
- Fathi R; Haluska B; Isbel N; Short L; Marwick TH The relative importance of vascular structure and function in predicting cardiovascular events. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43(4):616-23.

## 2- Hipercolesterolemia Familiar en España



**Pedro Mata López**

Columnista Experto de SIIC

**Función que desempeña:** Jefe Asociado Medicina Interna, Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España

**Otro trabajo de su autoría:** Mozas P, Castillo S, Reyes G, Tejedor D, Civeira F, García-Alvarez I, Puzo J, Cenarro A, Alonso R, Mata P, Pocoví M. Apo E genotype is not associated with cardiovascular disease in heterozygous subjects with Familial Hypercholesterolemia, *American Heart Journal* 145:999-1005, 2003.

**Página del autor:** [www.siicsalud.com/dato/dat043/05624000a.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat043/05624000a.htm)



Artículo breve escrito por el autor para la edición en papel. El artículo amplio se publica en [www.siicsalud.com/dato/dat043/05624000.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat043/05624000.htm)

### Abstract

*It is estimated that 80 000 to 100 000 people in Spain suffer from familial hypercholesterolemia (FH). This is associated with early development of cardiovascular disease. In 1997, the Spanish Familial Hypercholesterolemia Foundation was established. It aims to provide social support, promote the early diagnosis of FH by DNA testing, and prevent the development of premature cardiovascular disease. So far, 1 850 FH index cases have been included in the Spanish FH registry. Premature cardiovascular disease was present in 22% of cases (31% in males and 14.3% in females). One hundred and eighty one different mutations in the LDLr gene have been found in the samples from the registry, and 66 are novel mutations. This knowledge has allowed the development of a quick and accurate microarray system for high-throughput analysis of the LDL receptor gene. This genetic test is available in Spain and could be used worldwide in the future. Recently, a prospective cohort study of FH families has begun to determine the long-term evolution of this disorder and the predictive factors responsible for the development of cardiovascular disease in this population.*

### Introducción

La hipercolesterolemia familiar (HF) es un trastorno genético frecuente que afecta a 1 de cada 400 a 500 personas en la población general. Se caracteriza por aumento en las concentraciones plasmáticas de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDLc), presencia de enfermedad cardiovascular prematura –especialmente coronaria– y con frecuencia se acompaña de depósitos lipídicos extravasculares (xantomas tendinosos y arco corneal). Generalmente, la HF se debe a mutaciones en el gen que codifica el receptor de las LDL (rLDL) localizado en el cromosoma 19. Se transmite de forma autosómica dominante con penetrancia completa. Por lo que al menos el 50% de los familiares de primer grado de un sujeto diagnosticado con HF presentarán este trastorno. La importancia del diagnóstico de la HF radica en la elevada frecuencia de enfermedad coronaria prematura. Se estima que sin diagnóstico precoz y sin tratamiento adecuado, 85% de los varones y 50% de las mujeres con HF presentarán un episodio coronario antes de los 65 años, lo que reduce su expectativa de vida en 20 a 30 años respecto de la población general.

No existen criterios clínicos específicos para el diagnóstico de HF, por lo que se emplean criterios arbitrarios. Recientemente, el programa *Make Early Diagnosis to Prevent Early Death*

### Resumen

La hipercolesterolemia familiar (HF) afecta de 80 000 a 100 000 españoles y se asocia con enfermedad cardiovascular prematura. En 1997, se creó la Fundación Hipercolesterolemia Familiar, con los objetivos de realizar diagnóstico precoz a través del diagnóstico genético y de prevenir el desarrollo de la enfermedad cardiovascular prematura. También proporciona información y apoyo a las familias y recientemente ha obtenido la aprobación por el Ministerio de Sanidad español de la reducción en el costo del tratamiento crónico con estatinas. Hasta la fecha, el registro español ha recogido 1 850 casos índices con HF. Un 22% de los casos incluidos presentaban enfermedad cardiovascular prematura (31% en varones y 14.3% en mujeres). Se identificaron 181 mutaciones puntuales diferentes, de las cuales 66 no habían sido descritas previamente. Esto permitió desarrollar una nueva herramienta para el diagnóstico genético más rápido y fiable, que se conoce como “biochip” o “ADN-chip”. Esta prueba genética ya está disponible y se está utilizando en España. En un futuro se puede ampliar a otros países. Finalmente, se comenzó un estudio prospectivo de familias con HF en el que se incluyen familiares afectados y no afectados. El objetivo es estudiar la evolución de la HF a largo plazo y analizar los factores predictivos de enfermedad cardiovascular.

