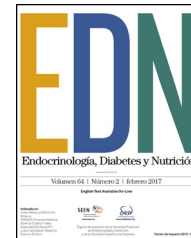




Endocrinología, Diabetes y Nutrición

www.elsevier.es/endo



ORIGINAL

Frecuencia, aspectos clínicos y moleculares de la hipercolesterolemia familiar en una unidad de endocrinología de Ciudad Bolívar, Venezuela

Marcos M. Lima-Martínez^{a,b,*}, Mariela Paoli^c, Alejandra Vázquez-Cárdenas^d,
María Teresa Magaña-Torres^e, Ornella Guevara^f, María Carolina Muñoz^{a,b},
Alberto Parrilla-Alvarez^g, Yuliangelys Márquez^g, Ana Medeiros^{h,i} y Mafalda Bourbon^{h,i}

^a Unidad de Endocrinología, Diabetes, Metabolismo y Nutrición, Anexo del Centro Médico Orinoco, Ciudad Bolívar, Venezuela

^b Departamento de Ciencias Fisiológicas, Escuela de Ciencias de la Salud, Universidad de Oriente, Núcleo Bolívar, Ciudad Bolívar, Venezuela

^c Unidad de Endocrinología, Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes, Mérida, Venezuela

^d Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Guadalajara, Guadalajara, México

^e División de Genética, Centro de Investigación Biomédica de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, Jalisco, México

^f Departamento de Medicina, Hospital Universitario Ruiz y Páez, Ciudad Bolívar, Venezuela

^g Centro de Investigaciones Genéticas y Biomédicas, Escuela de Ciencias de la Salud, Universidad de Oriente, Núcleo Bolívar, Ciudad Bolívar, Venezuela

^h Unidade I&D, Grupo de Investigação Cardiovascular, Departamento de Promoção da Saúde e Doenças Não Transmissíveis, Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, Lisboa, Portugal

ⁱ Faculty of Sciences, University of Lisboa, BioISI-Biosystems & Integrative Sciences Institute, Campo Grande, Lisboa, Portugal

Recibido el 24 de marzo de 2017; aceptado el 29 de mayo de 2017

PALABRAS CLAVE

Hipercolesterolemia familiar;
Endocrinología;
Colesterol;
Xantomas;
Venezuela

Resumen

Objetivo: Describir la frecuencia, los aspectos clínicos, bioquímicos y moleculares de la hipercolesterolemia familiar (HF) en sujetos que acuden a una unidad de endocrinología.

Métodos: Estudio observacional, descriptivo en el que se evaluaron 3.140 sujetos que fueron atendidos en la Unidad de Endocrinología del Centro Médico Orinoco en Ciudad Bolívar, Venezuela, desde el 7 de enero del 2013 al 9 de diciembre del 2016. Los casos índice fueron seleccionados de acuerdo con los criterios de la Red de Clínicas de Lípidos de Holanda. Se midieron lípidos plasmáticos. El análisis molecular se realizó por medio de secuenciación de ADN de los genes *LDLR* y *APOB*.

Resultados: De los 3.140 sujetos evaluados, 10 (0,32%) tuvieron características clínicas y bioquímicas compatibles con HF. Todos, excepto uno, eran de sexo femenino. Tres pacientes tuvieron antecedente familiar en primer grado de enfermedad coronaria prematura y ninguno antecedente personal de esta patología. Tres pacientes tuvieron obesidad, 3 hipertensión arterial y

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: marcoslimamedical@hotmail.com (M.M. Lima-Martínez).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.endinu.2017.05.007>

2530-0164/© 2017 SEEN. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

ninguno tuvo diabetes. Tres pacientes presentaban xantomas tendinosos y solo uno arco corneal. Los valores de c-LDL oscilaron entre 191 y 486 mg/dl. Solo 2 recibían tratamiento con estatinas. En 4 pacientes se identificó la causa genética de la HF: 3 de ellos por mutaciones en el gen *LDLR* y uno por mutación en el exón 26 del gen *APOB*.

Conclusión: Aproximadamente una de cada 300 personas que acuden a consulta en esta unidad de endocrinología presentan HF. Las mutaciones en el gen *LDLR* son las principales causantes de HF en este grupo de pacientes.

© 2017 SEEN. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Familial hypercholesterolemia;
Endocrinology;
Cholesterol;
Xanthomas;
Venezuela

Frequency and clinical and molecular aspects of familial hypercholesterolemia in an endocrinology unit in Ciudad Bolívar, Venezuela

Abstract

Objective: To assess the frequency and the clinical, biochemical, and molecular aspects of familial hypercholesterolemia (FH) in subjects attending an endocrinology unit.

