

## **El método clínico en el diagnóstico de la hipercolesterolemia familiar como medio para suplir grandes recursos económicos**

### **The clinical method in the diagnosis of familial hypercholesterolemia as a means to supply large economic resources**

---

*Recientemente nuestro país ha sido invitado a pertenecer a la Red Iberoamericana de Hipercolesterolemia Familiar, lo que constituye un reconocimiento al esfuerzo realizado por múltiples instituciones y personalidades que han dedicado parte de su vida a la atención médica, la investigación y la preparación del personal en este tema de gran importancia en la práctica médica.*

*La hipercolesterolemia familiar (HF) es una enfermedad de etiología genética donde existe una alteración en el gen que codifica los receptores de LDL (Low Density Lipoprotein). Cualquier mutación genética que ocurra en este gen, ya se han descrito más de mil hasta el momento, tiene como resultado la expresión clínica por alteraciones cualitativas o cuantitativas del receptor de LDL (LDLr). Esto trae consigo disímiles problemas en la unión de las LDLc al receptor, en la síntesis, en el aclaramiento o en el reciclaje del receptor al nivel hepático y, como consecuencia, niveles exagerados de LDLc. Esto resulta un elemento importante, aunque no único, en la patogenia de la aterosclerosis, situación clínica distintiva de esta enfermedad, ya que se presenta de manera precoz.*

*Pueden existir otras alteraciones genéticas como las descritas en el gen que codifica la Apo B (apoproteína B) o alteración en el gen que codifica la Proprotein Convertase Subtilisin/kexin type 9 (PCSK9); en este último caso, la alteración genética aumenta la actividad de la PCSK9 y al unirse a mayor número de receptores de LDL dificulta el aclaramiento de dicho receptor. A esta variante genética se le denomina HF3.*

Además de este elemento genético etiológico bien conocido desde la década de los 80 del siglo pasado, la interacción con el medio es importante para la expresión clínica de la enfermedad. Por lo tanto se prefiere llamar a este tipo de trastorno lipídico "dislipidemia primaria con un importante componente genético"; así no se etiqueta simplemente como "dislipidemias genéticas" sin olvidarse de los factores que propician o potencian la expresión clínica de la enfermedad.

La HF es de transmisión autosómica dominante y con penetrancia variable. Existen dos formas clínicas: la HF homocigótica y la heterocigótica. La primera, rara vez el internista la diagnostica, por dos razones fundamentales:

1. Prevalencia de 1 en 1 000 000 de habitantes.
2. Se expresa desde la primera infancia y tiene muerte precoz por eventos cardiovasculares.

Y la segunda forma clínica, la HF heterocigótica, es la variante que puede diagnosticar el internista por tener una prevalencia de 1 por cada 300 o 500 habitantes. Esta es la causa más frecuente de enfermedades cardiovasculares y muerte precoz antes de los 55 años en el hombre y de los 65 en la mujer.

Desde el punto de vista clínico, generalmente, por la penetrancia variable y por la influencia que determina el medio, en este caso los estilos de vida, muchos pacientes llegan a los eventos que expresan la gran crisis aterosclerótica (cardiopatía isquémica en cualquiera de sus formas clínicas de presentación, enfermedad cerebrovascular y enfermedades arteriales periféricas, entre otras) sin tener conocimiento de padecer una alteración genética en el metabolismo lipídico y de que otros miembros de la familia también se encuentran en riesgo.

De ahí la importancia de tomar conciencia y tener una visión de la prevención para tomar medidas, ya sea de forma individual ante un enfermo al que se le sospeche la HF y/o al nivel macrosocial, para que los decisores de las políticas de salud planifiquen estrategias que impacten, en última instancia, en las consecuencias de este problema de salud. No solo se debería destinar abundantes recursos para tratarlas sino para prevenirlas, haciendo por ejemplo pesquisas activas de la HF, creando registros de enfermos que pudieran ser al nivel de consultorios, municipios e incluso al nivel nacional.

