

Editorial

La hipercolesterolemia familiar una causa genética de la enfermedad cardiovascular

Effectiveness of combination therapy: Familial hypercholesterolemia, a genetic cause of cardiovascular disease

Recepción: 15 de junio de 2026 | Aprobación: 22 de junio de 2026 | Publicación: 24 de julio 2026

Carem Prietos  

carem.prieto@ucacue.edu.ec

Universidad Católica de Cuenca

DOI: <https://doi.org/10.26871/ceus.v7i3.305>

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son la primera causa de muerte a nivel mundial. Las enfermedades cardiovasculares incluyen un grupo de enfermedades del aparato circulatorio, entre las que destacan la enfermedad isquémica del corazón, la enfermedad cerebrovascular, la enfermedad hipertensiva, enfermedad coronaria y la aterosclerosis. En el año 2022, 19.8 millones de personas murieron por ECV, lo que representa el 32% de todas las defunciones a nivel mundial. De estas, el 85% se debieron a infartos de miocardio y accidentes cerebrovasculares (1).

En Ecuador, las enfermedades cardiovasculares ocupan el primer lugar entre las causas de muerte diagnosticada para el año 2019, representando un 26,49%. Las estadísticas del Ministerio de Salud Pública indican

un comportamiento similar en la provincia del Azuay, donde se encuentra la enfermedad cardiovascular como la primera causa de muerte (2).

Las ECV, en su gran mayoría, están asociadas a los factores de riesgo conductuales: son la alimentación poco saludable, la inactividad física, el consumo de tabaco y el consumo nocivo de bebidas alcohólicas (3). Entre los factores del entorno, el más importante es la contaminación del aire (4). Los efectos de los factores de riesgo conductuales pueden manifestarse en forma de hipertensión, hiperglucemia, sobrepeso y obesidad, además de hiperlipidemia, este último definido como los niveles elevados de lípidos séricos como el colesterol y triacilglicéridos. Los niveles elevados de lípidos séricos y su variación

interindividual están influenciados por factores genéticos y ambientales (3,5).

La enfermedad genética más prevalente a nivel mundial, que afecta a unos 30 millones de personas y que produce alteraciones en los niveles de colesterol, es la hipercolesterolemia familiar (HF) (6); es un síndrome que causa defectos en la eliminación del colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (LDL-C). Es una enfermedad que tiene una herencia autosómica dominante y es atribuible a mutaciones en tres genes que codifican al receptor de LDL (LDLR), APOB y PCSK9. La HF es el más común desorden monogénico que conduce a un riesgo notablemente mayor de ECV, que oscila entre 2 y 26 veces dependiendo de los niveles de colesterol, así como de los años de exposición; a pesar de esto, la HF está notoriamente subdiagnosticada y subtratada alrededor del mundo (7). En el ámbito del Ecuador, los datos existentes son inexistentes; existen estudios donde estudian la prevalencia de la hipercolesterolemia, pero no describen su etiología; lo mismo ocurre en toda Latinoamérica y el Caribe, donde no se cuentan con los datos suficientes sobre esta patología (8).

La forma más severa de la enfermedad la presentan los individuos que tienen la HF homocigota, lo cual se refiere a que los dos alelos de los genes involucrados se encuentran alterados; la menos severa es la heterocigota con un solo alelo de alguno de los genes alterados. En este sentido, la forma homocigota de la HF tiene una prevalencia de 1:1000000 (6). Los pacientes son considerados homocigotos para la HF si tienen dos copias mutantes del gen, en las cuales ambos alelos pueden tener la misma mutación o diferentes mutaciones. En este caso la presentación clínica es dramática y característica, niveles de colesterol total entre 500 y 1000 mg/dl e inicio en la infancia de síntomas de enfermedad coronaria. Desde la infancia, los pacientes con HF homocigota, presentan manifestaciones

cardiovasculares con cardiopatía isquémica grave en la adolescencia (7,9).

En contraste la forma heterocigota de HF es relativamente común con una prevalencia estimada de 1:500 en los Estados Unidos y el Reino Unido (10). La frecuencia es mucho más alta entre chinos canadienses, franceses canadienses, finlandeses, holandeses, libaneses y sur africanos. Los niveles de colesterol en estos individuos van de 325 a 450 mg/dl. La presentación clínica no es dramática o tan pronunciada como en los homocigotos. La HF heterocigota también se manifiesta precozmente desarrollando aterosclerosis severa entre 30 y 50 años e infarto al miocardio antes de los 50 años, además desarrollan signos visibles de depósitos de colesterol: xantomas tendinosos, de piel, xantelasmas y arco corneal. Los valores de triglicéridos y VLDL son normales o solo ligeramente elevados y disminuye la concentración de HDL-c (11,12).