Methods: An observational, descriptive study evaluating 3,140 subjects attending the endocrinology unit of Centro Médico Orinoco in Ciudad Bolívar, Venezuela, from 7 January 2013 to 9 December 2016. The index cases were selected using the Dutch Lipid Clinic Network criteria. Plasma lipid levels were measured, and a molecular analysis was performed by DNA sequencing of the *LDLR* and *APOB* genes.

Results: Ten (0.32%) of the 3,140 study patients had clinical and biochemical characteristics consistent with FH. All but one were female. Three had first-degree relatives with prior premature coronary artery; and none had a personal history of this condition. Three patients were obese; three had high blood pressure; and no one suffered from diabetes. Three patients had a history of tendon xanthomas, and one of corneal arcus. LDL-C levels ranged from 191 to 486 mg/dL. Two patients were on statin therapy. The genetic causes of FH were identified in four patients, and were *LDLR* gene mutations in three of them and an *APOB* gene mutation in exon 26 in the other.

Conclusion: Approximately, one out of every 300 people attending this endocrinology unit in those four years had FH, and *LDLR* gene mutations were the most prevalent cause.

© 2017 SEEN. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La hipercolesterolemia familiar (HF) (OMIM 143890) es el trastorno monogénico más frecuentemente asociado con enfermedad coronaria prematura, debido a elevadas concentraciones de colesterol transportado por lipoproteínas de baja densidad (c-LDL)¹. Se transmite de forma autosómica dominante y se produce principalmente por mutaciones en el gen del receptor de c-LDL (*LDLR*), y menos frecuentemente por mutaciones en los genes de la apolipoproteína B (*APOB*) y de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (*PCSK9*)^{2,3}.

La prevalencia de HF heterocigota es de aproximadamente una de cada 300-500 personas en la población general⁴. Por su parte, la HF homocigota afecta a un caso por 1.000.000 de personas, aunque es mayor en determinadas regiones o países, presumiblemente debido a una elevada tasa de endogamia⁵.

Los sujetos con HF heterocigota tienen de 3 a 4 veces mayor riesgo de presentar enfermedad arterial coronaria y tienden a desarrollarla, en promedio, una década antes que la población general^{3,6}. Por tanto, la identificación temprana de sujetos con HF resulta fundamental debido a que el

tratamiento precoz puede reducir el riesgo de aterosclerosis prematura⁷; sin embargo, la mayoría de los pacientes no se encuentran diagnosticados ni tratados⁸.

En Latinoamérica se desconoce la prevalencia de HF y particularmente en Venezuela no existen estudios previos que hayan evaluado la frecuencia de esta enfermedad ni las características clínicas de los sujetos afectados⁹. Hasta donde tenemos conocimiento, solo un estudio realizado en Maracaibo, Estado Zulia, evaluó en 65 sujetos con hipercolesterolemia, sin diagnóstico clínico de HF, la presencia de mutaciones en el exón 4 del gen *LDLR*, evidenciando mutaciones en 5 pacientes¹⁰. A pesar de ello, en el país existe desconocimiento de la enfermedad por parte de la comunidad médica en general, lo cual, aunado a la falta de políticas públicas que permitan un adecuado registro nacional de pacientes con HF y la ausencia de centros de referencia especializados en lípidos, limita el diagnóstico y tratamiento oportuno de la enfermedad. Por tanto, el objetivo de este estudio es describir la frecuencia, los aspectos clínicos y bioquímicos de la HF en sujetos que acuden a una unidad de endocrinología en Ciudad Bolívar, Venezuela, así como caracterizar las mutaciones capaces de producir HF en este grupo de pacientes.

Metodología

Diseño del estudio y sujetos

Con base en el objetivo propuesto, se diseñó un estudio observacional y descriptivo, en el cual se evaluaron un total de 3.140 sujetos que fueron atendidos en la Unidad de Endocrinología, Diabetes, Metabolismo y Nutrición del Centro Médico Orinoco en Ciudad Bolívar, Venezuela, desde el 7 de enero del 2013 al 9 de diciembre del 2016. Los casos índice con sospecha clínica y bioquímica de HF fueron seleccionados de acuerdo con los criterios de la Red de Clínicas de Lípidos de Holanda (RCLH) (tabla 1)¹¹. El diagnóstico es de certeza cuando la puntuación es > 8 puntos y de probabilidad cuando la puntuación es de 6 a 8 puntos^{11,12}. El diagnóstico clínico de HF incluyó a ambos grupos debido a que es posible detectar mutaciones causantes de HF en un número significativo de sujetos con diagnóstico de probabilidad. En el análisis molecular se incluyeron pacientes que obtuvieron una puntuación ≥ 6 puntos, como recomiendan la Sociedad Europea de Aterosclerosis⁸ y el consenso para el diagnóstico y tratamiento de la HF en España¹².