En Cuba, en el año 1995 se hizo un acercamiento al problema relacionado con la determinación de los tipos de mutaciones del gen del LDLr, mediante el estudio de 3 familias en las que clínicamente se sospechaba la enfermedad. Estas eran descendientes de españoles y como resultado se identificaron 3 tipos de mutaciones del gen del LDLr. Como aspecto distintivo, en este intento se identificó una mutación novel, que es autóctona de nuestro país. Este estudio se socializó en la comunidad científica interesada y fue publicado en la Revista. *Hum Genet. Recurrent and novel LDL receptor gene mutations causing heterozygous familial hypercholesterolemia in la Habana. Sep. 96(3): 319-22.*

En la actualidad, con el avance de las técnicas diagnósticas en el campo de la Genética, es un elemento importante para el diagnóstico positivo de la HF el test genético. Pero, de igual manera, no dejan de ser significativos la historia familiar del paciente, los antecedentes personales, el examen clínico donde hay dos estigmas de la enfermedad que hay que buscar, como son: el arco lipoideo corneal (que no es patognomónico, pero tiene un gran valor antes de los 45 años de edad) y la presencia de xantomias, además del rango de las variables lipídicas donde la LDLc es crucial.

*Existen grupos internacionales de países desarrollados que han realizado y validado sus criterios diagnósticos de HF. A partir de ellos, clasifican a los enfermos según el puntaje: en posibles, probables y positivos de padecer HF; después seleccionan a los candidatos a realizarle el test genético. Por ello se recomienda seguir estos criterios para reforzar el método clínico y así, aunque por las limitaciones económicas, no se cuente en nuestro país con los recursos necesarios para identificar cuáles son las mutaciones presentes en la población cubana, poder en un futuro, estandarizar nuestros propios test genéticos; con estos criterios se puede ir identificando a las familias afectadas e ir realizando la prevención primaria con tratamiento encaminado a cambios del estilo de vida, brindar consejo genético y aplicar el tratamiento farmacológico que se basa fundamentalmente en los inhibidores de la enzima HMG CoA reductasa, "las estatinas", medicamentos del que sí se dispone en nuestro país.*

*Se sabe que existen otros fármacos que potencian las estatinas o sus usos en monoterapia son factibles, como son: los inhibidores de la proteína Niecman Pick I en los enterocitos, estos bloquean la absorción intestinal del colesterol exógeno y del colesterol que se elimina en la bilis. En ese grupo farmacológico se encuentra el "Ezetimibe". Otro grupo que en la actualidad es altamente recomendado en la HF son los inhibidores de la PCSK9. Se han evaluado otras opciones terapéuticas como la aféresis de LDL e incluso el trasplante hepático con diferentes niveles de evidencia. Otros fármacos se encuentran en diferentes etapas de ensayos clínicos*

*De manera que, generalizando el uso del método clínico, con los criterios que se seleccionen, principalmente los criterios de MEDPED, de la Organización Mundial de la Salud, es posible, de forma intersectorial, confeccionar un registro nacional de HF. La aplicación de las tecnologías informáticas y la gran fortaleza que tiene nuestro Sistema de Salud en la atención primaria, lograrían este propósito y daría incalculables resultados en la salud de nuestro pueblo, lo cual tendría un impacto positivo en la economía del país.*

*Desde la fundación del Hospital "Hermanos Ameijeiras" se cuenta con la Consulta de Dislipidemias Primarias de la cual surgió el Protocolo de Atención de las Dislipidemias Genéticas cuyos objetivos fundamentales son: la atención médica y la investigación de la HF. Así, nuestros propósitos son avanzar en la pesquisa a partir del "caso índice", el tamizaje "en cascada" y en el diagnóstico genético. Entonces, a través de este Editorial los invitamos a seguir profundizando en el tema de la HF y les ofrecemos, en este número de la Revista Cubana de Medicina, el trabajo: Caracterización de pacientes con HF, resultado de un estudio realizado por nuestro grupo en la Consulta de Lípidos este Hospital.*

Dr. Alfredo Herrera González  
Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras"  
[aaerrez@infomed.sld.cu](mailto:aaerrez@infomed.sld.cu)