

HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR

Estudio clínico, bioquímico y genético en 53 miembros de una familia

Drs.: Régulo Agusti *
Herminio Hernández **
Humberto Aste *
Fernando Tapia *

RESUMEN: Se ha estudiado una familia de raza mestiza, que consta de 73 miembros pertenecientes a cinco generaciones; a 53 de ellos se les hizo historia clínica, electrocardiograma y estudio sanguíneo de colesterol total, triglicéridos, lípidos totales, lipoproteínas y seroproteínas. Las edades variaron entre 7 meses y 79 años, 36 mujeres y 27 varones; de estos últimos ninguno pasaba los 49 años. De los 23 pacientes no estudiados, 10 habían fallecido, dos con infarto cardíaco.

Del total de miembros estudiados sólo 23 (43.4 %) corresponden al tipo II de la clasificación de Frederickson, Levy y Lees llamada hiperbetalipoproteinemia o hipercolesterolemia familiar. De este grupo tres pacientes tenían claudicación intermitente, uno de ellos que era el caso probando tenía angina de pecho y otro insuficiencia cardíaca. Otros síntomas importantes fueron dolor abdominal difuso y palpitaciones.

El signo que se encontró más frecuentemente fue halo corneal en 11 casos, que hacen 20.7 % de toda la familia estudiada y 45.8 % de los miembros con hipercolesterolemia familiar. Xantomatosis tendinosa múltiple se encontró en 6 casos todos ellos asociados a halo corneal. Los xantomas estuvieron ausentes antes de los 22 años, las localizaciones más comunes fueron los tendones extensores de los dedos de las manos. Todos los miembros con xantomatosis, excepto uno, tenían colesterol total sérico mayor de 400 mgr. %. En 19 miembros de toda la familia estudiada (41.3 %) se encontró arritmia sinusal y/o bradicardia sinusal, como si este hallazgo tuviera una determinación genética. Estas arritmias estaban distribuidas a lo largo de todas las edades en el árbol genealógico, sin guardar relación con el cuadro bioquímico de los lípidos sanguíneos. En la literatura revisada no se consigna este hecho.

Los niveles séricos de colesterol, triglicéridos, lípidos totales y la relación Beta/alfalipoproteínas aumentan con la edad, similar a lo descrito en población normal, esto permite que la anomalía sea más evidente a mayor edad.

Se discute los aspectos genéticos de este desorden. Si bien no podemos concluir que es transmitido a través de un gen dominante (teoría monogénica), por la distribución de los miembros afectados, por la tendencia hacia la bimodalidad del nivel del colesterol total sérico y por el rango amplio del mismo en los miembros afectados, consideramos que son evidencias a favor de la teoría del gen dominante.

SUMMARY: Seventy three members of a "mestizo" family have been studied, 53 of them were evaluated with a clinical history, electrocardiogram, serum cholesterol, triglycerides, total lipids and lipoprotein and protein electrophoresis.

Five generations were included in the study, with an age distribution of 7 months to 79 years, 36 were females with 27 males. Maximum age for males was 49 years. Of the 23 family members not studied, ten were dead, two of them of myocardial infarction.

Twenty three members of the family (43.4 %) had type II lipoproteinemia with an increase in the beta lipoprotein fraction. 3/23 had intermittent claudication, one had angina and another had heart failure as their clinical presentation. Abdominal pain and palpitations was also frequently found. 11/23 (45.8 %) had corneal halo. Six patients had multiple tendon xanthomas specially in the extensor tendons of the hands. They were all older than 22 years, and all of them had corneal halo; 5/6 patients with xanthomata had serum cholesterol levels above 400 mgr. %. 19/53 (41.3 %) had sinus arrhythmia and/or sinus bradycardia. There was no relation between the rhythm abnormality and the age or biochemical findings.

Their serum levels of cholesterol, triglycerides, total lipids and beta/alpha lipoprotein relation increase with age similar to that of the normal population. This fact permits easier lipid abnormality detection in the older age groups.

The genetical aspects of this abnormality are discussed.

We feel that the distribution of affected members, tendency to bimodal serum cholesterol levels, and the wide range of serum cholesterol values in the affected members are evidence that support the dominant gene theory.

* Profesor principal de Medicina, Universidad Peruana Cayetano Heredia.
Departamento de Medicina, Hospital General Cayetano Heredia, e Instituto de Investigaciones de la Altura U.P.C.H.
** Médico Residente de Pediatría, Hospital General Cayetano Heredia.

INTRODUCCION: Los cambios estructurales sobre aterosclerosis coronaria han sido ya establecidos y definidos (1); sin embargo, la patogénesis permanece sin solución y en constante estudio. Mediante la observación e investigación clínica y estudios epidemiológicos longitudinales a largo plazo de diversos grupos poblacionales, se ha logrado determinar los llamados factores de riesgo de enfermedad coronaria, ocupando primera línea los lípidos sanguíneos principalmente colesterol y triglicéridos.

Los efectos aterogénicos de la hipercolesterolemia se pueden estudiar produciendo aterosclerosis en animales, mediante la ingesta de dieta rica en colesterol y el metabolismo de los lípidos en pacientes con aterosclerosis y en miembros con hipercolesterolemia familiar. Este último experimento biológico es importante, porque permite analizar los diferentes modelos de herencia, los cuales sugieren diferentes patogénesis y diferentes conceptos terapéuticos. Por otra parte, el conocimiento de las características del esquema de los diversos desórdenes hereditarios, permite aconsejar a los miembros de estas familias el riesgo futuro de aterosclerosis y la forma de evitarla.

Todos los lípidos que circulan en el plasma están unidos a proteínas específicas, lo que permite su solubilidad y transporte dentro y fuera del plasma, de esta manera forman complejos orgánicos llamados lipoproteínas. Mediante electroforesis se pueden separar cuatro tipos principales de dichos complejos: quilomicrones, betalipoproteínas, pre-betalipoproteínas y alfa lipoproteínas, cada una de las cuales tiene un porcentaje diferente de lípidos y proteínas que permite caracterizarlos. (2-4). Los quilomicrones tienen más triglicéridos exógenos, las betalipoproteínas más colesterol, los prebetalipoproteínas mayor cantidad de triglicéridos endógenos, mientras que las alfa lipoproteínas son las que tienen más proteínas. El aislamiento de betalipoproteínas de ateromas por Hanig y Col, han llegado a concentrar mayor atención a esta lipoproteína de baja densidad en la patogénesis de la aterosclerosis. (5)

La hiperlipidemia o hiperlipoproteinemia es aquel desorden que primaria o secundariamente lleva a aumento de uno o más lípidos séricos.

Fredrickson y Col en base a dosaje de colesterol, triglicéridos y estudio de lipoproteínas por electroforesis en papel y cuantificación de las mismas por ultracentrifugación, han clasificado estos desórdenes en 5 tipos (6-9). El tipo II es la hiperbetalipoproteinemia, que se caracteriza por tener niveles de colesterol sérico por encima de los valores considerados normales, y triglicéridos normales o ligeramente elevados, dentro de este tipo hay la forma familiar que es genéticamente transmitida y es más conocida como hipercolesterolemia familiar.

El primer estudio en nuestro país de una familia con hipercolesterolemia fue publicada en 1960, los miembros de esta familia eran de origen árabe (10), otros trabajos nacionales (11-19) tratan de establecer patrones normales a nivel de costa y a diferentes alturas. Los hallazgos en la altura no son uniformes, mientras algunos señalan que la altura no juega rol importante, otros encuentran diferencias significativas. Probablemente esto se deba a la influen-

cia de otras variables que no es motivo de discusión en este estudio.

El objeto de este trabajo es estudiar a miembros de una familia con hipercolesterolemia, para clasificarlos dentro de los tipos de hiperlipoproteinemias de acuerdo a Fredrickson y Col., ver la incidencia de miembros afectados, su distribución dentro del árbol genealógico y las complicaciones cardiovasculares más frecuentes, para compararlos con estudios previos. De esta manera esperamos contribuir al mejor conocimiento de este desorden y sus consecuencias.

MATERIAL Y METODOS: Se ha estudiado una familia de raza mestiza que consta de 76 miembros pertenecientes a 5 generaciones, (Fig. 1), 53 de ellos han sido sometidos a estudio clínico, electrocardiográfico y bioquímico para determinar el grado de hiperlipidemia.

De los 23 pacientes no estudiados, 10 habían fallecido, 5 se encontraban en el extranjero y 8 no permitieron el examen. De los casos estudiados 32 residen en Lima, 20 en Ica y 1 en Tingo María. Las edades fluctúan entre 7 meses y 79 años, haciendo un total de 27 varones y 26 mujeres (Tabla 1). Se realizó dosaje de colesterol a 8 conyuges de los miembros de la familia.

El tronco familiar vivió en la ciudad de Ica, siendo el padre oriundo de este lugar y la madre de Paita (Piura), ambos ya fallecidos.

