

RAFAEL CARMENA RODRÍGUEZ

Catedrático de Patología Médica de la
Facultad de Medicina y Odontología de Valencia

INVESTIGACIONES SOBRE EL METABOLISMO DEL COLESTEROL EN LA COMUNIDAD VALENCIANA





LA REAL SOCIEDAD ECONOMICA DE AMIGOS DEL PAIS Y
LA FACULTAD DE MEDICINA Y ODONTOLOGIA DE LA UNIVERSITAT DE VALENCIA

Se complacen en invitar a la Conferencia que se celebrará el día 1 de Abril, a las 19:30 horas en el Centro Cultural de BANGAIXA, Plaza de Tetuán, 23, a cargo del:

Prof. Dr. D. Rafael Carmena Rodríguez
(Catedrático de Patología Médica de la Facultad de Medicina y Odontología de Valencia)

Sobre el tema: "Investigaciones sobre el metabolismo del colesterol en la Comunidad Valenciana"

Colabora: **BANGAIXA**

Valencia, Abril de 2003

PRESENTACIÓN

MUY buenas tardes a todos, vamos a iniciar la sesión de esta tarde que tal y como habéis recibido todos vosotros en la convocatoria, intervendrán el Profesor Don Rafael Carmena Rodríguez para hablar sobre investigaciones del metabolismo del colesterol en la Comunidad Valenciana deciros que es la primera sesión que se celebra después de haber concluido nuestro 225 Aniversario es una sociedad como sabéis que tiene ya una cierta edad, no todos tenemos 25 años como se puede comprobar pero bueno, alguna como en este caso la Real Sociedad Económica del País ha cumplido 225 años y el primer acto que celebramos después de haber concluido la exposición que ha tenido por cierto machismo éxito, han pasado a visitarlo mas de 20.000 Valencianos y del concierto también para celebrar el 225 Aniversario que celebramos en el Palau de la Música interviene como decía Don Rafael Carmena como conferenciante en el acto de esta tarde, la presentación la hara el doctor D. José Luis Barberá que es miembro de la Junta de Gobierno de la Real Sociedad Económica de Amigos del País, tiene la palabra del Dr. Barberá;

Buenas tardes a todos, esta la Real Sociedad Económica del País de Valencia, una gran satisfacción contar con un conferenciante que es un ilustre valenciano, el profesor Carmena nace en valencia y cursa sus estudios de licenciatura en nuestra facultad de medicina, con premio extraordinario y se doctora en la Universidad de Valencia, ha sido Medico interno de la Universidad de medicina de **FRIBOURG** y becario de la Fundación **Fulbright**, fundación Farmae, para trabajar en el laboratorio de higiene fisiológica del profesor Grande Covian en la Universidad de Minesota y en cuya Universidad ha sido Jefe de residentes del Departamento de Medicina e Instructor de clínica Medica de endicronología en el mismo departamento. Profesor adjunto de Patología General de la facultad de medicina de Valencia y Jefe de Sección de Medicina interna, en el Hospital Clínico Universitario, Catedrático de medicina, patología y clínica medica y Jefe de Departamento de Medicina de la ciudad sanitaria de Virgen de la Resaica en Murcia, catedrático y Jefe de Medicina del Depar. Asistencial servicio endocrinología y nutrición del Hospital clínico de Valencia

desde 1982 hasta la actualidad, es académico numérico de Reales Academias de Medicina de Murcia y Valencia, miembro de la Asociación Americana de Diabetes y de la Europea para el estudio de la Diabetes, Arteriosclerosis, de la Internacional de Medicina Interna y de las españolas de Diabetes Endocrinología y Nutrición Arteriosclerosis, Obesidad, Nutrición básica aplicada, es miembro de honor de la Sociedad Chilena de Endocrinología de la Latinoamérica de Arteriosclerosis de Medicina Interna de Argentina, profesor visitante de la Universidad de Minesota y de Montreal y de Corrales de Argentina, ha dirigido 33 Tesis Doctorales y es Autor de más de 200 trabajos científicos monografías sobre hiperlipemias, diabetes, nutrición obesidad y capítulos de libros de texto en español y en Inglés, es Presidente de la Fundación Valenciana de Arteriosclerosis Expresidente de la española y Vi-cepresidente de la Sociedad Mediterránea para el Estudio de la Arteriosclerosis ha presidido numerosos congresos españoles y extranjeros y preside la comisión de investigación clínica y Doctorado Departamento de medicina en la Universidad de Valencia miembro de la comisión de expertos de la Comunidad Valenciana y miembro asesor de la Fundación Centro Nacional de Investigaciones cardiovasculares del Instituto Carlos III de Madrid y es premio Rey Don Jaime de Medicina Clínica en la convocatoria del 2002, después de este curriculum poco o nada creo que hay que añadir, pero yo no quiero finalizar sin antes señalar las cualidades humanas y que coma maestro tiene el Profesor Carmena y lo haré con una frase que el dice a sus alumnos “la técnica que os enseño pasará pero no el mensaje de unir la ciencia con el cariño hacia el paciente”.