Además, se excluyeron del estudio las mujeres embarazadas, sujetos con historia de abuso de alcohol, pacientes infectados con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) en tratamiento antirretroviral, sujetos con colestasis o insuficiencia hepática, insuficiencia renal crónica, endocrinopatías como hipotiroidismo no tratado y síndrome de Cushing, pacientes con diagnósticos de otras hiperlipidemias primarias, sujetos con concentraciones de triglicéridos ≥ 400 mg/dl, así como aquellos tratados con andrógenos, ciclosporina, amiodarona, ácido retinoico y esteroides. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la institución y siguiendo los lineamientos propuestos por la Declaración

de Helsinki todos los sujetos dieron su consentimiento por escrito para participar en el mismo.

Variables antropométricas y clínicas

El peso y la talla se obtuvieron con los sujetos en ayunas y vistiendo solo su ropa interior. El índice de masa corporal (IMC) se calculó como el peso dividido entre la talla al cuadrado. Se consideró obesidad cuando el IMC fue ≥ 30 kg/m²¹³. En los sujetos con sospecha de HF se evaluaron los tendones, principalmente el tendón de Aquiles y los tendones extensores de las manos a fin de identificar la presencia o no de xantomas, y se observó la periferia del iris a fin de valorar la existencia de arco corneal.

Variables bioquímicas

Para la determinación de los lípidos se tomó una muestra de sangre de la vena antecubital en ayuno no menor de 8 h. Las cuantificaciones de colesterol total, triglicéridos y colesterol transportado por lipoproteínas de alta densidad (c-HDL) se hicieron por métodos enzimáticos con un autoanalizador Hitachi 911[®] y reactivos de la casa comercial Cienvar. El c-LDL se estimó a través de la ecuación de Friedewald, donde c-LDL = colesterol total - [c-HDL + (triglicéridos/5)].

Análisis genético

Para el análisis, se extrajo ADN de muestras de sangre periférica usando el kit de purificación de ADN genómico Wizard[®] (Promega, EE. UU.). El diagnóstico genético de HF se realizó en 2 fases: la fase 1 incluyó el estudio de las mutaciones más frecuentes en el gen *APOB* (fragmentos de los exones 26 y

Tabla 1 Criterios de la Red de Clínicas de Lípidos de Holanda para el diagnóstico de hipercolesterolemia familiar

Característica	Puntuación
<i>Historia familiar</i>	
Familiar de primer grado con enfermedad coronaria prematura (hombres < 55 años y mujeres < 60 años) y/o familiar de primer grado con niveles de c-LDL > 210 mg/dl	1
Familiar de primer grado con xantomas tendinosos y/o arco corneal < 45 años y/o familiar < 18 años con c-LDL ≥ 150 mg/dl	2
<i>Antecedentes personales</i>	
Paciente con enfermedad coronaria prematura (hombres < 55 años y mujeres < 60 años)	2
Paciente con enfermedad cerebrovascular o arterial periférica prematura (hombres < 55 años y mujeres < 60 años)	1
<i>Examen físico</i>	
Xantomas tendinosos	6
Arco corneal < 45 años	4
<i>Análisis de laboratorio</i>	
c-LDL ≥ 330 mg/dl	8
c-LDL 250-329 mg/dl	5
c-LDL 190-249 mg/dl	3
c-LDL 155-189 mg/dl	1
<i>Análisis genético</i>	
Mutación funcional en los genes <i>LDLR</i> , <i>APOB</i> o <i>PCSK9</i>	8

APOB: gen de la apolipoproteína B; cLDL: colesterol transportado por lipoproteínas de baja densidad; *LDLR*: gen del receptor de c-LDL; *PCSK9*: gen de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9.

Fuente: tomado de Haralambos et al.¹¹ y Mata et al.¹².

Tabla 2 Datos clínicos de los pacientes con hipercolesterolemia familiar

Casos	Edad (años)	Sexo	Enfermedad coronaria familiar	Obesidad	Hipertensión arterial	Xantomas tendinosos	Arco corneal	Puntaje RCLH
1	18	Femenino	No	No	No	No	No	7
2	56	Femenino	No	No	No	Sí	No	11
3	32	Femenino	No	No	No	No	No	9
4	49	Femenino	Sí	No	No	Sí	No	9
5	53	Femenino	No	Sí	Sí	No	No	6
6	12	Femenino	No	No	No	Sí	No	9
7	57	Masculino	Sí	No	Sí	No	No	6
8	56	Femenino	No	Sí	No	No	No	6
9	53	Femenino	No	No	Sí	No	No	6
10	38	Femenino	Sí	Sí	No	No	Sí	10

RCLH: Red de Clínicas de Lípidos de Holanda.