(MedPed), en Holanda, describió un sistema de puntuación clínica para el diagnóstico de HF. Estos criterios incluyen las concentraciones de LDLc, la historia personal y familiar de enfermedad cardiovascular prematura (coronaria, carotídea y periférica), la presencia de arco corneal antes de los 45 años y de xantomas.<sup>1</sup> Mediante este sistema de puntuación se puede encontrar una mutación en el gen del rLDL en 85% de los casos con diagnóstico clínico de certeza (puntuación  $\geq 8$  puntos).

### Organización de pacientes

Se estima que en España existen de 80 000 a 100 000 personas con HF. Dada la magnitud del problema, en diciembre de 1997 se estableció la Fundación de Hipercolesterolemia Familiar, con el objetivo principal de hacer un diagnóstico precoz de la HF, y de prevenir la enfermedad cardiovascular prematura.

La Fundación está formada por pacientes y profesionales sanitarios. Cuenta con el apoyo de instituciones públicas y privadas y proporciona información y apoyo a las familias con HF mediante una página web ([www.colesterolfamilia.com](http://www.colesterolfamilia.com)), una línea telefónica y boletines informativos.

Un logro importante de la Fundación ha sido la aportación reducida al tratamiento crónico con estatinas para estas personas. Esto significa un ahorro considerable en el costo del tratamiento, ya que pasa a costar un máximo de 3 euros mensuales. Esto significa que un mayor número de personas con HF podrán tratarse adecuadamente y, por tanto, con mejor adhesión al tratamiento.

### Registro de hipercolesterolemia familiar

La Fundación creó en 1999 un registro de HF en España, inicialmente para casos índice (uno por familia) con la finalidad de identificar las mutaciones en el gen del receptor LDL y en el gen de la apo B100. Posteriormente, se extendió a familiares

**Participaron en la investigación:** Dr. Rodrigo Alonso, en nombre del Grupo Español de Hipercolesterolemia Familiar, Unidad de Lípidos, Departamento de Medicina Interna, Fundación Jiménez Díaz; Dr. Sergio Castillo, en nombre del Grupo Español de Hipercolesterolemia Familiar, Fundación Hipercolesterolemia Familiar, Madrid, España

**Patrocinio:** Este trabajo cuenta con ayuda de la Fundación Hipercolesterolemia Familiar, Fondo de Investigación Sanitaria (FIS G03/181) y Ministerio de Ciencia y Tecnología (SAF 2001).

**Tabla 1.** Criterios diagnósticos de hipercolesterolemia familiar heterocigota (Programa Internacional de la OMS, MedPed).

Historia familiar Puntuación	En caso afirmativo
I.- Familiar de primer grado con enfermedad coronaria y/o vascular precoz	1
II.- Familiar de primer grado con LDLc $\geq$ 210 mg/dl y/o	1
III.- Familiar de primer grado con xantomas y/o arco corneal	2
IV.- Niño menor de 18 años con LDLc $\geq$ 150 mg/dl	2
<b>Historia personal</b>	
I.- Antecedentes de enfermedad coronaria precoz	2
II.- Antecedentes de enfermedad vascular periférica o cerebral precoz (precoz $\leq$ 55 años en varones y $<$ 60 años en mujeres)	1
<b>Examen físico</b>	
I.- Xantomas tendinosos	6
II.- Arco corneal antes de los 45 años	4
<b>Análisis en ayunas, con triglicéridos <math>&lt;</math> 200 mg/dl</b>	
I.- LDLc $\geq$ 330 mg/dl	8
II.- LDLc 250 - 329 mg/dl	5
III.- LDLc 190 - 249 mg/dl	3
IV.- LDLc 155 - 189 mg/dl	1
<b>Mutación funcional en el gen rLDL</b>	8
<b>TOTAL DE PUNTOS</b>	
<b>Diagnóstico clínico de hipercolesterolemia familiar</b>	
Cierto: $\geq$ 8 puntos	Probable: 6 - 7 puntos

Sólo la respuesta *afirmativa* puntúa para el diagnóstico clínico. Familiar de primer grado: padre, madre, hermanos(as), hijos(as). Enfermedad coronaria (infarto de miocardio, angina de pecho, angioplastia, revascularización coronaria) o vascular (claudicación intermitente; enfermedad carotídea sintomática, ictus, crisis isquémica transitoria; aneurisma de aorta abdominal, estudio de imagen vascular positivo, angioplastia vascular, cirugía de revascularización) precoz: es cuando ocurre antes de los 55 años en varones y antes de los 65 años en mujeres. La presencia de xantomas tendinosos *no incluye* los xantelasma palpebrales. La concentración de colesterol LDL para el cálculo de la puntuación es *sin tratamiento farmacológico*. Modificado de Defesche J. Familiar Hypercholesterolemia. In Lipids and Vascular Disease 2000.