El Profesor Carmena tiene la palabra.

JOSÉ LUIS BARBERÁ PROSPER
RSEAP

INVESTIGACIONES SOBRE EL METABOLISMO DEL COLESTEROL EN LA COMUNIDAD VALENCIANA

Rafael Carmena Rodríguez

Catedrático de Patología Médica

MUCHÍSIMAS gracias para mí es realmente un honor y una gran satisfacción ocupar esta tribuna creo que mi querido amigo José Luis Barberá, se ha excedido enormemente en el recital de algunos de los meritos que supuestamente tengo, hay un punto que sin embargo tengo que modificarte José Luis, yo soy un Valenciano nacido en Cádiz, vivo en Valencia desde que tenía 3 años pero en realidad en honor a la verdad debemos de dejar el asunto del lugar de nacimiento como corresponde por lo demás muchas gracias.

Uds. se preguntarán pues que tiene que ver el tema que vamos a desarrollar a lo largo de los próximos minutos, con la Resl Sociedad Económica de Amigos del País y realmente hablando hace unos momentos antes de subir estábamos viendo que el objetivo prioritario de este tipo de sociedad es la difusión de conocimientos que contribuyan al bienestar de la sociedad, yo creo que la investigación, el objetivo de la investigación que es promover el conocimiento que es realmente el descubrimiento de la verdad es algo que en definitiva conduce al bienestar de esa misma sociedad.

Yo creo que todos los que estamos aquí tenemos la convicción de que la investigación científica y el desarrollo tecnológico son las únicas vías para alcanzar un desarrollo económico sostenido y con el bienestar de la sociedad desde claro una perspectiva como la mía que es la perspectiva de médico pues lógicamente la investigación biomédica y sus aplicaciones a la salud forman un campo indudable interés en estos momentos por eso cuando me pidieron, me invitaron para acudir a esta tribuna gustosamente acepte pense que desarrollar ante Uds. un poquito lo que ha sido nuestra actividad en los últimos 20-22 años que hace desde que me volví a incorporar a esta Universidad pues podía tener un cierto interés, la investigación en medicina clásicamente se ha entendido como investigación básica lo que se hace en los laboratorios de investigación utilizando etiquetas, utilizando muchas veces también animales de experimentación y la frase famosa siempre ha sido buena esto lo que se investiga y se descubre aquí va al banco del laboratorio, a la cabecera del enfermo esto es un poco el lema que ha presidido este tipo de investigación que sigue siendo una investigación importantísima y una investigación además en auge, numero de

comunicaciones y de revistas en este campo extraordinario y luego esta la investigación clínica que es la investigación que se ha hecho siempre con o sobre el enfermo y este tipo de investigación generalmente ha sido una investigación clinicopatológica, durante muchos años ha sido apoyada en correlacionar los síntomas con los hallazgos en las autopsias o con los hallazgos en las biopsias y tuvo un momento de enorme esplendor la investigación clínica sin duda alguna finales del siglo XIX hasta aproximadamente 1960. Cuando la investigación básica y la aparición de la biológica molecular surge de una forma realmente imparable, y la investigación clínica se ha quedado en este sentido un poco mas estancada, por eso el tercer modelo de investigación que surge en los últimos 10 años y que recibe un nombre un poco curioso que es el de investigación transnacional lo que trata precisamente es de unir a los básicos a los biólogos moleculares con los médicos que vemos enfermos o sea trasladar los descubrimientos del laboratorio a la clínica y a la vez también el sentido contrario.