Tabla 3 Perfil de lípidos y mutaciones en los genes *LDLR* y *APOB* en pacientes con hipercolesterolemia familiar

Casos	TG (mg/dl)	CT (mg/dl)	c-HDL (mg/dl)	c-LDL (mg/dl)	Gen	Exón	Mutación
1	73	322	57	251	<i>LDLR</i>	14	c.1999T>C (p.Cys667Arg)
2	147	382	56	296	<i>LDLR</i>	5	c.769C>T (p.Arg257Trp) ^b
3	41	579	85	486			
4 ^a	82	177	47	114	<i>APOB</i>	26	c.10679A>G (p.Tyr3560Cys)
5	115	299	39	237			
6	104	289	53	215	<i>LDLR</i>	3	c.241C>T (p.Arg81Cys)
7	114	259	38	198			
8	110	329	57	251			
9	191	273	41	193			
10 ^a	104	251	39	191	<i>LDLR</i>	14	c.1999T>C (p.Cys667Arg)

APOB: gen de la apolipoproteína B; c-HDL: colesterol transportado por lipoproteínas de alta densidad; c-LDL: colesterol transportado por lipoproteínas de baja densidad; CT: colesterol total; *LDLR*: gen del receptor de lipoproteína de baja densidad; TG: triglicéridos.

^a Bajo tratamiento con estatinas en el momento de la toma de muestra.

^b Variante no patogénica en estudios funcionales, aunque siempre ha sido detectada en pacientes con hipercolesterolemia familiar.

29) y el estudio molecular del promotor, empalme (*splicing*) y las regiones codificantes del gen *LDLR*; la fase 2 consistió en el estudio de grandes rearrreglos por la técnica de amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiples (MLPA).

Presentación de los datos

Los datos de los pacientes se muestran en tablas y gráficos y las características clínicas y de laboratorio se describen en forma individual.

Resultados

En este trabajo se estudiaron 3.140 sujetos que asistieron a la unidad de endocrinología, de los cuales 10 (0,32%) tuvieron características clínicas y bioquímicas compatibles con HF. De estos 10 pacientes, 5 tuvieron diagnóstico clínico de HF probable y 5 de certeza (puntuación > 8).

En la [tabla 2](#) se presentan los datos clínicos de los 10 pacientes, cuyas edades estuvieron comprendidas entre los 12 y los 57 años. Todos, excepto uno, eran de sexo femenino. Tres pacientes tuvieron antecedente de algún familiar de primer grado con enfermedad coronaria prematura y ninguno comunicó antecedente personal de esta patología, ni de enfermedad arterial periférica o cerebrovascular. Con respecto a las comorbilidades, 3 pacientes tuvieron obesidad, 3 hipertensión arterial primaria y ninguno fue diabético. En relación con signos clínicos asociados a HF, 3 pacientes presentaban xantomas tendinosos y solo uno arco corneal. En la [figura 1](#) se muestran los xantomas tendinosos del tendón de Aquiles en la paciente 2, de 56 años de edad, y el arco corneal en la paciente 10, de 38 años de edad.

En la [tabla 3](#) se muestran los valores de los lípidos y las mutaciones encontradas en los genes *LDLR* y *APOB* en los 10 pacientes con HF. A pesar de que 2 pacientes estaban recibiendo tratamiento con estatinas, solo uno de ellos (paciente núm. 4) presentó niveles aceptables de c-LDL

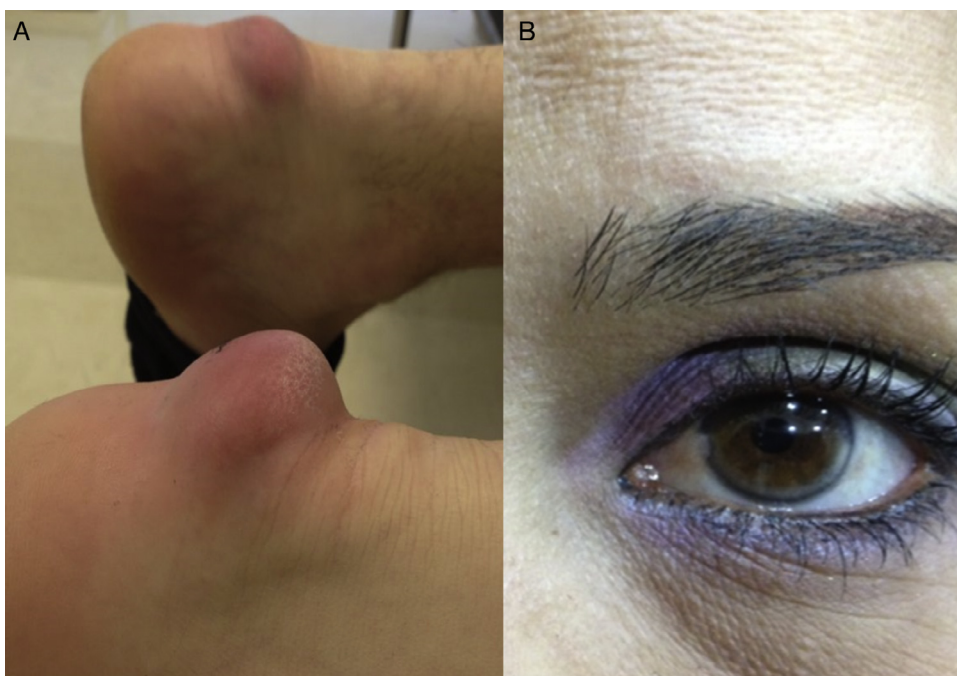


Figura 1 Signos clínicos de hipercolesterolemia familiar. A) Xantomas en el tendón de Aquiles en paciente femenino de 56 años de edad. B) Arco corneal en paciente femenino de 38 años de edad.