de los casos ya diagnosticados genéticamente. En este registro participaron 80 Unidades de Lípidos de España, recolectando los datos clínicos y muestras de sangre para la obtención de ADN, con un protocolo de diagnóstico clínico de sospecha, basado en el sistema de puntuación holandés (MedPed) adaptado a España (tabla 1). Hasta la fecha, se incluyeron 1 850 casos índice y más de 500 familiares. Con estos datos se describieron las características clínicas de esta población,<sup>2</sup> que son similares a las de otras poblaciones.<sup>3</sup>

La importancia del diagnóstico precoz de la HF radica en la elevada frecuencia de enfermedad coronaria en edades tempranas de la vida. En el Registro Español, el 22% de los casos incluidos tenían evidencia de enfermedad cardiovascular prematura (ECVP), especialmente coronaria (83%), seguida de enfermedad carotídea sintomática y enfermedad vascular periférica (17%). La ECVP fue más frecuente en varones que en mujeres (31% vs. 14.3%, respectivamente;  $p < 0.001$ ). En la década del '50, el 55% de los varones y el 22% de las mujeres tenían enfermedad cardiovascular prematura (figura 1). Por otra parte, el 50% de los casos con enfermedad cardiovascular habían presentado un segundo episodio coronario antes de su inclusión en el registro.

#### Análisis genético

A nivel mundial se han descrito más de 800 mutaciones diferentes en el gen del rLDL causantes de HF.<sup>4</sup> Uno de los objetivos de la Fundación ha sido conocer las mutaciones más frecuentes que causan HF en España. Hasta la fecha se analizaron más de 1 100 muestras del registro, encontrándose una mutación en el gen del rLDL en 757 casos. Se describieron 181 mutaciones puntuales diferentes, de las cuales 66 son autóctonas (no descritas previamente en otras poblaciones). Se encontraron mutaciones en todos los exones del gen,

excepto en el 18, y la mayoría corresponde a cambios de aminoácidos. España comparte numerosas mutaciones con los países de Europa y del norte de África. Así, 40 de las mutaciones descritas en España se encontraron también en Holanda, 16 en Alemania, 15 en Francia, 14 en Italia y Reino Unido, y 8 en el Norte de África, etc. Por lo tanto, es de suponer que compartiremos muchas mutaciones con Iberoamérica. Hasta el momento, se analizaron algunos casos procedentes de Chile, y las tres mutaciones encontradas en 6 pacientes son muy frecuentes en España.

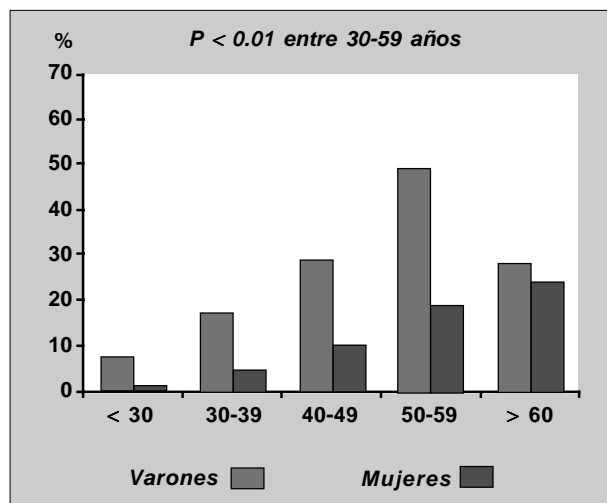
La mutaciones se distribuyen por todo el territorio español; sin embargo, algunas son más específicas de algunas regiones. Además, se encontraron 17 casos de mutaciones en el gen de la Apo B que causa el defecto familiar de Apo B100, localizadas preferentemente en Galicia.<sup>5</sup> La mutación en el gen que codifica la apolipoproteína B100 es frecuente en el centro de Europa, su prevalencia en esta zona es similar a la de la mutación en el receptor LDL. Es muy rara entre las personas de origen no europeo y también es rara en el norte y sur de Europa. En nuestro estudio se identificaron 17 casos, lo que representa 1.4 % de los casos con sospecha clínica de HF. Sin embargo, 14 de los 17 casos procedían de Galicia, lo que representa cerca de 15% de los casos con diagnóstico clínico de HF en la población gallega.