La patofisiología de la HF se basa en que biológicamente, las partículas LDL-C constituyen un elemento primordial en el proceso aterosclerótico, ya que penetran y se acumulan en la íntima arterial, donde la oxidación y otras modificaciones bioquímicas pueden hacerlas proinflamatorias y susceptibles a la fagocitosis por los macrófagos locales. La acumulación de estas células sobrecargadas de lípidos, las llamadas células espumosas, en el espacio subendotelial es el primer signo de una placa aterosclerótica (10). Además, múltiples líneas de evidencia han asociado los niveles plasmáticos de LDL-C con la ECV; sin embargo, más recientemente, los estudios de aleatorización mendeliana han analizado más a fondo la importancia de la exposición acumulada a la hipercolesterolemia. En la HF, el LDL-C alto y la exposición prolongada son determinantes de un mayor riesgo de ECV (7,11).

La base molecular del aumento de los niveles de colesterol LDL-C en la HF suele derivar de variantes genéticas en el receptor de LDLR, que conducen a una reducción del

número o la actividad de los receptores de LDL y, en última instancia, culminan en una disminución de la depuración hepática de las partículas de LDL-C de la sangre (11). Otros mecanismos moleculares establecidos que resultan de variantes en el APOB o variantes de ganancia de función en PCSK9 también conducen a hipercolesterolemia debido a una absorción hepática deficiente de LDL-C circulante. Las variantes causales en los tres genes se consideran codominantes, lo que significa que en el caso de dos alelos mutados (uno de cada progenitor), ambos contribuyen a la magnitud del fenotipo (6,10).

El diagnóstico de la HF se ha realizado tradicionalmente según criterios clínicos basados en la presencia familiar y personal de enfermedad coronaria prematura, concentraciones elevadas de c-LDL en sangre y la presencia de depósitos superficiales de colesterol como xantomas tendinosos y arco corneal. La Organización Mundial de la Salud ha recomendado el diagnóstico precoz de la HF como una prioridad socio-sanitaria y estableció criterios diagnósticos que involucran los aspectos mencionados anteriormente, asignándole valores a algunos factores cuya sumatoria genera una puntuación que orienta la etiología primaria, considerándose diagnóstico cierto cuando el paciente obtiene 8 o más puntos, un diagnóstico probable entre 6-7 puntos y uno posible entre 3-5 puntos (13).

Sin embargo, el diagnóstico clínico presenta limitaciones: las concentraciones de colesterol total y LDL-C no discriminan con suficiente sensibilidad a los sujetos afectados en la población general e incluso en el seno de una familia con el diagnóstico de HF (6). El solapamiento entre afectados y no afectados es especialmente importante en personas jóvenes, entre quienes aproximadamente el 20% tienen cifras LDL-C que pueden dar un diagnóstico equivocado. La expresión clínica de la enfermedad se puede solapar con otras hipercolesterolemias y a menudo

no se dispone de datos familiares. Además, el comienzo y la severidad de la enfermedad aterosclerótica varían considerablemente, incluso en individuos que comparten el mismo defecto genético; el arco corneal y los xantomas son muy raros en los heterocigotos en las primeras décadas de la vida, por lo que ayudan poco en el diagnóstico, especialmente en jóvenes. Por estos motivos, los criterios clínicos empleados en el momento actual presentan una escasa correlación con el diagnóstico genético (11). Se ha evaluado el valor de los tres criterios más frecuentemente utilizados en el diagnóstico clínico de la HF, y su sensibilidad y especificidad se encuentran en torno al 70%, por lo que recomienda realizar el diagnóstico genético en estos casos (12).

Actualmente se puede realizar un diagnóstico de certeza, demostrando el defecto genético que conduce a esta enfermedad: una mutación en el gen del receptor LDL (14). La principal ventaja del diagnóstico genético mediante el estudio del ADN es su elevada especificidad cuando se compara con los criterios clínicos. La heterogeneidad observada en los pacientes con HF en relación con las concentraciones plasmáticas de colesterol y el riesgo de cardiopatía isquémica puede deberse a diferencias en la naturaleza de la mutación en el gen del receptor LDL (15). La clase de mutación puede tener implicaciones en la presentación clínica, en el pronóstico y en la respuesta al tratamiento. También varía considerablemente el riesgo cardiovascular en función del tipo de mutación. Así, los portadores de una mutación de alelo nulo suelen tener el perfil lipídico más aterogénico combinado con un mayor riesgo cardiovascular y en ocasiones con una menor respuesta al tratamiento hipolipemiente con estatinas. Por tanto, el diagnóstico genético facilitará el análisis de la interacción gen-ambiente que contribuirá a realizar una medicina preventiva en los pacientes con HF o a la aplicación de estrategias terapéuticas individualizadas (16).