Las preguntas que uno se hace cuando esta pasando visita en un hospital o cuando está viendo enfermos en una consulta les pregunta que uno se hace se las llevamos también al biólogo molecular y de esta forma hay una traslación pero de doble dirección, de esto a lo largo de la conferencia podrán ver que es un poco pues lo que hemos intentado, no estoy seguro que lo estemos consiguiendo del todo en el hospital clínico, pero antes de meterme en eso nos vamos a detener durante los primeros minutos en este punto, esta marcando en amarillo que es como la epidemiología que es una actividad muy antigua y que el estudio de las epidemias no les hace falta que les diga que se remonta a muchos siglos atrás pero las ejpidemiologias de enfermedades crónicas no transmisibles no infecciosas es algo que aparece mucho después este nuevo modelo de epidemiología en realidad arranca al acabar la segunda guerra mundial a partir de 1945 Y es el estudio de enfermedades crónicas muy prevalentes en las sociedades desarrolladas como es la arteriosclerosis, el cáncer, la hipertensión arterial, la diabetes y alguna otra y como con el procedimiento epidemiológico de observación de estas poblaciones se ha podido identificar los factores que van asociados al riesgo de padecerlas y es un hecho avanzar muchísimo en lo que se refiere sobre todo a su prevención, naturalmente yo me voy a ocupar solamente de aspectos de la epidemiología cardiovascular en relación con este problema, este problema es la arteriosclerosis esto que les estoy señalando es una gran placa de grasa ateroma y como ven esta obstruyendo casi al 50% la luz de un vaso coronario, de la arteria coronaria esto es arteriosclerosis coronaria y la epidemiología cardiovascular tiene una existencia relativamente breve en Europa y también desde luego en España.

Esta foto, probablemente es una de las primeras reuniones primer seminario de epidemiología cardiovascular que logró como ven hace ahora 30 años bajo los impulsos de un gran cardiólogo catalán de Barcelona el Doctor Ignacio Balaguer Bilnon, que es el señor que fue pionero de la epideomelogia cardiovascular en España y que consiguió traer epidemiologos en aquel momento

de gran prestigio. En aquella época no había ordenadores no había Power point y los dibujos se hacían en la pizarra y esta curva que ven aquí, pues es la curva del estudio demostrando que cuanto más alto estaba el colesterol mas mortalidad coronaria había.

Esto hace 30 años parece que fue ayer pero sin embargo en aquel momento era una gran novedad aquí esta uno de mis mentores el Profesor Grande Covian tb en una foto antigua y este es el laboratorio de higiene fisiológica donde yo hice mi tesis doctoral y se lo quiero poner para que vean que el laboratorio en realidad es muy modesto en cuanto a su apariencia es la entrada a la puerta 27 del estadio de Fútbol de la Universidad de Minnessota y esto estuvo en funcionamiento hasta el año 1975 en que ya la Universidad construyó un gran edificio y se pudieron trasladar allí, pero que en los años 40 en plena guerra mundial esto es lo que se hacía, el Rico Fermi hizo sus descubrimientos en un laboratorio muy similar que estaba en el estadio de Fútbol de Universidad de Chicago, se metía uno y no veía el sol en absoluto entrabas de noche y salías de noche, no había ventanas todo con aire acondicionado, pero se trabajaba muy duro y en ese laboratorio hicimos nuestro primeros trabajos y yo les traigo aquí un resumen de lo que el publico en el 56 que fue esta famosa diapositiva demostrando por una parte que la grasa de la dieta influye sobre el colesterol de la sangre, en la abscisa tienen el porcentaje de las calorías de la dieta que provienen de la grasa y en la ordenada tienen el colesterol total en sangre con miligramos. Por el DP y él habían recorrido ya muchos países entre los años 50 y 55 había estado en Madrid aquí hay una muestra de población de Vallecas hay muestra de japoneses e Italianos, Suecos y como ven es muy significativo que cuanto más grasa había en la dieta mas alto era el colesterol y que además de la dieta, el medio ambiente era mucho mas determinante que la etnia, los Japoneses que se habían ido a vivir a los Angeles pues tenían el mismo colesterol que los Angloamericanos mientras que los Japoneses que seguían viviendo en el Japón, comían la dieta Japonesa tenían el colesterol muy bajo esto fue el germen del estudio llamado de los 7 países que llevó a cabo y donde como ven los niveles de colesterol en sangre están en el eje horizontal en la abscisa con la mortalidad por infarto de miocardio que esta en la ordenada, y cuando mas alto es el colesterol. Finlandia que fue el País del Norte de Europa que se estudio por EEUU la mortalidad coronaria es mucho mayor.