La madre tenía xantomatosis tendinosa múltiple y falleció de infarto cardíaco a los 62 años. De acuerdo a lo que refieren los familiares casi todos los miembros por rama materna "fallecieron del corazón". La segunda generación consta de 11 miembros, 3 vivos que han sido estudiados, 5 fallecieron en la primera infancia, ignorándose la causa; 2 fallecieron de infarto cardíaco y 1 de cáncer de próstata. De los que fallecieron de infarto cardíaco, uno de 62 años tenía xantomatosis tendinosa múltiple y el otro de 50 años tenía halo corneal desde muy joven. La tercera generación consta de 18 miembros, todos vivos, de los cuales se estudió 16. El caso probado que llevó al estudio de esta familia, es una paciente de 50 años que pertenece a esta generación (III-3), clínicamente presentaba xantomatosis tendinosa múltiple, halo corneal,

TABLA 1. CLASIFICACION POR EDAD Y SEXO DE LOS MIEMBROS ESTUDIADOS

GRUPOS POR EDAD (años)	TÓDOS LOS MIEMBROS			MIEMBROS AFECTADOS CON HIPERCOLESTEROLEMIA		
	M	F	TOTAL	M	F	TOTAL
0-9	9	6	15	4	1	5
10-19	6	7	13	1	-	1
20-29	7	3	10	4	1	5
30-39	1	3	4	1	2	3
40-49	4	1	5	3	1	4
50-59		3	3		3	3
60		3	3		3	3
	27	26	53	13	10	23

M = MASCULINO
F = FEMENINO

angina de pecho y claudicación intermitente. La cuarta generación consta de 40 miembros, todos vivos, de los cuales se estudió 33. De la quinta generación sólo se estudió 1 caso, de los 5 miembros de que está compuesta. En cada caso estudiado se realizó historia clínica y examen físico de acuerdo a un diseño especial en el que se incluía fondo de ojo, tipo de alimentación y se insistía en enfermedades que conducen a hiperlipidemia secundaria. Mediante un electrocardiograma Sanbord Modelo 1500, de inscripción directa se obtuvo y analizó el electrocardiograma estandar de las 12 derivaciones y V3R en los pacientes mayores de 5 años. La muestra de sangre venosa se obtuvo después de 12-14 horas de ayuno.

La alimentación del día anterior a la toma de la muestra era normal, sin excesos de azúcares, harinas o grasas y con abstinencia de alcohol.

La sangre se centrifugó para obtener el suero y se analizó su aspecto después de refrigeración a 4 grados, se determinó el colesterol según el método de Chiamori y Henry (20). Los triglicéridos por nefelometría (21), los lípidos totales por el método turbidimétrico de Kunkel y Col. (22), las lipoproteínas fueron determinadas electroforéticamente mediante papel de filtro, previa colaboración con sudan-black acetilado, según Wilcox y Col. (23) y el de seroproteínas por electroforesis en papel de filtro, según Jencks y Col (24).

Todo el estudio bioquímico se realizó por duplicado con la misma muestra, en el Laboratorio del Instituto de Investigaciones de la Altura de la Universidad Peruana Cayetano Heredia.

Las determinaciones así obtenidas se evaluaron con los patrones normales determinados por el laboratorio. En los menores de 20 años en vista de que carecemos de valores normales, hemos considerado los propuestos por Levy, Bonnell y Ernst (25).

	Valores considerados normales:			Menores de 20 años	
	Mayores de 20 años				
Colesterol Total	150 - 250	mg	%	230 -	mg
Triglicéridos	25 - 150	mg	%	25 -	140
Lípidos Totales	540 ± 150	mg	%	483 ±	87.04
Lípidograma:					
Betalipoproteínas	65 - 75		%	-	
Alfalipoproteínas	25 - 35		%	-	
Relación Beta/Alfa	1.8 - 3.0		%	-	
Proteinograma:					
Albumina	53 - 65		%	53.5 -	72.4
Alfa 1 Glob.	2.5 - 5.5		%	0.7 -	5.8
Alfa 2 Glob.	6 - 11		%	3.8 -	14.3
Beta Glob.	8 - 14		%	5.6 -	18.0
Gama Glob.	14 - 20		%	7.8 -	19.5

Referente a triglicéridos y lípidogramas fueron considerados los mismos valores para mayores y menores de 20 años.

RESULTADOS: La distribución por edad y sexo de todos los miembros estudiados está representada en el cuadro 1. Se observa que ningún miembro del sexo masculino pasa de los 49 años y que la distribución para cada sexo es similar, tanto en el total de los miembros como en los miembros con hipercolesterolemia familiar.

En la Tabla 2 figuran los datos clínicos más saltantes y los lípidos sanguíneos, dispuestos en grupos por edades.

Al analizar el conjunto de los datos bioquímicos podemos separar los siguientes grupos:

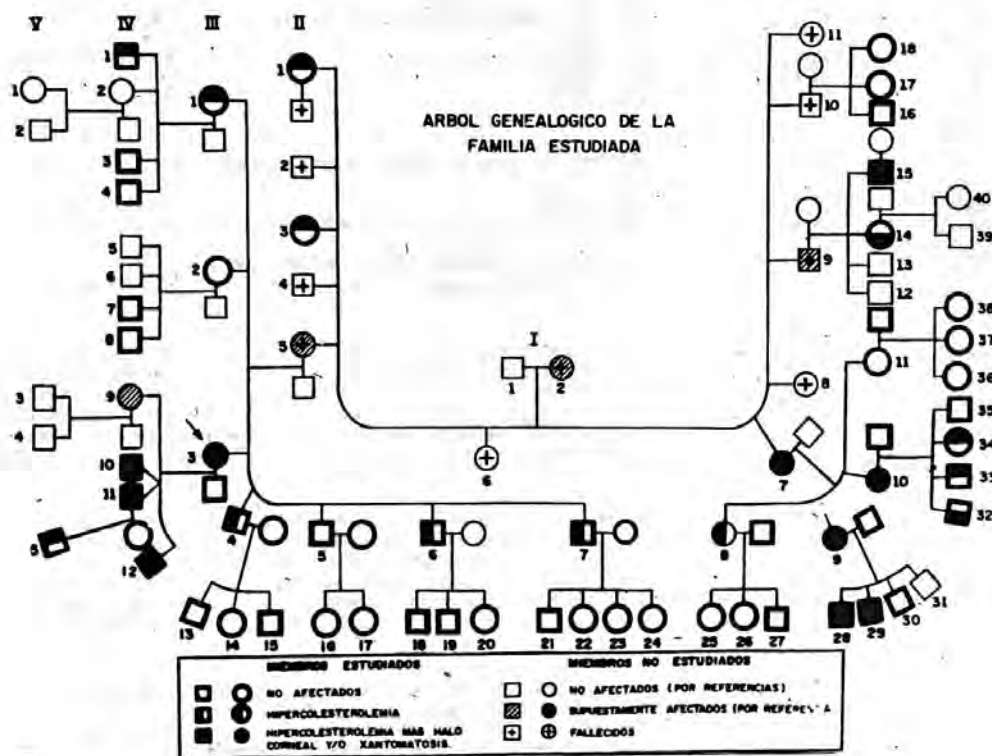


Fig. 1 Familia de raza mestiza que comprende 76 miembros en cinco generaciones, 53 de los cuales tuvieron estudio clínico, electrocardiográfico y bioquímico. √ = Caso probando.