(114 mg/dl). El resto de los pacientes tuvieron valores claramente elevados de c-LDL, los cuales oscilaron entre 191 y 486 mg/dl. La mayoría de los pacientes mostraron valores normales de triglicéridos y de c-HDL. En total se detectaron 4 mutaciones diferentes, 3 en el gen *LDLR* y una en *APOB*. La variante p.Cys667Arg fue la más común ya que se observó en 2 pacientes no relacionadas y las restantes 3 mutaciones p.Arg81Cys, p.Arg257Trp y p.Tyr3560Cys —esta última del gen *APOB*— solo se detectaron en un individuo. Considerando estos datos y asumiendo que la mutación p.Arg257Trp ha sido clasificada como no patogénica en un estudio funcional, en el 40% de los pacientes con HF se confirmó el diagnóstico molecular.

Discusión

Hasta donde tenemos conocimiento, este es el primer estudio en una unidad de endocrinología de Venezuela, en que, además de analizar la frecuencia de HF, se analizan las características clínicas, bioquímicas y moleculares de los sujetos afectados. Los resultados de este estudio sugieren que aproximadamente una de cada 314 personas que acuden a consulta de endocrinología presentan HF. La prevalencia de HF heterocigota en población general se ha estimado comúnmente en una de cada 500 personas¹⁴; sin embargo, reportes más recientes sugieren una frecuencia aún mayor de aproximadamente una de cada 200-300 personas^{3,4,8}, similar a lo observado en este estudio.

Los xantomas tendinosos son patognomónicos de HF y se observaron en el 30% de los pacientes que analizamos. Se ha demostrado que los sujetos con xantomas tienen 3 veces mayor riesgo de enfermedad arterial coronaria en comparación con los que no los presentan¹⁵. A pesar de su valor

clínico, se observan en menos del 30% de los casos, por lo que su ausencia no excluye el diagnóstico clínico¹⁶.

A nivel mundial la mayoría de los pacientes con HF están sin diagnosticar y por lo tanto sin tratamiento, o bien con tratamiento insuficiente^{8,17}. La detección de HF cumple con los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para el tamizaje sistemático de una enfermedad y es coste-efectiva para detectar nuevos casos de HF mediante el tamizaje en cascada familiar a partir de la identificación de los casos índice¹². En este estudio se evidenció que ninguno de los pacientes con HF había sido diagnosticado previamente y solo 2 de ellos recibían tratamiento hipolipemiante con estatinas pero sin alcanzar las metas de control terapéutico (c-LDL < 100 mg/dl). Se destaca que ninguno de los sujetos tratados recibía tratamiento combinado ni estatinas a dosis máxima, similar a lo descrito en un estudio observacional español con participación de médicos de atención primaria y atención especializada, en el cual se observó que menos del 5% de los casos con diagnóstico genético consiguen el objetivo en los niveles de c-LDL y menos del 15% de estos pacientes están recibiendo tratamiento combinado a dosis máxima¹⁶.

Los criterios de la RCLH fueron desarrollados con la finalidad de facilitar la selección de pacientes para el análisis genético como parte del programa nacional para el tamizaje de HF en Holanda¹¹. Utilizando dichos criterios se observa que en el 40% de los pacientes seleccionados (diagnóstico de probabilidad + certeza) se logró establecer el diagnóstico clínico, bioquímico y molecular ya que se detectó la mutación causante de HF, siendo mayor la tasa de detección a medida que se incrementa la puntuación obtenida. Estos resultados son similares a los reportados en Dinamarca, donde se detectaron mutaciones en el 48,1% de los sujetos si se incluían

aquellos con diagnóstico de probabilidad y de certeza, mientras que la tasa de detección aumentó al 62,9% si solo se consideraban los pacientes con diagnóstico de certeza¹⁸.

En concordancia con otros países de Latinoamérica y el mundo^{2,9}, la mayor parte de las mutaciones encontradas en los pacientes con HF afectan el gen *LDLR* que se localiza en el brazo corto del cromosoma 19 y está compuesto por 18 exones¹⁹. Hasta la fecha se han descrito más de 1.800 variantes diferentes, no todas patogénicas²⁰. De acuerdo con la ubicación de las mutaciones se han descrito 5 clases que afectan en diferentes sitios en la vía del receptor de c-LDL: clase 1 (ausencia de síntesis del receptor de c-LDL), clase 2 (defecto en el transporte del receptor), clase 3 (falla en la unión del c-LDL con su receptor), clase 4 (alteración en la internalización del complejo c-LDL/receptor de c-LDL) y clase 5 (disfunción en el reciclaje del receptor)¹⁹.