Fruto de estos estudios y de otros como el estudio franco de poblaciones durante un periodo de tiempo se pudo ver que el desarrollo de la placa de ateroma la evolución de la arteriosclerosis pues seguía un curso de varias décadas donde realmente había poca clínica, silencio clínico hasta que se cruzaba el horizonte de los síntomas y el horizonte se cruzaba a veces de manera catastrófica con un infarto de miocardio que ya podía ser mortal en primera instancia o con un accidente cerebro vascular o con gangrena en las piernas o con la aparición de aneurisma en la aorta abdominal.

Interesaba por tanto saber que factores son los que determinan esta progresión para poder prevenir esta serie de complicaciones y entre 1965-1970

estos estudios epidemiológicos que les decía llegaron a la conclusión que se podía identificar como factor de riesgo para sufrir arteriosclerosis coronaria, el sexo masculino y por supuesto la edad factores difícilmente modificables, la hipercolesterolemia el hábito de fumar y la hipertensión estos fueron entonces llamados en el año 1970 factores de riesgo cardiovascular con los años fíjense lo que ha ocurrido esto parece el mapa de los Balcanes ahora, tenemos muchos mas factores tenemos factores relacionados con la coagulación de la sangre, niveles altos de fibrinogeno tenemos todo el tema de la oxidación, el tema de la resistencia a la insulina por supuesto de la diabetes es muy importante los valores altos de homocisteína en sangre son también un factor de riesgo indudable.

La inflamación, los lípidos ya no es sólo el colesterol, sino que hemos ido fraccionando en colesterol hdl bajo, con colesterol ldl alto y permanecen por supuesto la hipertensión y el tabaco, pero dejen me que les simplifique un poco la vida porque muchos de estos factores que están en esta zona tan dispersa, están relacionados con esto, con el sedentarismo de forma que la Asociación Americana de corazón, este mismo año en enero ha publicado, una guía donde se identifica cuales son los cuatro factores de riesgo realmente modificables, así desaparece el sexo masculino, desaparece la edad, pero tenemos la hipercolesterolemia, el tabaquismo, la hipertensión y el sedentarismo como causa importante de que la población engorde.

De que la población se haga diabética, de que en la población aparezcan muchos de esos factores relacionados también con la trombosis que habíamos visto antes y esto sería realmente lo que uno se tiene que llevar en la cabeza esta noche cuando se vayan Uds. a casa, estos cuatro factores hay que prestarles atención yo me voy a centrar lógicamente en uno, que es la hipercolesterolemia, una de las cosas que tuvimos que aprender era el metabolismo del colesterol, identificar la partícula que transporta nada menos que el 70% del colesterol que tenemos en la sangre que es una partícula que se conoce como lipoproteína de baja densidad, para entendernos de forma abreviada LDL, en esta partícula hay colesterol libre o colesterol no esterificado y claro la corteza, el colesterol esterificado con ácidos grasos esta en el interior, y el metabolismo de estas partículas y perdonen que este se vuelva de pronto un poquito mas complicado es el siguiente.

Nosotros recibimos colesterol y grasa de la alimentación de la dieta que lo incorporamos a través de estas partículas muy grandes del intestino por aquí nos llega grasa y nos llega colesterol al hígado, el hígado por otra parte sintetiza colesterol en lipoproteínas de muy baja densidad que luego se transforman en lipoproteínas de densidad intermedia que finalmente son las que se convierten en el colesterol que hemos llamado malo al colesterol LdL que puede regresar al hígado pero que en gran parte es también ofrecido a los tejidos que necesitan colesterol, todos nuestros tejidos necesitan colesterol para reponer sus membranas celulares y en algún caso incluso para sintetizar, productos como hormonas la corteza suprarrenal o en el ovario, o en el testículo, las hor-

monas sexuales son también derivadas de la moléculas del colesterol, o sea que el colesterol no es que sea siempre malo, aquí quiero subrayarles dos elementos fundamentales de este esquema que tienen que funcionar bien los receptores, el receptor LdL ,fundamentalmente en el hígado y tenemos que tener una Apoproteína que es la b , que es la que el receptor reconoce.