TABLA 2.— DATOS CLINICOS, ELECTROCARDIOGRAFICOS
ESTUDIO CLINICO

N°	Caso	Edad	Sexo	Peso		SINTOMAS Y SIGNOS	ELECTROCARDIOGRAMA
1	IV27	7 a	M	9.2	Kg.		No se tomó
2	IV35	8 a	M	10.3	"		" " "
3	V5	8 a	M	9.2	"		" " "
4	IV34	2 a 9 m	F	15.6	"		" " "
5	IV26	3 a 9 m	F	13.8	"		
6	IV20	5 a	F	23.0	"	P.A. 90/60	Normal
7	IV19	6 a	M	28.0	"	P.A. 90/60	Extrasístoles auriculares Arritmia sinusal
8	IV33	6 a	M	23.4	"		Eje vertical (+ 90°) Rotación horaria
9	IV25	6 a	F	23.0	"	Cólico abdominal difuso	Normal
10	IV30	7 a	M	—	"		Arritmia sinusal
11	IV38	8 a	F	26.6	"		Arritmia sinusal
12	IV18	8 a	M	34.1	"	P.A. 100/80. Cefalea esporádica	Extrasístoles auriculares
13	IV29	8 a	M	27.6	"	Halo corneal incipiente	Arritmia sinusal
14	IV32	9 a	M	28.9	"	Hepatomegalia (1 cm.) P.A. 100/60	Normal
15	IV24	9 a	F	27.5	"	Cólico abdominal difuso Hepatomegalia (1 cm.) P.A. 100/60	Normal
PROMEDIOS							
16	IV28	10 a	M	26.6	"	Halo corneal incipiente	Rotación horaria
17	IV15	11 a	M	35.0	"	Cólico abdominal difuso	Bradicardia sinusal
18	IV37	11 a	F	54.5	"	P.A. 110/70	Normal
19	IV23	11 a	F	35.0	"	Dolores osteo musculares difusos	Arritmia sinusal
20	IV36	12 a	F	46.0	"	P.A. 100/70	Eje izquierdo-Rotación horaria
21	IV22	13 a	F	47.7	"	P.A. 120/80	Normal
22	IV21	14 a	M	47.7	"	P.A. 100/60	Bradicardia sinusal
23	IV4	14 a	M	43.5	"	P.A. 100/70	Arritmia sinusal Bradicardia sinusal
24	IV14	14 a	F	49.0	"	P.A. 125/95. Tomó Acetato Metenolona	Normal
25	IV13	15 a	M	57.0	"	P.A. 115/70	Bradicardia sinusal
26	IV17	16 a	F	53.0	"	P.A. 110/60	Rotación antihoraria
27	IV16	19 a	F	61.0	"	P.A. 100/70. Dolor lumbar discreto	Arritmia sinusal
28	IV8	19 a	M	—	"	P.A. 120/70. Dolor óseo en manos	Normal
PROMEDIOS							
29	IV12	20 a	M	66.7	"	P.A. 120/80. Halo corneal	Bradicardia sinusal Vagotonía
30	IV3	20 a	M	—	"		Arritmia, Bradicardia Sinusal. Vagotonía
31	III18	21 a	M	53.8	"	P.A. 120/80. Cefalea occipital	Normal
32	III17	22 a	F	66.0	"	P.A. 120/80	No se tomó
33	IV7	22 a	M	66.7	"	P.A. 110/60	Configuración vagotónica
34	IV10	32 a	M	66.7	"	P.A. 120/85. Halo corneal	Eje izquierdo. Bradicardia sinusal. Vagotonía
35	IV11	22 a	M	83.4	"	Halo corneal. Xantoma tendinoso dedo del pie.	R alta V3-6. ST elevada. Concavidad superior
36	III15	25 a	M	69.0	"	P.A. 130/80	Arritmia y Bradicardia sinusal. R alta V5, T acuminada.
37	III16	26 a	M	54.4	"	P.A. 120/70	Normal
38	III14	28 a	F	62.5	"	P.A. 130/95	Normal
PROMEDIOS							
39	IV1	30 a	M	92.0	"	P.A. 120/80. Disnea de esfuerzo. Discreta obesidad	Arritmia y Bradicardia sinusal
40	III11	34 a	F	55.0	"	P.A. 105/75	Sokolow positivo
41	III10	35 a	F	51.5	"	Halo corneal. Xantomas: Manos pies, codos y tobillo derecho P.A. 140/90	Normal
42	III9	37 a	F	55.6	"	P.A. 120/80. Halo corneal. Xantomas múltiples: manos, pies y rodilla izquierda	ST recto en D2 con ligera atipia de T.
PROMEDIOS							
43	III8	40 a	F	56.5	"	P.A. 140/90. Palpitaciones	Arritmia sinusal
44	III7	44 a	M	76.0	"	P.A. 125/85. Lipoma escapular	Bradicardia sinusal
45	III6	46 a	M	87.2	"	P.A. 120/80	Bradicardia sinusal. Defecto conducción rama derecha.
46	III5	47 a	M	100.0	"	P.A. 130/80 Obeso	Aplanamiento de T en D1-V6.
47	III4	49 a	M	72.0	"	P.A. 130/90. Claudicación intermitente de miembros inferiores	Bradicardia sinusal
PROMEDIOS							
48	III3	50 a	F	55.2	"	Angina de pecho, claudicación intermitente. Halo corneal. Xantomas: manos, tendón de Aquiles bilateral, plantares, pié izquierdo, codos y rodillas. PA. 130/80	Desnivel negativo con T elevadas. D2, a VF, V6. Test de Master positivo.
49	III2	51 a	F	61.6	"	P.A. 130/90. Palpitaciones. Tiroides palpable	Taquicardia sinusal. Ligera elevación ST en V5-6
50	III1	52 a	F	59.8	"	P.A. 130/100. Lipoma muslo izquierdo	Rectitud y desnivel ST en D2 con T simétrica. Rectitud con T simétrica en V5-6.
PROMEDIOS							
51	II7	68 a	F	57.5	"	P.A. 200/100. Palpitaciones. Halo corneal. Xantomas tendinosos: Dorso, manos, tendón de Aquiles y pies.	T acuminada. U negativa (daño miocárdico inicial).
52	II3	76 a	F	—	"	P.A. 160/80. Palpitaciones. Edema pulmonar agudo (hace 10 años) claudicación intermitente. Soplo sistólico III/IV. (todos los focos).	No se tomó
53	II1	79 a	F	49.0	"	P.A. 155/70. Palpitaciones. Halo corneal	Normal
PROMEDIOS							

M = Masculino F = Femenino a = años / m = meses * = miembros "afectados" de hipercolesterolemia familiar LP = Lipoproteinas

Y BIOQUIMICOS DE TODOS LOS MIEMBROS ESTUDIADOS

ESTUDIO BIOQUIMICO

Colesterol (mg.%)	Triglicéridos (mg.%)	Lípidos Tot. (mg.%)	LIPIDOGRAMA				PROTEINOGRAMA GLOBULINAS			
			β -L.P. (%)	α L.P. (%)	REL. β/α L.P.	ALB. (%)	α 1 (%)	α 2 (%)	β (%)	γ (%)
178.3	19.8	455.0	78.2	21.8	3.6	61.5	4.5	12.9	14.0	7.1
199.9	18.9	617.0	80.5	19.5	4.1	66.7	4.1	10.9	13.4	4.9
333.2*	25.6	933.8	89.8	10.2	8.8	61.6	4.4	11.4	15.5	7.1
241.5*	23.5	814.1	80.0	20.0	4.0	66.9	3.9	7.8	17.9	8.8
216.5	20.6	557.6	90.5	9.5	9.5	60.1	4.9	10.3	13.5	11.2
191.6	46.5	711.5	77.2	22.8	3.3	48.3	3.4	11.2	13.6	23.5
183.3	19.1	617.5	72.7	27.3	2.7	52.4	4.5	10.0	14.2	18.9
249.9*	25.4	687.6	79.2	20.8	3.8	59.4	3.9	9.6	15.1	17.3
174.9	21.6	472.2	77.8	22.2	3.5	59.2	3.4	9.3	17.2	15.9
183.3	23.5	647.2	75.2	24.8	3.0	57.2	3.7	9.9	13.6	15.6
191.6	30.3	455.1	82.7	17.3	4.8	59.4	4.4	11.0	12.8	12.4
174.9	20.0	506.3	84.1	15.9	5.2	52.6	4.2	9.0	13.0	21.2
374.9*	22.3	1224.4	88.0	12.0	7.3	64.2	2.8	8.2	13.8	11.0
269.9*	27.3	759.4	71.0	29.0	2.4	57.7	3.8	8.1	13.8	16.0
216.5	26.6	762.8	77.0	23.0	3.3	60.1	3.9	9.0	14.5	12.5
225.3	24.7	681.4	80.3	19.7	4.6	59.1	3.9	9.9	13.6	13.2
358.2*	27.3	1026.1	89.5	10.5	8.5	59.1	3.9	9.6	15.1	12.3
224.9	27.6	754.2	77.9	22.1	3.5	56.0	5.3	12.2	12.4	14.1
199.9	23.5	634.6	73.2	26.8	2.7	62.2	4.0	7.8	11.9	14.1
199.9	28.5	745.7	71.5	28.5	2.5	63.5	3.5	7.9	11.3	13.8
220.2	30.6	694.4	86.2	13.8	6.2	53.4	3.9	8.2	14.0	20.5
224.9	27.6	797.0	79.2	20.8	3.8	53.5	4.1	9.3	15.4	17.7
199.9	21.9	762.8	75.9	24.1	3.1	58.6	3.9	9.7	15.3	12.3
183.0	26.6	506.3	73.0	27.0	2.6	63.0	3.2	6.8	10.8	16.2
333.2*	48.7	1173.1	78.9	21.1	3.7	53.9	4.4	10.6	17.3	13.8
199.9	20.0	788.4	77.5	22.5	3.4	57.1	4.8	10.1	15.8	12.2
174.9	19.1	574.9	92.0	8.0	11.5	55.0	4.7	10.1	11.5	18.5
233.2	45.6	711.5	75.3	24.7	3.0	55.0	3.8	8.2	13.5	23.5
186.6	36.7	463.6	78.0	22.0	3.5	62.5	3.2	5.6	11.4	14.6
226.8	29.5	740.9	79.0	20.9	4.4	58.1	4.0	8.9	13.5	15.6
266.6*	43.1	899.6	86.2	13.8	6.2	74.5	3.2	5.6	8.7	8.0
200.0	76.2	583.0	85.8	14.2	6.0	56.4	4.9	8.3	14.5	15.9
174.9	15.4	605.3	59.5	40.5	1.5	56.1	4.0	8.4	12.3	19.2
199.9	26.6	197.0	77.2	22.7	3.4	55.4	3.8	8.3	14.1	18.4
216.6	84.5	591.9	80.3	19.7	4.1	68.0	3.5	5.6	10.1	12.8
332.0*	30.3	822.0	85.8	14.2	6.0	52.5	4.6	10.1	12.5	20.3
333.2*	30.3	968.0	83.7	16.3	5.1	66.4	3.8	7.6	11.8	10.2
433.2*	46.3	1275.1	89.0	11.0	8.1	56.9	5.1	6.9	17.1	14.0
199.9	179.3	514.9	76.9	23.1	3.3	57.2	4.2	10.1	13.1	15.4
291.5*	49.6	1096.5	87.2	12.8	7.0	60.9	4.2	0.2	14.2	12.5
264.8	58.2	815.3	81.2	18.8	5.1	60.4	4.1	7.9	12.8	14.6
283.2*	55.6	1070.6	89.0	11.0	8.1	60.2	3.9	7.2	13.2	15.5
249.9	53.5	660.3	88.1	11.9	7.3	65.6	2.9	5.4	13.8	12.3
550.0*	72.6	1292.8	90.6	9.4	9.6	51.5	3.8	8.8	12.8	23.1
716.3*	39.7	124.4	90.2	9.8	9.2	60.2	2.8	6.9	16.8	13.3
449.8	55.2	1062.0	89.4	10.5	8.5	59.3	3.4	7.0	14.1	16.0
299.9*	44.4	950.9	88.0	12.0	7.3	55.1	4.5	6.2	15.7	18.5
333.2*	94.7	1205.0	93.3	6.7	13.9	57.7	4.5	8.8	17.0	12.0
262.0*	54.4	1036.4	89.0	11.0	8.1	—	—	—	—	—
249.9	58.2	865.4	91.5	8.5	10.7	57.1	4.2	8.5	14.6	15.6
358.0*	81.9	1327.0	85.1	14.9	5.6	57.1	5.4	13.1	13.2	11.2
300.6	66.7	1076.9	89.3	10.6	9.1	65.7	4.6	9.1	15.1	14.3
416.5*	81.9	1128.5	92.2	7.8	11.8	56.2	4.8	7.1	15.8	16.2
212.0	56.6	656.8	83.2	16.8	4.9	63.3	3.1	6.7	17.2	9.7
383.0*	72.4	1207.3	85.2	14.8	5.1	62.1	2.4	7.2	14.9	13.3
337.1	70.3	997.5	86.8	13.1	7.2	60.5	3.4	7.0	15.9	13.0
574.8*	50.9	1592.1	100.0	—	—	58.4	3.8	7.1	15.4	15.3
274.8*	28.5	908.1	85.2	14.7	5.8	53.7	4.8	7.5	14.3	19.7
333.2*	36.8	933.8	90.6	9.4	9.6	57.0	4.0	9.1	14.5	15.4
394.2	38.7	1144.6	—	—	—	56.3	4.2	7.9	14.7	16.8