Un estudio previo realizado en Maracaibo, Venezuela, evaluó un total de 65 pacientes con niveles elevados de c-LDL y analizó el exón 4 del gen *LDLR* y las mutaciones R3500Q, R3500W y R3500C del gen *APOB*; ninguno de los sujetos estudiados presentaba xantomas tendinosos ni arco corneal y solo uno presentó xantelasma. En 5 pacientes fue posible encontrar una mutación en *LDLR*, 4 de ellas noveles y una descrita previamente en población alemana asociada también a hipercolesterolemia¹⁰. Se destaca que ninguna de estas mutaciones fue observada en pacientes de Ciudad Bolívar.

En los casos índice 1 y 10 se identificó la misma mutación (pacientes no relacionadas), un cambio de timina a citosina en el nucleótido 1999, cuyo resultado es la sustitución de cisteína por arginina en el codón 667 del exón 14 de *LDLR*. Esta mutación ha sido previamente descrita en miembros consanguíneos de una familia de Siria, donde se demostró que dicho cambio puede afectar el transporte del receptor de c-LDL entre el retículo endoplásmico y el aparato de Golgi²¹.

En el análisis molecular de la paciente 2 se identificó la variante c.769C>T, localizada en el exón 5 del gen *LDLR*. Dicha variante produce el cambio de arginina por triptófano en la posición 257 del receptor de c-LDL. Esta alteración resulta controversial, ya que ha sido descrita al menos en 3 ocasiones en familias con HF²²⁻²⁴; sin embargo, estudios funcionales recientes reportaron que se trata de una variante no patogénica²⁵. Por su parte, en la paciente 6 se identificó la mutación c.241C>T, localizada en el exón 3 del gen *LDLR*, que genera el cambio de arginina por cisteína en la posición 81 del receptor de c-LDL. Esta mutación en sentido equivocado ha sido descrita previamente y afecta el dominio de unión a ligando del receptor²⁶. Esta fue la única paciente incluida en el estudio con menos de 18 años de edad y se sospechó el diagnóstico de HF debido a la presencia de c-LDL > 190 mg/dl, como sugieren algunas guías de diagnóstico y tratamiento^{11,12}.

En el 5% de los pacientes con diagnóstico de HF se encuentra una mutación en el gen *APOB*²⁷. Esta condición también es conocida como apolipoproteína B defectuosa familiar y produce un fenotipo indistinguible de HF. En la paciente 4 se detectó la mutación c.10679A>G, localizada en el exón 26 del gen *APOB*, que produce el cambio de tirosina por cisteína en la posición 3560 de la apolipoproteína B. Esta mutación también ha sido descrita previamente²⁸ y afecta la unión de las partículas de c-LDL con su receptor, lo

que genera aumento en las concentraciones plasmáticas de c-LDL.

En los pacientes con diagnóstico clínico de HF en los que no se detecta ninguna mutación el aumento en la concentración plasmática de c-LDL puede deberse a causas poligénicas, es decir, a un acúmulo de variantes genéticas que aumentan el c-LDL y pueden semejar un fenotipo de HF²⁹. Otra posible explicación es la incapacidad de las técnicas actuales para detectar todas las mutaciones, por ejemplo, mutaciones intrónicas en el *LDLR*, mutaciones en *PCSK9* o mutaciones en otros genes no descubiertos causantes de HF³⁰. Se destaca que en este estudio no se analizó el gen *PCSK9*, pero, independientemente del hallazgo de mutaciones, el diagnóstico de HF no debe ser descartado ya que en un número significativo de casos en los que se han estudiado los genes principales que causan HF no se logran identificar defectos monogénicos³⁰. Además, todos los pacientes deben ser adecuadamente tratados debido a que la mayor parte de los estudios de morbimortalidad se han realizado en pacientes con diagnóstico clínico y no con diagnóstico genético^{31,32}. A pesar de ello, se ha demostrado que para cualquier nivel de colesterol c-LDL los portadores de mutación genética detectada tienen un riesgo aumentado de enfermedad arterial coronaria³³.

Los pacientes con HF tienen un riesgo elevado de presentar enfermedades cardiovasculares, sin embargo, dicho riesgo puede modificarse con la presencia o no de otros factores concomitantes como la diabetes mellitus, la hipertensión arterial y la obesidad^{8,12}. Podemos destacar que ninguno de los pacientes analizados con HF presentaba antecedentes personales de enfermedad arterial coronaria ni tampoco de enfermedad cerebrovascular; esto pudiera deberse a la presencia de factores favorables como sexo femenino (90%), edad menor a 40 años (40%) y ausencia de tabaco en todos los participantes.