Referencias Bibliográficas

1. Cardiovascular diseases (CVDs) [Internet]. [citado 19 de junio de 2026]. Disponible en: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
2. MSP previene enfermedades cardiovasculares con estrategias para disminuir los factores de riesgo – Ministerio de Salud Pública [Internet]. [citado 19 de junio de 2026]. Disponible en: <https://www.salud.gob.ec/msp-previene-enfermedades-cardiovasculares-con-estrategias-para-disminuir-los-factores-de-riesgo/>
3. Rahelić V, Perković T, Romić L, Perković P, Klobučar S, Pavić E, et al. The Role of Behavioral Factors on Chronic Diseases-Practice and Knowledge Gaps. *Healthcare*. 12 de diciembre de 2024;12(24):2520. doi:10.3390/healthcare12242520 PubMed PMID: 39765947; PubMed Central PMCID: PMC11675894.
4. Münzel T, Sørensen M, Lelieveld J, Landrigan PJ, Kuntic M, Nieuwenhuijsen M, et al. A comprehensive review/expert statement on environmental risk factors of cardiovascular disease. *Cardiovasc Res*. 29 de septiembre de 2025;121(11):1653-78. doi:10.1093/cvr/cvaf119 PubMed PMID: 40795898; PubMed Central PMCID: PMC12477681.
5. van Oort S, Beulens JWJ, van Ballegooijen AJ, Grobbee DE, Larsson SC. Association of Cardiovascular Risk Factors and Lifestyle Behaviors With Hypertension: A Mendelian Randomization Study. *Hypertension*. diciembre de 2020;76(6):1971-9. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15761 PubMed PMID: 33131310.
6. Henderson R, O’Kane M, McGilligan V, Watterson S. The genetics and screening of familial hypercholesterolaemia. *J Biomed Sci*. 16 de abril de 2016;23:39. doi:10.1186/s12929-016-0256-1 PubMed PMID: 27084339; PubMed Central PMCID: PMC4833930.
7. Dzhumaniazova IK, Meshkov AN, Daniel VV, Ezhov MV, Zelenova EA, Chubykina UV, et al. Prevalence and penetrance of pathogenic and likely pathogenic LDLR and APOB gene variants linked to familial hypercholesterolemia and increased risk of ischemic heart disease. *Front Genet*. 2025;16:1589014. doi:10.3389/fgene.2025.1589014 PubMed PMID: 40927359; PubMed Central PMCID: PMC12414777.
8. Mehta R, Zubirán R, Martagón AJ, Vazquez-Cárdenas A, Segura-Kato Y, Tusíé-Luna MT, et al. The panorama of familial hypercholesterolemia in Latin America: a systematic review. *J Lipid Res*. diciembre de 2016;57(12):2115-29. doi:10.1194/jlr.R072231 PubMed PMID: 27777316; PubMed Central PMCID: PMC5321217.
9. Hobbs HH, Brown MS, Goldstein JL. Molecular genetics of the LDL receptor gene in familial hypercholesterolemia. *Hum Mutat*. 1992;1(6):445-66.
10. Marais AD. Normal and abnormal lipid and lipoprotein metabolism. *Contin Med Educ*. 2009;27(3):118.
11. Mytilinaiou M, Kyrou I, Khan M, Grammatopoulos DK, Randeva HS. Familial Hypercholesterolemia: New Horizons for Diagnosis and Effective Management. *Front Pharmacol*. 12 de julio de 2018;9:707. doi:10.3389/fphar.2018.00707 PubMed PMID: 30050433; PubMed Central PMCID: PMC6052892.
12. Rallidis LS, Iordanidis D, Iliodromitis E. The value of physical signs in identifying patients with familial hypercholesterolemia in the era of genetic testing. *J Cardiol*. diciembre de 2020;76(6):568-72. doi:10.1016/j.jjcc.2020.07.005 PubMed PMID: 32741655.

13. Lozano P, Henrikson NB, Dunn J, Morrison CC, Nguyen M, Blasi PR, et al. Diagnostic Criteria for Familial Hypercholesterolemia. En: Lipid Screening in Childhood and Adolescence for Detection of Familial Hypercholesterolemia: A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force [Internet] [Internet]. Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2016 [citado 22 de junio de 2026]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK379719/>
14. Ahmad Z, Agarwala A, Cuchel M, Barton Duell P, Hegele RA, Hudgins L, et al. Update on familial hypercholesterolemia: An expert clinical consensus from the National Lipid Association. J Clin Lipidol. abril de 2026;20(4):708-37. doi:10.1016/j.jacl.2026.01.011 PubMed PMID: 41741298.
15. Medeiros AM, Alves AC, Miranda B, Chora JR, Bourbon M, investigators of the Portuguese FH Study. Unraveling the genetic background of individuals with a clinical familial hypercholesterolemia phenotype. J Lipid Res. febrero de 2024;65(2):100490. doi:10.1016/j.jlr.2023.100490 PubMed PMID: 38122934; PubMed Central PMCID: PMC10832474.
16. Santos RD, Gidding SS, Bourbon M, Ilatan I, Harada-Shiba M, Raal FJ, et al. Recent advances in research and care of familial hypercholesterolaemia. Lancet Diabetes Endocrinol. diciembre de 2025;13(12):1054-71. doi:10.1016/S2213-8587(25)00286-4 PubMed PMID: 41138742.