- Grupo I.** Veintitrés miembros llamados "afectados de hipercolesterolemia familiar por presentar niveles de colesterol total elevados, triglicéridos normales, lípidos totales altos y relación Beta/Alfa lipoproteínas elevada. Como única excepción tenemos el caso IV-32 que tenía una relación Beta/Alfa normal. Este grupo constituye el 43.4 % de la familia estudiada.
- Grupo II.** En 21 casos la única anomalía bioquímica fue una relación Beta/Alfa lipoproteínas mayor de 3.0. En un niño IV-36 y un adulto III-5 el colesterol se encontraba en el límite superior considerado normal.
- Grupo III.** En 7 miembros no se encontró ninguna anomalía.

El caso IV-14 cumplía todos los requisitos del grupo I, pero por haber tomado acetato de metenolona y tener algunos signos de virilización no podemos incluirlo en ninguno de estos grupos. Esta niña debe ser sometida a nuevo estudio después de que haya desaparecido el efecto hormonal para poderla clasificar adecuadamente.

De los 53 pacientes, 19 adolecían de diversos síntomas.

En los miembros afectados con hipercolesterolemia familiar se encontraron tres pacientes que tenían claudicación intermitente, entre estos se encontraba el caso probando que además tenía angina de pecho y otro con insuficiencia cardíaca. Otros síntomas importantes fueron: dolor abdominal difuso en tres niños que pertenecen al grupo II y palpitaciones ocasionales en cinco casos.

EL EXAMEN FISICO fue positivo en 18 casos. El signo más frecuente fue halo corneal, que se encontró en 11 casos, que hacen un 20.7 % de toda la familia estudiada y 45.8 % de los miembros afectados, ya que todos ellos pertenecen al Grupo I. El halo corneal fue incipiente en dos niños de 8 y 10 años, necesitando de instrumental oftalmológico para poder precisarlos, todos los otros casos fueron mayores de 20 años. El fondo de ojo fue normal en todos los miembros estudiados. Xantomatosis tendinosa múltiple se encontró en 6 casos todos ellos asociados a la presencia de halo corneal. Los xantomas estuvieron ausentes antes de los 22 años de edad. Las localizaciones más comunes fueron los tendones extensores de los dedos de la manos al cruzar la articulación metacarpofalángica, el tendón de Aquiles, los codos y el tendón patelar. Se observa que a medida que se incrementa la edad el halo corneal se hace más marcado y los xantomas se hacen más evidentes en tamaño y localización. No se detectaron xantelasmas. La asociación de arco corneal y xantomas tendinosas se presentaron en el 25 % de los miembros afectados. Otros hallazgos menos importantes fueron obesidad en dos casos, lipomas en dos casos y soplo cardíaco funcional en un caso.

El interrogatorio sobre tipo de alimentación nos ha permitido calificar los diversos tipos de dietas en: balanceada en 33 casos (8 afectados y 25 no afectados); predominio proteico en 16 casos (7 afectados); predominio de hidratos de carbono en 2 afectados; proteína-grasas y

dieta hipocolesterolémica en 1 caso, siendo este último el caso probando.

EL ELECTROCARDIOGRAMA se obtuvo en 46 miembros, en 13 no se encontró ninguna anomalía. Las alteraciones más saltantes aparecen en el cuadro 2. Se encontró 12 casos con bradicardia sinusal, 10 con arritmia sinusal especialmente en niños y extrasístoles auriculares en 2 casos. En dos pacientes con halo corneal y xantomatosis tendinosa múltiple el electrocardiograma sugería daño miocárdico ventricular izquierdo por isquemia crónica.

Otros hallazgos fueron trastornos inespecíficos de la repolarización ventricular. Sólo en el caso probando se realizó test de esfuerzo según la técnica de Master, resultando positivo por severos desniveles del segmento ST.

El estudio de los lípidos sanguíneos en los pacientes con hiperlipidemia corresponden al tipo II o hiperbetalipoproteinemia de la clasificación de Fredrickson, Levy y Lee. (b) **EL ASPECTO DEL SUERO** después de la refrigeración a 4°C. durante 24 horas era de aspecto claro en los 53 pacientes.

Un total de 23 miembros tenían valores de COLESTEROL TOTAL superiores a los que hemos considerado normales de acuerdo a la edad, siendo 13 hombres y 10 mujeres. El valor máximo obtenido fue de 716.3 mgr. % Cuatro mujeres y un hombre tuvieron valores que sobrepasaron los 400 mgr. %. Al estudiar el nivel de colesterol en función de la edad (Fig. 2) se obtuvo un coeficiente de correlación de valor medio ($r = 0.48$) con significado estadístico ($P < 0.001$).

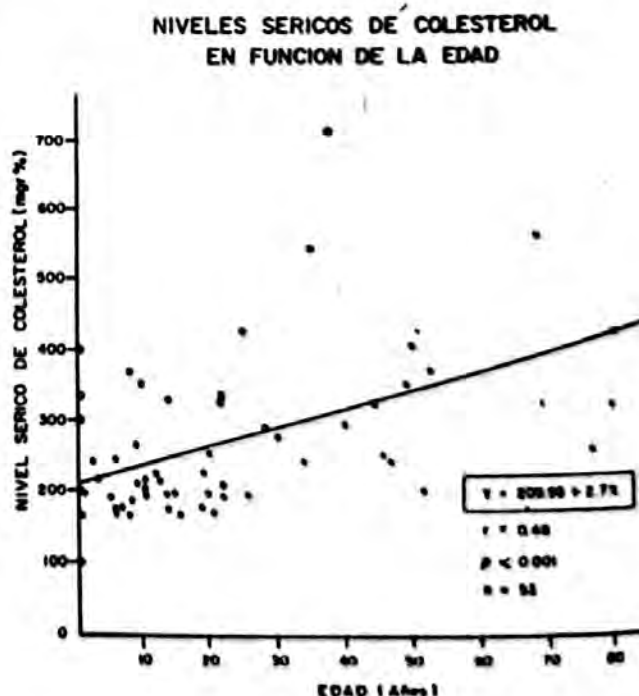


Fig. 2. Los valores del colesterol sérico corresponden a los 53 miembros estudiados.