Limitaciones del estudio

Aunque este estudio provee hallazgos de interés, es necesario reconocer algunas limitaciones: 1) la frecuencia de HF ha sido determinada en sujetos que acuden a una unidad de endocrinología, por lo que estos resultados pudieran no representar a la población general de Ciudad Bolívar ni a la de Venezuela; sin embargo, muchos estudios de prevalencia disponibles en la literatura están basados en registros hospitalarios, pacientes hospitalizados e incluso cálculos empleando la ecuación de Hardy-Weinberg y la frecuencia estimada de HF homocigota^{2,30}; 2) algunos pacientes que acuden a consulta reciben tratamiento hipolipemiante y en ausencia de historia familiar o signos clínicos de hipercolesterolemia el diagnóstico de HF resulta más complejo. Por tanto, es posible que con este método de tamizaje algunos sujetos con HF no hayan sido seleccionados.

Conclusiones

En conclusión, la HF es un problema de salud pública mundial, tanto por su frecuencia como por la gravedad de sus consecuencias. En esta Unidad de Endocrinología de Ciudad Bolívar-Venezuela se encontró una frecuencia de HF de uno por cada 314 pacientes, lo cual sugiere que existe un

subregistro importante de esta enfermedad y hace evidente la deficiencia que existe en nuestro sistema de salud en la detección de pacientes con HF. Las mutaciones que afectan al gen *LDLR* son las principales causantes de HF en este grupo de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que al momento de escribir el manuscrito no existen conflictos de intereses.