Para que el receptor capte y metabolice a la partícula esta hace falta que exista una partícula una Apoproteína b que sea normal eso da pie a dos patologías que son las que hemos estudiado y que brevemente trataré de exponer, sus dos formas de aumento del colesterol por una herencia de un solo gen que este mutado por eso se habla de enfermedades monogenicas con un gen con herencia de tipo autonómica dominante o sea que tiene una gran penetrancia y que vamos a tener tres generaciones afectadas con posibilidad de estudiar y que desgraciadamente causan arteriosclerosis en edades muy precoces una es la hipercolesterolemia familiar donde lo que esta mutado es el gen receptor LdL hace que el receptor no funcione y la otra que veremos a continuación es la enfermedad que se conoce como “apo” defectuosa familiar, porque ahí las mutaciones afectan a la Apoproteína b que aunque el receptor sea normal aquí no se puede unir fácilmente la LdL al receptor en el caso hiperglucemia familiar que veremos primero hay sujetos afortunadamente no muy frecuentes uno por cada millón de habitantes que carecen por completo de receptor porque han heredado tanto del padre como de la madre la mutación.

Estos sujetos tienen niveles de colesterol LdL extraordinariamente altos por encima de 600 una persona normal pues debe tener por debajo de 130, estas personas sufren infarto de miocardia muy jóvenes el caso mas joven es un recién nacido de 18 meses tuvo un infarto de miocardio, prácticamente no se conoce ninguno que haya sobrevivido mas allá de los 35 años mueren antes por infarto de miocardio los heterozigotos tienen un alero normal una parte del receptor, un solo receptor que les funciona y el otro no, estos son muy frecuentes uno por cada 500 en la población es una enfermedad hereditaria más frecuente, el receptor es una proteína que esta colgando por fuera de la célula, esto imagínense que es la membrana de la célula, el receptor esta actuando dentro pero colgando hacia el exterior y tiene 7 falaz que están marcadas aquí que son donde por tanto la LdL será captada internalizada y degradada y quitada de la circulación cuando el receptor no existe o existe sólo al 50% las Ldl no tienen donde acudir, aumentan en su tasa circulante por la sangre sufren modificaciones como la oxidación otro tipo de modificaciones y penetran desgraciadamente en las arterias con gran facilidad y estas bolas de grasa que les he pintado aquí, representan lo que veíamos en la segunda diapositiva una placa de ateroma esto es lo que constituye la hipercolesterolemia familiar el aumento del colesterol LdL por ausencia o por déficit del receptor.

Pongamos que hay una mujer que es heterozigota o sea que tiene un alelo mutado y un alelo aquí normal, el gen del receptor esta perfectamente identificado ya, en el brazo corto del cromosoma 19 , pero si una madre heterozigota concibe descendencia con un padre que desgraciadamente también puede ser

heterozigoto en la descendencia tienen muchas posibilidades de tener hijos heterozigotos que hereden los dos alelos mutados, también pueden tener hijos normales como van a ver, pero la posibilidad de un homozigoto aquí es real y uno por millón de la población lo tiene lo que pasa es que en algunas familias pues esto es más frecuente la actividad del receptor en los sujetos normales la tienen aquí, los heterozigotos tienen una actividad del receptor que los sujetos normales la tienen aquí, los heterozigotos tienen una actividad que es como lamita y los homozigotos carecen de actividad, tenemos ya la diferencia entre lo que es homozigoto y heterozigoto es una de las familias que el profesor Juan Ascaso y yo tuvimos la oportunidad de estudiar cuando todavía estábamos trabajando en Murcia.

Nos vino un niño que en aquel entonces tenía 9 años que era un homozigoto, después tuvimos oportunidad de estudiar a su hermana que desgraciadamente también resulto ser homozigota, tenían otro hermano heterozigoto los padres que fueron estudiados entonces, eran heterozigotos los dos obligadamente para poder dar esa descendencia y los dos homozigotos han fallecido ya, la chica murió cuando estábamos todavía en Murcia de un infarto de miocardio a los 20 años y el varón que era más joven murió 3 años después de un infarto de miocardio, la chica ya se había casado, ya había dado a luz y ya tenía un hijo heterozigoto que nació un año antes de morir.