TABLA 3. LIPIDOS SANGUINEOS Y PROTEINOGRAMAS POR GRUPOS DE EDADES

GRUPO DE EDAD (AÑOS)	Nº DE CASOS	LIPIDOGRAMA						PROTEINOGRAMA				
		COLESTEROL mg./100 ml.	TRIGLICERIDOS mg./100 ml.	LIPIDOS TOTALES mg./100 ml.	B-L.P. o/o	a-L.P. o/o	B-/αL.P.	GLOBULINAS				
								ALB. o/o	α1 o/o	α2 o/o	β o/o	b o/o
0-9	15	225.3 ± 60.2	24.7 ± 6.8	681.4 ± 206.5	80.3 ± 5.8	19.7 ± 5.8	4.6 ± 2.2	59.1	3.9	9.9	13.6	13.2
10-19	13	226.8 ± 56.1	29.5 ± 9.1	740.9 ± 193.2	79.0 ± 6.3	20.9 ± 6.3	4.5 ± 2.7	58.1	4.0	8.9	13.5	15.6
20-29	10	264.7 ± 82.5	58.2 ± 47.4	815.3 ± 249.3	81.2 ± 8.6	18.8 ± 8.8	5.1 ± 1.9	60.4	4.1	7.9	12.8	14.6
30-39	4	449.8 ± 222.6	55.3 ± 13.4	1062.0 ± 283.4	89.5 ± 1.1	10.5 ± 1.1	8.5 ± 1.0	59.3	3.4	7.0	14.1	18.0
40-49	5	300.6 ± 45.8	66.7 ± 20.8	1076.9 ± 187.8	89.4 ± 3.2	10.6 ± 3.2	9.1 ± 3.2	56.7	4.6	9.1	15.1	14.3
50-59	3	337.1 ± 109.6	70.3 ± 12.7	997.5 ± 297.7	86.8 ± 4.7	13.1 ± 4.7	7.3 ± 3.0	60.5	3.4	7.0	15.9	13.0
60 a más	3	394.2 ± 159.0	38.7 ± 11.3	1144.6 ± 387.7	-	-	-	56.3	4.2	7.9	14.7	16.8
0-19	28	226.0 ± 57.3	26.9 ± 8.2	809.0 ± 198.5	79.7 ± 5.9	20.3 ± 5.9	4.5 ± 2.4	58.6	4.0	9.4	13.6	14.3
20-60	22	316.4 ± 127.7	61.2 ± 33.6	944.5 ± 261.8	85.3 ± 7.2	14.6 ± 7.2	6.9 ± 2.9	59.5*	3.9	7.9	13.9	14.6
		P < 0.005	P < 0.001	P < 0.001	P < 0.005	P < 0.005	P < 0.005					

* El promedio de los porcentajes del proteinograma en los mayores de 20 años se obtuvo de 21 pacientes.

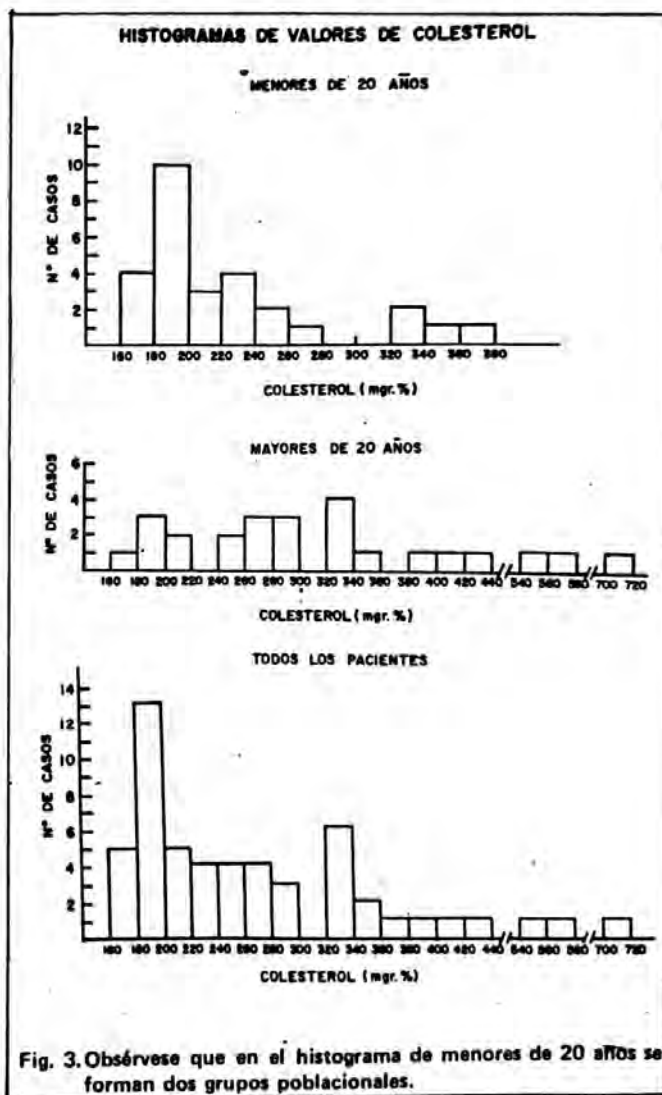
En la Tabla 3 se señalan los valores promedios del colesterol, para cada década de vida, estos valores se incrementan progresivamente hasta la cuarta década.

Agrupados los pacientes en mayores y menores de 20 años (Tabla 3) se observa que la media de los primeros (226 ± 57.3) es inferior a los segundos (316.4 ± 127.7) y que esta diferencia es estadísticamente significativa (p < 0.005).

En la Fig. 3 se presentan 3 histogramas de los valores del colesterol con variaciones de 20 a 20 mgr. en menores de 20 años, mayores de 20 años y en todos los pacientes. En el primer histograma se forman dos grupos poblacionales en forma más clara que en los otros dos.

Hemos obtenido los valores aislados del colesterol de ocho parejas, cada una está constituida por un miembro de la familia y su respectivo conyuge. Los valores medios de estas determinaciones (semi-suma de los valores aislados de los padres) se han correlacionado con los valores aislados y valores promedios de sus respectivos hijos (Tabla 4) y se ha encontrado que sólo en dos parejas hay relación entre el valor medio de los padres y los valores de sus respectivos hijos.

El nivel de TRIGLICERIDOS séricos en función de la edad da un coeficiente de correlación positivo de 0.42 con un valor estadístico de p < 0.01 (Fig. 4). La línea de regresión indica el discreto incremento de los triglicéridos con la edad en este grupo familiar. Incremento que se hace más ostensible al comparar los promedios de triglicéridos por décadas excepto en los mayores de 60 años (Tabla 3). El valor promedio de los miembros de 0 a 19 años (26.9 ± 8.2) es mucho menor que el de los miembros mayores de 20 años (61.2 ± 33.6), siendo la diferencia estadísticamente significativa (p < 0.001) (Tabla 3).



NIVELES SÉRICOS DE TRIGLICÉRIDOS
EN FUNCIÓN DE LA EDAD

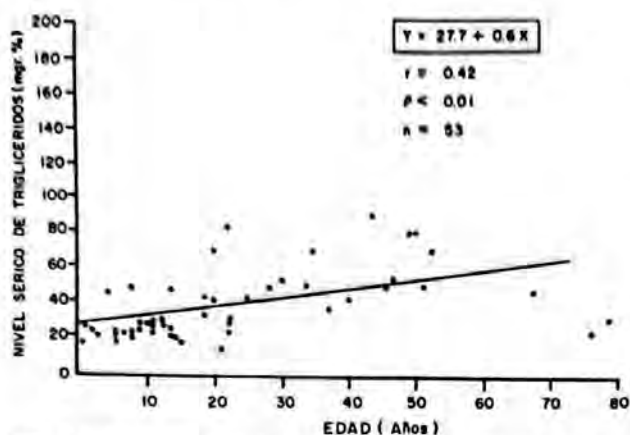


Fig. 4. El valor de triglicéridos séricos corresponden a los 53 miembros estudiados.

El comportamiento de los niveles de los LÍPIDOS TOTALES en función de la edad es similar al del colesterol con un coeficiente de correlación mayor 0.54 (Fig. 5).

Los promedios de los BETA LIPOPROTEÍNAS Y ALFA LIPOPROTEÍNAS obtenidos en el lipidograma (Tabla 3) presentan comportamiento inverso, mientras las betalipoproteínas se incrementan con la edad las alfa disminuyen, lo que explica porque la relación Beta/Alfa lipoproteínas da un coeficiente de correlación positivo ($r = 0.46$) (Fig. 6). En el último grupo de edad, que consta sólo de 3 casos no se pudo obtener este promedio porque un caso (II-7) presentó sólo Betalipoproteínas. Los valores medios de estas lipoproteínas dan valores más altos en los miembros mayores de 20 años (Tabla 3).