Bibliografía

- Slack J. Risks of ischaemic heart-disease in familial hyperlipoproteinaemic states. *Lancet*. 1969;2:1380-2.
- Austin MA, Hutter CM, Zimmern RL, Humphries SE. Genetic causes of monogenic heterozygous familial hypercholesterolemia: A Hype prevalence review. *Am J Epidemiol*. 2004;160:407-20.
- Benn M, Watts GF, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Mutations causative of familial hypercholesterolaemia: Screening of 98 098 individuals from the Copenhagen General Population Study estimated a prevalence of 1 in 217. *Eur Heart J*. 2016;37:1384-94.
- Benn M, Watts GF, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Familial hypercholesterolemia in the Danish general population: Prevalence, coronary artery disease, and cholesterol-lowering medication. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:3956-64.
- Raal FJ, Santos RD. Homozygous familial hypercholesterolemia: Current perspectives on diagnosis and treatment. *Atherosclerosis*. 2012;223:262-8.
- Huijgen R, Kindt I, Defesche JC, Kastelein JJ. Cardiovascular risk in relation to functionality of sequence variants in the gene coding for the low-density lipoprotein receptor: A study among 29,365 individuals tested for 64 specific low-density lipoprotein-receptor sequence variants. *Eur Heart J*. 2012;33:2325-30.
- Hovingh GK, Davidson MH, Kastelein JJ, O'Connor AM. Diagnosis and treatment of familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J*. 2013;34:962-71.
- Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: Guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: Consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2013;34:3478-90.
- Mehta R, Zubirán R, Martagón AJ, Vazquez-Cárdenas A, Segura-Kato Y, Tusié-Luna MT, et al. The panorama of familial hypercholesterolemia in Latin America: A systematic review. *J Lipid Res*. 2016;57:2115-29.
- Arráiz N, Bermúdez V, Rondón N, Reyes F, Borjas L, Solís E, et al. Novel mutations identification in exon 4 of *LDLR* gene in patients with moderate hypercholesterolemia in a Venezuelan population. *Am J Ther*. 2010;17:325-9.
- Haralambos K, Ashfield-Watt P, McDowell IF. Diagnostic scoring for familial hypercholesterolaemia in practice. *Curr Opin Lipidol*. 2016;27:367-74.
- Mata P, Alonso R, Ruiz A, Gonzalez-Juanatey JR, Badimón L, Díaz-Díaz JL, et al. Diagnóstico y tratamiento de la hipercolesterolemia familiar en España: documento de consenso. *Aten Primaria*. 2015;47:56-65.
- World Health Organization (WHO). Report of a WHO consultation on obesity. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. WHO: Geneva; 1998 [consultado 2 Ene 2017]. Disponible en: [http://whqlibdoc.who.int/hq/1998/WHO_NUT_NCD_98.1_\(p1-158\).pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/1998/WHO_NUT_NCD_98.1_(p1-158).pdf)
- Goldstein JL, Schrott HG, Hazzard WR, Bierman EL, Motulsky AG. Hyperlipidemia in coronary heart disease II. Genetic analysis of lipid levels in 176 families and delineation of a new inherited disorder, combined hyperlipidemia. *J Clin Invest*. 1973;52:1544-68.
- Oosterveer DM, Versmissen J, Yazdanpanah M, Hamza TH, Sijbrands EJ. Differences in characteristics and risk of cardiovascular disease in familial hypercholesterolemia patients with and without tendon xanthomas: A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2009;207:311-7.
- Mata N, Alonso R, Badimón L, Padró T, Fuentes F, Muñoz O, et al. Clinical characteristics and evaluation of LDL-cholesterol treatment of the Spanish Familial Hypercholesterolemia Longitudinal Cohort Study (SAFEHEART). *Lipids Health Dis*. 2011;10:94.
- Vallejo-Vaz AJ, Kondapally Seshasai SR, Cole D, Hovingh GK, Kastelein JJ, Mata P, et al. Familial hypercholesterolaemia: A global call to arms. *Atherosclerosis*. 2015;243:257-9.
- Damgaard D, Larsen ML, Nissen PH, Jensen JM, Jensen HK, Soerensen VR, et al. The relationship of molecular genetic to clinical diagnosis of familial hypercholesterolemia in a Danish population. *Atherosclerosis*. 2005;180:155-60.
- Hobbs HH, Russell DW, Brown MS, Goldstein JL. The LDL receptor locus in familial hypercholesterolemia: Mutation analysis of a membrane protein. *Annu Rev Genet*. 1990;24:133-70.
- Bourbon M, Alves AC, Sijbrands EJ. Low-density lipoprotein receptor mutational analysis in diagnosis of familial hypercholesterolemia. *Curr Opin Lipidol*. 2017;28:120-9.
- Vergopoulos A, Bajari T, Jouma M, Knoblauch H, Aydin A, Bähring S, et al. A xanthomatosis-susceptibility gene may exist in a Syrian family with familial hypercholesterolemia. *Eur J Hum Genet*. 1997;5:315-23.
- Nauck MS, Köster W, Dörfer K, Eckes J, Scharnagl H, Gierens H, et al. Identification of recurrent and novel mutations in the LDL receptor gene in German patients with familial hypercholesterolemia. *Hum Mutat*. 2001;18:165-6.
- Salazar LA, Hirata MH, Cavalli SA, Nakandakare ER, Forti N, Diament J, et al. Molecular basis of familial hypercholesterolemia in Brazil: Identification of seven novel *LDLR* gene mutations. *Hum Mutat*. 2002;19:462-3.
- Tang CS, Zhang H, Cheung CY, Xu M, Ho JC, Zhou W, et al. Exome-wide association analysis reveals novel coding sequence variants associated with lipid traits in Chinese. *Nat Commun*. 2015;6:10206.
- Etxebarria A, Benito-Vicente A, Stef M, Ostolaza H, Palacios L, Martin C. Activity-associated effect of LDL receptor missense variants located in the cysteine-rich repeats. *Atherosclerosis*. 2015;238:304-12.
- Nissen H, Hansen AB, Guldborg P, Hansen TS, Petersen NE, Hørdler M. Evaluation of a clinically applicable mutation screening technique for genetic diagnosis of familial hypercholesterolemia and familial defective apolipoprotein B. *Clin Genet*. 1998;53:433-9.
- Tybjaerg-Hansen A, Humphries SE. Familial defective apolipoprotein B-100: A single mutation that causes hypercholesterolemia and premature coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 1992;96:91-107.
- Liyanage KE, Hooper AJ, Defesche JC, Burnett JR, van Bockxmeer FM. High-resolution melting analysis for detection of familial ligand-defective apolipoprotein B-100 mutations. *Ann Clin Biochem*. 2008;45:170-6.
- Futema M, Shah S, Cooper JA, Li K, Whittall RA, Sharifi M, et al. Refinement of variant selection for the LDL cholesterol genetic risk score in the diagnosis of the polygenic form of clinical familial hypercholesterolemia and replication in samples from 6 countries. *Clin Chem*. 2015;61:231-8.
- Hartgers ML, Ray KK, Hovingh GK. New approaches in detection and treatment of familial hypercholesterolemia. *Curr Cardiol Rep*. 2015;17:109.

31. Humphries SE, Galton D, Nicholls P. Genetic testing for familial hypercholesterolemia: Practical and ethical issues. *QJM*. 1997;90:169–81.
32. Neil HA, Huxley RR, Hawkins MM, Durrington PN, Betteridge DJ, Humphries SE, et al. Comparison of the risk of fatal coronary heart disease in treated xanthomatous and non-xanthomatous heterozygous familial hypercholesterolaemia: A prospective registry study. *Atherosclerosis*. 2003;170:73–8.
33. Khera AV, Won HH, Peloso GM, Lawson KS, Bartz TM, Deng X, et al. Diagnostic yield and clinical utility of sequencing familial hypercholesterolemia genes in patients with severe hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:2578–89.