Lo que los clínicos nos preguntamos y es un poco la investigación traslacional, cuando vimos a este chico con 9 años, y con estos hallazgos físicos que Uds. ven, de Xantomas, depósitos de colesterol, en glúteos, en codos, en rodillas, este chico tenía angina de pecho a los 9 años no podía jugar al fútbol sólo podía jugar de portero porque se movía menos que los demás entonces aguantaba un poco mejor.

En el año que vimos a este chico no se conocía todavía el receptor LdL, y a duras penas se entendía lo que estaba pasando todas estas manifestaciones que están viendo ahora Xantomas cutáneos, Xantomas en el talón de Aquiles que ven aquí, en las manos este tipo de manifestaciones, iban de la mano de una angina de pecho y de un colesterol que oscilaba entre 800 y 1000 miligramos/decilitros, la hermana tenía también los mismos Xantomas la aparición de arcocorneal en personas con menos de 40 años y con esta intensidad les debe hacer pensar siempre en una hipercolesterolemia familiar, luego hay de otros pacientes, ya estos son arcos de sujetos heterozigotos que también lo padecen como pueden presentar estos depósitos que ven aquí de colesterol en los párpados o Xantomas en los heterozigotos que también lo padecen como pueden presentar estos depósitos que ven aquí de colesterol en los párpados o sanamos en los heterozigotos que son aquí mucho menos importantes o llamativos que los homozigotos pero los heterozigotos por fortuna padecen una enfermedad algo más atenuada y no llega a estos extremos que corresponde a la autopsia de un homozigoto son las arterias coronarias que fíjese en algún caso esto que estoy marcándoles aquí en blanco es lo único que quedaba de luz del vaso, el resto es el depósito del colesterol, aquí lo ven igual, aquí hay un poquito más

de luz, como causa de la muerte de estos sujetos como enorme aumento de colesterol ldl que tienen en la sangre, si nos referimos solamente a los sujetos heterocigotos que son los que realmente vamos a ver en la práctica porque es uno por cada 500 entonces es una enfermedad frecuente, hay un banco europeo esta en Amsterdam que lleva el Doctor Defes en el año 2000 la experiencia Europea con heterocigotos de hipercolesterolemia familiar en cuanto a probabilidad de haber sufrido ya un infarto de miocardio antes de cumplir los 60 años de edad, en el caso de los hombres supera un poco el 50% comparado con hombres europeos de la misma edad, sanos que no tengan hiperglucemia familiar fíjense la enorme diferencia que en el caso de las mujeres, las mujeres también tiene diferencia muy notable en cuanto a probabilidad de sufrir un infarto los heterocigotas comparado con las mujeres controladas.

De todas formas hay variaciones esto es otra familia, ya estudiada aquí en el hospital clínico, este fue probando el primero que nos llegó de toda la familia, hicimos el árbol genealógico supimos que su padre había tenido el colesterol alto, pero no se sabían más datos simplemente que había muerto de un infarto a los 50 años, suponemos que era lógicamente heterocigoto de tres hijos, la hija mayor subnormal, la segunda que es una mujer heterocigota que tiene a su vez a una hija heterocigota que es médico, que fue alumna nuestra en la facultad y este que en un primer matrimonio de tres hijos, dos heterocigotos en un segundo matrimonio su único hijo ya le pudimos hacer el diagnóstico en sangre de cordón y es también heterocigoto pero estos dos hermanos se diagnosticaron muy pronto y se empezarán a tratar muy pronto. Pero los primeros pacientes valencianos que recibieron estatina en 1985 desde entonces tomando estatina, se mantienen niveles de colesterol muy bajos y este enfermo no diría yo enfermo, diría heterocigoto que tiene ahora 70 años mantiene un electrocardiograma de esfuerzo que hacemos allí en el servicio de cardiología que dirigía el Doctor D Vicente López Merino hacemos una prueba anual y se mantiene en perfectas condiciones y es un heterocigoto sin duda conocemos también su mutación y eso mismo estamos haciendo con sus hijos.

Hemos estudiado hasta ahora 238 heterocigotos de hipercolesterolemia familiar de 119 probados es el primer sujeto que se estudia de un árbol genealógico, los datos que hay aquí son muy diversos, fíjense que el rango de edad va de 4 a 70 años, los detalles luego de estadística hay que entenderlos en este contexto, la edad media es de 39 años, no son obesos estos sujetos tienen generalmente un hábito leptosómico, la mitad de ellos presenta arcocorneal, un 14% de ellos tiene Xantomas, el diagnóstico genético final, ha sido posible establecerlo en un número muy alto de ellos, en el 86 % de los identificados, esto no es del todo frecuente, muchas series el diagnóstico genético positivo se queda en el 70%, aquí yo creo que hemos tenido quizás algo más de suerte y hemos caracterizado esto mejor, un 52% de ellos tienen mutaciones nulas, ausencia por completo del receptor LdL en el alelo que tienen mutado, tienen por otra parte un cromosoma, un gen normal proveniente del padre o de la madre, por eso son heterocigotos.