No se observan variaciones significativas en el estudio de los PROTEINOGRAMAS en relación con la edad (Tabla 2).

DISCUSION

Consideraciones Generales. Hemos encontrado que el 43.4 o/o de los miembros estudiados corresponden al Tipo II de la clasificación de Frederickson, Levy y Lees llamada hiperbetalipoproteinemia o hipercolesterolemia familiar (6, 7). En los miembros afectados un porcentaje ligeramente mayor corresponde al sexo masculino, lo que está de acuerdo con otros autores que estudian familias más numerosas y concluyen que no hay predominio de sexo (26-28). Sin embargo, el riesgo de enfermedad coronaria con hiperlipoproteinemia Tipo II es mayor para los hombres que las mujeres y éste se incrementa de acuerdo a la edad (28, 29). Observamos que ninguno de los miembros del sexo masculino de esta familia pasa de la 5ta. década. Lo que parecería indicar que hay una mayor supervivencia para el sexo femenino con hipercolesterolemia, ya que alcanzan edades mayores. Pero, al analizar la segunda generación (II) que es la que correspondería a esta edad, todos los miembros han muerto en primera

TABLA 4. VALORES DE COLESTEROL SÉRICO DE LOS PADRES Y SUS RESPECTIVOS HIJOS

PADRES	VALOR \bar{X} PADRES	HIJOS	VALOR \bar{X} HIJOS
III 3a : 258.2 III 3 : 416.5	337.35	1. 332.0 2. 333.2 3. 266.6	$\bar{X} = 310.5$
III 4 : 358.0 III 4a : 227.9	292.9	1. 199.9 2. 333.2 3. 224.9	$\bar{X} = 252.6$
III 6 : 333.2 III 6a : 199.0	266.1	1. 199.9 2. 224.9 3. 199.9 4. 216.5	$\bar{X} = 210.3$
III 10a : 258.0 III 10 : 550.0	404.0	1. 269.9 2. 249.9 3. 241.5 4. 199.9	$\bar{X} = 240.3$
III 8a : 199.0 III 8 : 299.9	249.4	1. 174.9 2. 216.5 3. 178.3	$\bar{X} = 189.9$
III 9a : 258.2 III 9 : 716.3	487.25	1. 358.2 2. 374.9 3. 183.3	$\bar{X} = 305.4$
III 11a : 198.2 III 11 : 249.9	224.05	1. 230.2 2. 199.9 3. 191.6	$\bar{X} = 207.2$
IV 11 : 333.2 IV 11a : 166.0	249.6	1. 332.2	

infancia y sólo uno de ellos (II-9) de infarto cardíaco a los 50 años. Para llegar a una conclusión valedera sería necesario estudiar a esta familia en el futuro y ver lo que sucede con los miembros del sexo masculino.

Hemos tenido particular interés en determinar la incidencia de enfermedad aterosclerótica en esta familia. Desde 1938 en que Muller asoció xantomatosis, hipercolesterolemia y angina de pecho (30), diferentes estudios han señalado la alta frecuencia de angina de pecho, infarto cardíaco y muerte súbita en pacientes con hiperlipidemia Tipo II (27, 29, 31, 35). Sin embargo, sólo hemos podido detectar un solo caso, (III-3) con enfermedad coronaria definida confirmado con un test de esfuerzo francamente positivo y otros 2 pacientes con electrocardiograma sugerente de enfermedad coronaria.

Esto se puede explicar porque sólo existen once miembros (4 hombres y 7 mujeres) que han pasado la edad de 40 años. Slack han considerado que la posibilidad del primer ataque de isquemia coronaria para el sexo

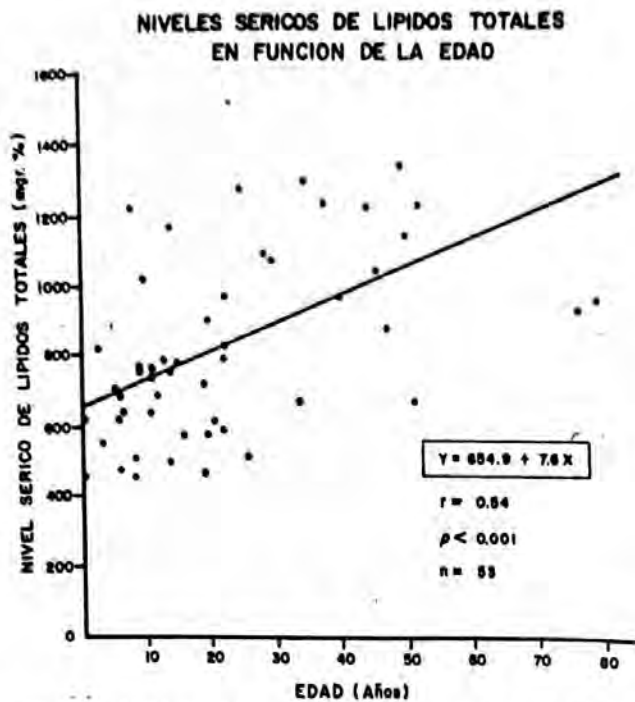


Fig. 5. Los lípidos totales se incrementan con la edad en forma similar al colesterol. Los datos corresponden a los 53 miembros estudiados.

masculino en este tipo de hiperbetalipoproteinemia es de 5.4 % para los 30 años, 51.4 % para los 50 años y 85.4 % para los 60 años y para las mujeres 0, 12.2 y 57.5 % respectivamente (29). Otro hecho interesante que se ha señalado es que el riesgo de enfermedad vascular periférica es menor en el Tipo II, que en los otros Tipos III, IV y V, (6). Nosotros encontramos que 3 de los miembros afectados que hacen un porcentaje de 13 %, tenían historia clara de claudicación intermitente en miembros inferiores. Estos hallazgos parecerían estar más de acuerdo con los estudios de Harlan y Col que señalan que cuando se estudia toda una familia, la supervivencia no es tan sombría como cuando se estudia en forma aislada los parientes que buscan atención médica (28). Estos autores encuentran que la supervivencia es compatible hasta la sexta, séptima y octava década, como lo encontramos en esta familia, sin que esto signifique que no hayan muertes súbitas, sobretodo en hombres jóvenes sin diagnóstico previo. En consecuencia, es recomendable realizar test de esfuerzo bajo control electrocardiográfico para buscar cambios que son índice de enfermedad coronaria o cardiopatía aterosclerótica asintomática. En cuanto el inicio de los síntomas todos los estudios dan resultados similares, tienden a aparecer en el hombre en la quinta década de vida y en la mujer en la sexta con muerte de cinco a diez años después (36-39). Un inicio más temprano de aterosclerosis probablemente está en relación con la severidad del desorden, su asociación con xantomatosis y de la concomitancia de otros factores de riesgos como hipertensión arterial, tabaco, vida sedentaria, personalidad, etc. Datos más concretos, sólo se podrán obtener en un estudio prospectivo de familias con el mismo tipo de defecto metabólico.

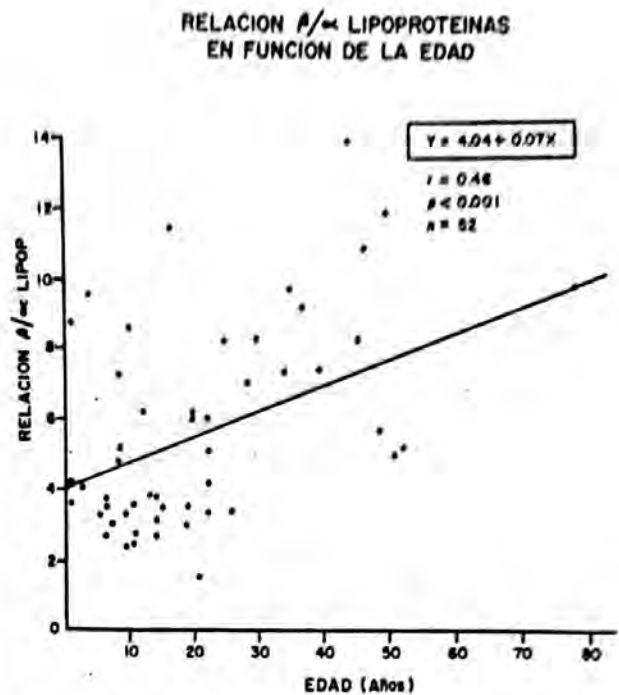


Fig. 6. La relación aumenta porque las betalipoproteínas se incrementan con la edad y las alfa lipoproteínas disminuyen.