#### Desarrollo de una herramienta para el diagnóstico genético

Como se mencionó anteriormente, no existen criterios clínicos con valor predictivo absoluto para el diagnóstico de la HF. La caracterización de las bases moleculares de la HF ha hecho posible el diagnóstico mediante el análisis del ADN en una gran mayoría de los casos. La demostración de un defecto funcional en el gen del receptor LDL constituye de hecho la confirmación definitiva del diagnóstico.<sup>6</sup> Aunque el diagnóstico seguro de HF es posible por medio de métodos moleculares, actualmente su uso está limitado debido a la heterogeneidad en las mutaciones del gen del receptor LDL en la mayoría de las poblaciones. Por tanto, se recomienda el diagnóstico genético en las siguientes situaciones:

- cuando sólo unas pocas mutaciones son responsables de la mayoría de los casos de HF en una población;
- cuando se conoce la mayor parte de las mutaciones causales en la población y se dispone de métodos de diagnóstico genético rápidos y fiables.

Dado el amplio espectro de mutaciones encontradas en España, se diseñó un *microarray* o "biochip" que incluye todas las mutaciones puntuales descritas hasta el momento en



**Figura 1.** Enfermedad cardiovascular en la hipercolesterolemia familiar en España. Reproducida de Med Clin (Barc) 2002; 118(13):487-92, con autorización de Ediciones Doyma S. L.

España y la mutación en el gen de la apoB.

El principio en el que se basa es la capacidad que tiene el ADN para reconocer su secuencia complementaria. Básicamente, es una superficie de vidrio modificada químicamente en la que está depositado un gran número de secuencias génicas complementarias a cada una de las mutaciones. Sobre esta superficie, se coloca la muestra del paciente marcada con una molécula fluorescente. La posterior iluminación con láser permitirá identificar a cuál de las sondas se ha unido con más intensidad la muestra problema. Este método de detección genética permite incorporar las nuevas mutaciones que se vayan encontrando en España. En el futuro se podrá utilizar a nivel internacional.

El "biochip" diseñado es capaz de identificar las 181 mutaciones, 9 polimorfismos en el gen del rLDL descritos en la población de hipercolesterolemia familiar en España, y la mutación R3500Q, en el gen de la apolipoproteína B. Se realizó una validación con un gran número de muestras de pacientes con mutaciones conocidas, la especificidad y la sensibilidad son cercanas al 100%. Debido a que el procedimiento puede ser automatizado desde la extracción del ADN hasta el análisis de los datos, se puede reducir considerablemente el tiempo del diagnóstico a menos de dos semanas, en comparación con la secuenciación, que puede tardar varios meses. Este "biochip" ya está disponible y se está utilizando en algunos hospitales españoles para el diagnóstico genético de la HF.

#### Recomendaciones internacionales para el diagnóstico y tratamiento de la HF

Está demostrado que la reducción del LDLc en personas con hipercolesterolemia y elevado riesgo cardiovascular reduce la morbimortalidad cardiovascular. A pesar de la importancia de la reducción del LDLc en el manejo de los pacientes con hipercolesterolemia familiar, las recomendaciones internacionales para el tratamiento de la hipercolesterolemia en la población general no pueden ser aplicadas en la HF por varias razones. En primer lugar, la valoración del riesgo global en la población general no es aplicable a los individuos con una concentración de colesterol total superior a 300 mg/dl, que es lo más frecuente en la mayoría de las personas con HF. Por otra parte, la evolución en el tiempo de la enfermedad coronaria en la HF tiene un patrón diferente, su aparición es más temprana, por lo que se requiere estrategias diferentes y criterios específicos para el inicio y la intensidad de tratamiento.

Debido a la ausencia de recomendaciones internacionales se elaboraron guías que tratan los principales aspectos al que se enfrentan los médicos en el manejo de la hipercolesterolemia familiar. Estas recomendaciones han sido promovidas desde España junto con un grupo de trabajo internacional.<sup>7</sup> Se revisa la evidencia científica en el manejo clínico de la HF, con especial énfasis en el uso de criterios clínicos para identificar la HF en niños y adultos y las recomendaciones para el diagnóstico genético. También se analizan los procedimientos para la detección de aterosclerosis subclínica en este grupo de personas de alto riesgo, la estratificación del riesgo cardiovascular, el objetivo en la concentración de LDLc, los fármacos disponibles para la reducción del LDLc, cuándo iniciar el tratamiento farmacológico y las indicaciones de la LDL-aféresis.