El 26 % tienen cardiopatía isquémica, pero si yo les presentara a Uds., subgrupo de sujetos exclusivamente los mayores de 45 años entonces esta cifra se nos va al 62%, aquí tenemos que tener en cuenta que hay gente muy joven que todavía no ha desarrollado cardioisquémica, el promedio de colesterol LdL como ven es alto 267 y los valores de apoE también son altos, me tengo que meter aunque sea de puntillas y brevemente en explicarles algo de lo que es la genética que estamos haciendo, las bases moleculares, Uds. conocen lo que es un cromosoma, los cromosomas están formados por el Adn, cuyo aniversario celebramos en abril de este año, se cumplieron los 50 años de la doble hélice que es la estructura del adn, el adn está formado por unas estructuras químicas que llaman bases y un gen no es más que un fragmento de adn y en ese fragmento curiosamente nos encontramos con unas secuencias que se llaman codificantes porque dan lugar a algo, a proteínas que son los exones, que son las barras negras y unas secuencias mudas que son los espacios blancos que ven en medio que se llaman intrones y se supone que el papel del intron es proteger a los exones sería un poco así como la paja que envolvemos la porcelana cuando la vamos a trasladar en una caja de un sitio a otro queremos conservar muy bien los exones y por eso hay intrones ayudando a que no se lesiones, decimos que hay una mutación cuando hay un cambio en la secuencia de base de uno de estos exones de una de estas barras negras que ven aquí.

En un cromosoma pueden haber entre 2000 y 5000 genes imagínense la longitud del gen varía extraordinariamente, en el caso del gen del receptor LdL que es el que nos va a ocupar ahora, este está en el cromosoma 19, tiene 18 exones y la amplitud de las rayas negras indica simplemente la amplitud del exon y mide 45 kilobases lo que le hace ser de un tamaño intermedio, tirando a mediano, hay una zona aquí antes del exon 1 que es importante se conoce con el nombre de promotor porque es la zona donde se va a unir el ácido ribonucleico que es el que va a llevar después el mensaje, el código genético lo que ocurre es que el adn, gen que está aquí en el núcleo de la célula forma como un templado donde el ARN mensajero que va a ser reconocido por el promotor va a sacar el mensaje genético a citosol de la célula, al espacio celular fuera del núcleo donde hay una estructura que se llaman los ribosomas que son los que en definitiva sintetizan la proteína que es el producto final o sea que pasamos del gen que está en el ADN al mensaje que lleva el ARN mensajero al producto final que va a ser una proteína estructural, el receptor LdL, o una enzima y esto es un poco la base de toda la genética y de la biología molecular que se está haciendo ahora y esto pues se puede estudiar el ADN en electroforesis del gel de Agrosa.

Aquí tenemos de la calle 1 a la calle 4 mutaciones del gen receptor, la aparición de bandas anormales que están marcadas con flechas comparado con la calle 5, que es un ADN absolutamente normal, es una forma de empezar el estudio genético que luego se complica mucho más y yo no voy en absoluto a molestarles a Uds., con más detalles, aquí tienen algunas de las mutaciones del receptor LdL que hemos detectado en esos sujetos en la Comunidad Valenciana-

na y esos sujetos hemos llegado a identificar mutaciones nuevas del gen, del receptor LdL que llevan el nombre como es habitual en este tipo de patología de la ciudad donde se han diagnosticado la mutación entonces hay en Valencia 1, Valencia 2, Valencia 3, Valencia 4, y la Valencia 5 que estamos todavía disputando con Un grupo holandés en Amsterdam si realmente es nueva o la estamos compartiendo con una descrita por ellos, esta todavía con interrogantes, las otras y no cabe duda que son mutaciones que no se conocían hasta el momento que se describieron aquí.