La presencia de halo corneal fue el hallazgo más frecuente en esta familia, correspondiente a 11 pacientes, todos ellos miembros afectados, lo que hace una incidencia del 45.8 %. Esta cifra está de acuerdo con Welin y Crame que lo encuentran en el 45 % de sus casos, (40) es inferior a Guravich que señala 54 %, (38), pero superior a la de otros autores (27, 28, 36, 41). Por otra parte hay familias en las cuales no se encuentra halo corneal (42). Esto posiblemente está en relación con los rasgos característicos de las diferentes familias o en la amplia variación en las edades de los diferentes grupos estudiados. El de su aparición en 2 niños, de 8 y 10 años, y en cuatro menores de 22 años antes de que estén presentes signos de xantomatosis tendinosa, nos indica que es uno de los signos más precoces en aparecer en esta familia. Su aparición a temprana edad ha sido relacionada con incremento de triglicéridos y/o colesterol; sin embargo, su presencia en edades avanzadas no tiene una asociación definitiva con el trastorno de los lípidos.

La presencia de xantomatosis tendinosa en seis pacientes afectados, todos ellos asociados a halo corneal y mayores de 22 años de edad, representan el 26 % del Grupo I. Se ha sugerido que los homocigotes son los que desarrollan xantomatosis por debajo de los 20 años y que los heterocigotes después de los 30 años, (28). El menor de nuestros pacientes con xantomas tendinosos fue de 22 años, el cual tenía xantomatosis localizada inicial en el extensor del dedo gordo del pie (IV-11). Observamos que a medida que se incrementa la edad se hace más severa y difusa la distribución de los xantomas, de preferencia en los extensores de los dedos de las manos, sin que aparentemente haya correlación con las manifestaciones clínicas de aterosclerosis. Todos los miembros con xantomatosis,



excepto el que tenía xantomatosis inicial, tenía colesterol por encima de los 400 mgr., lo que concuerda con el conocimiento de que entre los componentes lípidos del xantoma, el colesterol está en mayor porcentaje a diferencia del xantoma tuberoso en el que predominan los triglicéridos (22, 44). Parece ser que el colesterol se deposita selectivamente en los tendones por ser tejidos que están sometidos continuamente a tensión, presión y trauma. No hemos encontrado xantomas tuberosos ni xantelasmas en esta familia.

Merece especial comentario la paciente IV-14, hija de un padre afectado que tenía discreta hipertensión arterial diastólica, aumento de pilosidad en extremidades y edema de manos y presentaba un cuadro bioquímico compatible con hiperbetalipoproteinemia; sin embargo, no la podemos considerar dentro de los afectados porque estuvo tomando metenolona, un derivado androgénico que aumentan las Betalipoproteínas. Es necesario realizar nuevos estudios después de que desaparezca el efecto de este anabólico para clasificarla adecuadamente.

El hallazgo en una paciente de un soplo sistólico, audible en todos los focos, no corresponde a lo descrito por otros autores como estenosis aórtica por xantomatosis valvular (45), el soplo de esta paciente era más bien de tipo no significativo sin repercusión hemodinámica.

Otros hallazgos que nos parecen importantes son obesidad y lipomas. Dos pacientes tenían obesidad exógena moderada, uno de ellos pertenecía al grupo de afectados (IV-1) y el otro (III-5) tenía colesterol dentro de límites superiores normales. Hartman y Wyss citan que el peso tiene relación con los niveles de lípidos sanguíneos (46). Los dos pacientes con lipoma pertenecen al grupo de afectados, en la literatura ningún autor señala este hallazgo en pacientes con hipercolesterolemia familiar.

Al parecer todos los pacientes tenían una alimentación adecuada debido al nivel socio-económico al que pertenecen. No hemos podido establecer una correlación adecuada entre los pacientes afectados y no afectados con el tipo de alimentación. En los pacientes que refieren alimentación a predominio proteico, el número de afectados y no afectados era igual. Pese al tipo simple de investigación, nuestros resultados son coincidentes con el conocimiento de que el tipo de alimentación libre con predominio de uno u otro componente, no juega rol importante en determinar los niveles del colesterol en hipercolesterolemia familiar (28). A diferencia de lo que existe con dietas estrictas, como en los vegetarianos que tienen valores más bajos (47).

Los resultados del análisis del electrocardiograma son interesantes ya que 19 (41.3 %) de todos los miembros estudiados tenían arritmia sinusal y/o bradicardia sinusal, como si este hallazgo tuviera una determinación genética. Estas arritmias estaban distribuidas a lo largo de todas las edades en el árbol genealógico, sin guardar relación con el cuadro bioquímico de los lípidos estudiados. En la literatura revisada no se consigna este hecho.

Es recomendable observar el aspecto del suero obtenido después de 12 a 14 horas de ayuno y luego de conservarlo a 4°C. por 24 horas, porque es una medida indirecta y práctica del nivel de triglicéridos séricos. En todo el grupo familiar el aspecto del suero fue claro, lo cual coincide con el dosaje de triglicéridos en el laboratorio.

Keys y Col señalan que el nivel de colesterol de sujetos normales aumenta hasta los 55 años y a partir de entonces disminuye (48). En nuestros promedios por décadas se observa un descenso en la quinta década y discreta elevación en los mayores de 60 años, el número de pacientes es pequeño para sacar conclusiones de estos cambios. Los resultados del análisis de porcentajes de miembros afectados por década de vida nos indican que a mayor edad el diagnóstico es más claro y parecería que el desorden se hace más evidente. La causa de esta elevación del nivel de lípidos en relación con la edad es desconocida pero sugiere que los mismos mecanismos operan en los afectados y en los normales. El comportamiento de los lípidos totales es similar al del colesterol.

Los triglicéridos también se incrementan con la edad pero con una línea de regresión más horizontal. Nuestros hallazgos coinciden con los de Harlan, Graham y Estes en que parece que los niveles de triglicéridos séricos no tienen relación con la presencia de hipercolesterolemia (28). Los Betalipoproteínas que contienen 25 % de proteínas y 50 % de colesterol, se incrementa con la edad en este desorden, mientras que las alfalipoproteínas disminuyen, lo que explica porque la relación Beta/Alfalipoproteínas aumenta con la edad conforme se puede observar en la figura 6. Los valores promedios por décadas de vida son superiores a los considerados normales en el laboratorio del Instituto de Investigaciones de la Altura.

Consideraciones Genéticas: Desde que Svendsen en 1940 sugirió, por primera vez, la transmisión genética de la hipercolesterolemia familiar (49) se han sucedido una serie de investigaciones que han estudiado este desorden y sostienen que la transmisión genética es a través de un patrón dominante o teoría monogénica (32, 41, 42, 50). Por otro lado, Mc Kusick ha propuesto la teoría multifactorial o poligénica, según la cual este desorden es transmitido a través de varios genes que son aportados por ambos padres (51).

La teoría multigénica o poligénica sostiene que tanto el padre como la madre aportan genes alterados (hipercolesterolémicos) y es la suma de efectos de los mismos lo que permitiría la expresividad del desorden clínico y/o bioquímico.

En la familia estudiada habría que suponer que desde la primera generación ambos padres tenían genes hipercolesterolémicos, y que en la segunda generación algunos de sus hijos se casaron con personas que también tenían genes hipercolesterolémicos para así manifestarse el desorden en forma sucesiva. Parecería más razonable pensar que el desorden se transmitió de generación en generación a través de patrón dominante (teoría monogénica).

La bimodalidad en la expresión del nivel de colesterol y la presencia de igual número de hijos afectados y no afectados, son dos puntos de apoyo para la teoría monogénica. Algunos investigadores que sostienen la teoría del gen dominante (monogénica), han señalado la existencia de la bimodalidad en el nivel de colesterol (28, 32), sin embargo, Jensen y Blankenhorn (43) en una crítica al hallazgo de bimodalidad en dichos trabajos mencionan que no fueran incluidos todos los miembros estudiados, y que parecería que los valores de colesterol tomados como límites superiores normales han sido arbitrarios. Por otro lado, en un reciente trabajo de Schrott y Col (52) demuestran claramente la bimodalidad en los niveles de colesterol en una familia estudiada.

En nuestro caso si bien los histogramas mostrados en la figura 3 no son definitivos en demostrar la bimodalidad, se observa que hay una tendencia hacia ella sobre todo en el grupo de menores de 20 años.

Al analizar Jensen y Blankenhorn la familia reportada por Alvord (32), señalan que hay un cambio en la distribución del nivel del colesterol en 6 generaciones, disminu-

yendo la incidencia de hipercolesterolemia de una generación a la otra, explican que esto se debería a que nuevos genes (teoría poligénica) influirían en que el nivel de colesterol sea más bajo. Nosotros pensamos que los niveles de colesterol más bajos observados en la última generación se deben a que por menor edad hay valores más bajos.

Shaefer y Col (53) y Bruell (54) han señalado que el nivel de colesterol está determinado genéticamente por ambos padres, constituyendo esto un punto de soporte para la teoría poligénica. En nuestro estudio, relacionando los valores medios de colesterol de los padres (semi-suma de los valores de los padres) con los valores de sus respectivos hijos (cuadro N° 4) observamos que sólo existe correlación en dos casos, que se podría explicar por variaciones de los niveles de colesterol con la edad.