Para prevenir la enfermedad cardiovascular en la HF, el objetivo en LDLc en la mayoría de los pacientes con HF adultos es inferior a 130 mg/dl. Para conseguir este objetivo, se necesitan reducciones medias en LDLc superiores al 50%. Hasta ahora, este objetivo era difícil de alcanzar en la mayoría de los pacientes debido a la eficacia limitada de los fármacos hipolipemiantes. Actualmente, la disponibilidad de una nueva estatina (rosuvastatina) en monoterapia y de ezetimibe en coadministración con estatinas, permite conseguir reducciones en LDLc superiores al 60%. La utilización de estas guías puede ayudar a prevenir la elevada morbimortalidad cardiovascular en la HF.

#### Apoyo social

Uno de los problemas más importantes en las personas con HF es el costo del tratamiento crónico con fármacos

hipolipemiantes. En España estas personas pagaban 40% del costo total de los fármacos, lo que suponía aproximadamente unos 30 euros mensuales. La creación de la Fundación de Hipercolesterolemia Familiar en España en 1998, formada por pacientes y profesionales sanitarios, logró que el Parlamento español aprobara recientemente una ley que permite la introducción de una reducción en el costo del tratamiento crónico. Ahora, los pacientes con HF pagan sólo de 2 a 3 euros mensualmente por el tratamiento con estatinas. Este logro permitirá mejor adhesión al tratamiento y, lo que es más importante, prevenir adecuadamente la aparición de enfermedad cardiovascular.

#### Estudio de seguimiento de familias con HF

En 2003 comenzó el Estudio de Seguimiento de Familias con HF. A partir de los casos índices diagnosticados genéticamente en el registro español se procedió a contactar con sus familiares afectados y no afectados, y se los invitó a participar en este estudio. Se hace una historia clínica completa, especialmente enfocada en los factores de riesgo y en la presencia de enfermedad cardiovascular. Además, se hace una encuesta dietética y de actividad física, junto con un cuestionario de calidad de vida. Tanto a los sujetos afectados como no afectados se les extrae una muestra de sangre para análisis genético y se almacenan numerosas alícuotas para el estudio futuro de otros marcadores bioquímicos e inflamatorios que puedan modular el riesgo cardiovascular.

Hasta la fecha, 32 centros del Sistema Nacional de Salud comenzaron a incluir familias en este estudio de seguimiento. Se incorporaron 501 sujetos correspondientes a 126 familias distintas, es decir unos 4 familiares por cada persona ya diagnosticada genéticamente. Las visitas se realizarán cada 3 años y el objetivo es estudiar la evolución de la HF a largo plazo y analizar los factores predictivos más importantes de enfermedad cardiovascular.

Los autores no manifiestan "conflictos de interés".

Recepción: 24/9/2004 - Aprobación: 7/7/2005

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2005



Más información en [www.siic.salud.com](http://www.siic.salud.com):  
dirección de correspondencia.

#### Bibliografía

- Defesche J. Familiar Hypercholesterolemia. In: Betteridge J, ed. Lipid and Vascular Disease. London: Martin Dunitz; 2000:6:65-76.
- Alonso R, Castillo S, Civeira F et al. Hipercolesterolemia Familiar Heterocigota en España. Estudio descriptivo de 819 casos no relacionados. Med Clin 2002;118:487-492.
- Hill JS, Hayden MR, Frohlich J, Pritchard PH. Genetic and environmental factors affecting the incidence of coronary artery disease in heterozygous familial hypercholesterolemia. Arterioscler Thromb 1991;11:290-297.
- Villegier L, Abifadel M, Allard D, Rabes JP, Thiart R, Kotze MJ, Beroud C, Junien C, Boileau C, Varret M. The UMD-LDLR database: additions to the software and 490 new entries to the database. Hum Mutat 2002; 20:81-7.
- Castillo S, Tejedor D, Mozas P et al. The Apolipoprotein BR3500Q gene mutation in Spanish subjects with a clinical diagnosis of familial hypercholesterolemia. Atherosclerosis 2002;165:127-135.
- World Health Organization. Human Genetic Program. Familial Hypercholesterolemia, a Global Perspective. WHO/HGN/FH/CONS/99.2. Geneva: World Health Organization; 1999.
- International panel on management of familial hypercholesterolemia. Guidelines for the diagnosis and management of heterozygous familial hypercholesterolemia. Atherosclerosis 2004;173:55-68.