Hasta ahora se discute donde se encuentra la falla primaria, si en la síntesis de colesterol (28), en el metabolismo de las betalipoproteínas o en las apoproteínas de las Betalipoproteínas (6). Cuando se conozca el efecto primario de este desorden se aclararán posiblemente muchas dudas y contraposiciones hoy presentes.

BIBLIOGRAFIA

1. World Health Organization. Technical Reports, Ser. N° 143, 1957.
2. Lees, R.S., Hatch F. T.: Sharper separation of lipoprotein species by paper electrophoresis in albumin containing buffer. *J. Lab. Clin. Med.* 61: 518, 1963.
3. Noble, R.P.: Electrophoretic separation of plasma lipoproteins in agarose gel. *J. Lipid Res.* 9: 693, 1968.
4. Beaumont, J.L., Carlson, L.A., Cooper, G.R. et al: Classification of hiperlipidemias and lipoproteinemias: *Bull. W.H.O.* 43: 891, 1970.
5. Hanig, M., Shainoff, R. and Lowy, A.D.: Flotational lipoproteins extracted from human atherosclerotic aortas. *Science* 124: 176, 1956.
6. Fredrickson, D.S., Levy, R.I. and Lees, R.S.: Fat transport in lipoproteins: an integrated approach to mechanisms and disorders. *N. Eng. J. Med.* 276: 34, 94, 148, 215, 273, 1967.
7. Fredrickson, D.S.; and Lees, R.S. A sistem for phenotyping hiperlipoproteinemia. *Circulation* 31: 321, 1965.
8. Levy, R.J., Fredrickson, D.S.: Diagnosis and management of hiperlipoproteinemia. *Am. J. Cardiol.* 22: 576, 1968.
9. Lees, R.S. and Wilson, D.E.: The treatment of hiperlipidemia. *N. Eng. J. Med.* 284: 186, 1971.
10. Abugattas, R. y Morales, R.: Xantomatosis hipercolesterolemica familiar Arch. Peruanos Pat. Clin. 14: 1, 1960.
11. Moreno, B.D.: Lipemia y Colesterolemia totales en niños normales. Tesis (Br.) Lima. UNMSM, 1957.
12. Torres, A.: Colesterol total y protefnas totales en niños desnutridos de 3 a 12 años. Tesis (Br.) Lima, UNMSM, 1959.
13. Willis, V. C.: Colesterol en obreros de Toquepala, Tesis (Br.) Lima, 1959.
14. Kruger, P.F.: Colesterolemia y Lipidemia totales en obreros de la altura (La Oroya) Tesis (Br.) Lima, UNMSM, 1961.
15. Vásquez, P.R.: Eclampsia y Colesterol, Tesis (Br.) Lima, UNMSM, 1963.
16. Azcárate, T.L.: Colesterol en recién nacidos. Tesis (Br.) UNMSM, 1964.
17. Rotta, A. Morales, G. y Battilana, G.: Valores de Colesterol sanguíneo y de presión arterial en sujetos sanos, de nivel del mar y altura. *Rev. Peruana Card.* 12: 9, 1965.
18. Alcalde, B. C.: Determinación sérica de betalipoproteínas en arterioesclerosis. Tesis (Br.) Lima, UNMSM, 1965.
19. Osore, A. C.: Colesterol total de recién nacidos y control al mes de edad. Tesis (Br.) UNMSM, 1969.
20. Chiamori, N. and Henry, R. J. Study of the ferric chloride method for determination of total cholesterol and cholesterol esters. *Am J. Clin. Pathol.* 31: 305, 1959.
21. Research Dept. of I. C. I. Pharmaceutical Division Payton, Cheshire. The Thorp-Micronephelometer. 1965.
22. Kunkel, H. G. Ahrens, E. H., Jr., and Fisenmenber, W. J. Application of turbidimetric methods for estimation of gammaglobulin and total lipid to study of patients with liver disease *gastroenterology* 11: 499, 1948.
23. Wilcox, A. A., Wertlake, P. T., Haley, M. I. and Peterson, J. E. Pre-staining procedure for electrophoretic study of serum lipoproteins. *Proc. Soc. Exper. Biol and med.* 98: 718, 1958.
24. Jencks, W. P., Jetton, M. R. and Durrum, E. L. Paper electrophoresis as a quantitative method; serum proteins 60: 205, 1955.
25. Levy, R. J., Bonnell, M. and Ernest, N. D., Dietary management of hiper lipoproteinemia. *J. Am Diet. Assoc.* 58: 406, 1971.
26. Wheeler, E. O. The genetic aspects of atherosclerosis *Amer. J. Med.* 653, 1957.
27. Epstein F. H., Block, W. D., Hand, E. A., Francis T. Jr. Familial hypercholesterolemia, xanthomatosis and coronary heart disease. *Amer. J. Med.* 26: 39, 1959.
28. Harlan, W. R., Graham, J. B. and Estes, E. H. Familial hypercholesterolemia A Genetic and metabolic study. *Medicine* 45: 77, 1966.
29. Slack, J. Risks of ischaemic heart-disease in familial hiperlipoproteinaemic states. *Lancet*, 2: 1380, 1969.

30. Muller, C.: Angina pectoris in hereditary xanthomatosis. Arch. Intern. Med., 64: 673, 1938.
31. Engelberg, H. and Newman, B. A. Xanthomatosis: a cause of coronary artery disease in young adults. J.A.M.A., 122: 1167, 1943.
32. Alvord, R. M. Coronary heart disease and xanthome tube rosum associated with hereditary hyperlipidemia. Arch. Intern. Med., 84: 1002, 1949.
33. Adlersberg, D., Hypercholesterolemia with predisposition to atherosclerosis. Amer. J. Med., 11: 600, 1951.
34. Adlersberg, D. and Schaefer, L.E. The interplay of heredity and environment in the regulation of circulating lipids and in atherogenesis Amer. J. Med., 26: 1, 1959.
35. Dayton, S., Chapman, J. M., Lee, P. M., and Papjak, G. J. Cholesterol atherosclerosis, ischemic heart disease and stroke. Ann. Int. Med. 72: 97, 1970.
36. Adlersberg, D., Parets, A. D. and Boas, E. P. Genetics of atherosclerosis, studies of families with xantomata and im selected patients with coronary artery disease under the age of 50 years J.A.M.A., 141: 246, 1949.
37. Leonard, J. Hereditary hypercholesterolemic xanthomatosis. Lancet 2: 1239, 1956.
38. Guravich, J. L. Familial hypercholesterolemic xanthomatosis. A preliminar report. Amer. J. Med. 26: 9, 1959.
39. Hirsch horn, K. and Wilkinson, C. F. The mode of inheritance in essential familial hipercholesterolemic, Amer. J. Med. 26: 60, 1959.
40. Wellin, G., and Krame, K. Hypercholesteremi, xanthomatosis, och coronar insufficiens. Nord Med., 57: 765, 1957.
41. Piper, J. and Orrild, L. Essential familial hypercholesterolemia and xanthomatosis. Amer. J. Med. 21: 34, 1956.
42. Wilkinson, C. F., Hand, E.A. and Fliegelman, M.T. Essential familial hypercholesterolemia. Ann Intern. Med. 29: 671, 1948.
43. Jensen, J. and Blankenhorn, D.H The inheritance of familial hypercholesterolemia. Amer. J. Med. 52: 499, 1972.
44. Fletcher, R. F. and Gloster, J. The lipids in xanthomatosis. J., Clin. Invest. 43: 2104, 1964.
45. Khachadurian, A. K., The inheritance of essential familial hypercholesterolemia. Amer. J. Med. 37: 402, 1964.
46. Hartmann, G. Y Wyss, F. Hiperlipidemias. Barcelona (España) Editorial Científico-Médico, Pág. 35, 1972.
47. Kirkeby, K. Blood lipids, hipoproteins and proteins in vegetariens Acta Med. Scand. 179: 43, 1966.
48. Keys, A., Mickelsen, O., Miller, E.O., Hayes, E.R. and Todd, R.L. The concentration of cholesterol in the blood of normal man and its relation to age. J. Clin. Invest., 29: 137, 1950.
49. Svendsen, M., Are supernormal cholesterol valnes in serum caused by a dominantly inherited factor. Acta Med. Scand. 104: 235, 1940.
50. Kornerup, V., Familial hypercholesterolemia og xanthomatose, Kolding, Konrad Jorgensen, 1948.
51. Mc Kusick V.A. Genetic factors in cardiovascular disease. I. The four major types of cardiovascular disease. Mod. Conc cardiovascular Dis. 28: 535, 1959.
52. Schrott, H. G., Goldstein, J.L., Hazzrad, W.R., Mc Goodwin, M.M. and Motulsky, A.G. Familial hypercholesterolemia in a large Kindred, Ann Int. Med. 76: 711, 1972.
53. Schaefer, L.E., Adlersberg, D., A.G. Hereditary, enviroment and serum cholesterol. A study of 201 healthy families. Circulation, 17: 537, 1958.
54. Bruell, J. H. Additive inheritance of serum cholesterol level in mice. Science. 142: 1964, 1963.