Muy importante entonces para el futuro de estos pacientes con hipercolesterinemia familiar es ver que otros factores metabólicos, medioambientales, genéticos o incluso la forma de tratarlos influye sobre su expresión clínica, el genotipo en medicina quiere decir la expresión clínica del genotipo, puedes tener la misma mutación del receptor LdL sin embargo manifestar una clínica mucho más agresivo en cuanto a progresión de arteriosclerosis, ahora estamos muy entretenidos estudiando otros factores genéticos o factores del metabolismo tanto de las grasas como factores de la coagulación, de la proteína receptiva..., que modifican la expresión del genotipo por ejemplo, una de las cosas que hemos visto en estos enfermos, estos son sujetos hipercolesterolémicos familiares heterocigotos unos con cardiopatía escénica 33 de ellos y otros sin que están en azul hay 33 en cada grupo, hay 14 hombres en cada grupo, mujeres están perfectamente balanceados, escogidos para que haya un equilibrio perfecto entre el tipo de mutación que tienen entre otros parámetros como el peso, la edad....

Vemos que un factor que diferencia de forma muy clara el tener o no tener cardiopatía isquémica ha sido el nivel de colesterol bueno en sangre el HdL colesterol, los azules que son los que no han tenido infarto tienen un colesterol HdL significativamente más alto que los rojos que son los que si que han tenido un infarto por la que el cociente del colesterol HdL es más bajo que eso siempre es bueno pero no hay diferencias en los valores apob LdL, triglicéridos ect..

Esto es un factor a considerar que tengan un HdL por encima de los 1,03 minimoles por litro , otro factor que hemos visto , tiene que ver con la poe , los hf que tienen la lipoproteína y su forma e4 por ejemplo , están aquí pues han tenido más riesgo de infarto que los que no han tenido e4 , es otra forma también de establecer el riesgo esto es, otra forma de mirar a la respuesta del tratamiento, esto es muy importante también , porque bueno , cuanta dosis de estatina vamos a tener que dar para conseguir que baje el colesterol LdL pues ese trabajo que esta hecho hace diez años vimos que en 67 heterocigotos fh que todos tenían la misma delación genéticamente eran todos iguales, en cuanto al receptor LdL y recibieron durante 3 meses la misma cantidad de estatina lobastatina 80 miligramos al día , vimos como los sujetos que tenían isoforma esta de apoe 4 que son los amarillos respondieron mucho peor que los e3 y sobre todo que los e2, los e2 son los que más bajan el colesterol ldl , los que mejor responden a la lobastatina , mientras que los e4 responden muy mal por eso tienen también peor pronóstico.

Por eso también ante un heterocigoto e4 tendremos que plantearnos alternativas y combinar lovastatina quizás, con otros fármacos también hemos visto como la respuesta a estatina varía si los sujetos tienen receptor nulo o sea que tienen un alelo completamente nulo o receptor simplemente defectuoso persiste un poquito de actividad en el receptor estos bajan mas el colesterol LdL que estos otros lo cual también es una cosa positiva y que conviene saber al empezar el tratamiento, también hemos estudiado una enzima que es la ctp que no les voy a marear contándoles muchas cosas de ella pero que tienen una serie de mutaciones polimorfismos de forma que se han identificado un alelo que se conoce con el nombre de alelo b2 , que esta asociado con actividades de enzima más baja, y cuando esta enzima esta baja hay niveles más altos de hdl colesterol, los sujetos b2 son los que van marcados en rojos, entonces sujetos heterocigotos con hipercolesterinemia familiar portadores de esta mutación b2 tienen mejor pronóstico, porque tienen niveles de colesterol malo más bajo , niveles de colesterol bueno más alto efectivamente cuando miramos que ocurre con ello en cuanto a accidentes cardiovasculares tienen significativamente menos accidentes vasculares en la clínica que los otros sujetos que son también heterocigotos, vamos empezando a entender porque hay esa disparidad de un heterocigoto a otro en cuanto a sufrir mas o menos infarto de miocardio, o sea que hasta ahora hemos visto como desde la epidemiología clínica que se inició en los años 45 y 48 que llegó a identificar factores de riesgo como la hipercolesterolemia, la investigación clínica con enfermos hipercolesterolémicos que es básicamente lo que hemos hecho nosotros ayudándonos lógicamente de la biología molecular, de la investigación básica pura y de investigar sobre casos bien concretos y bien definidos de la enfermedad podemos llegar como se llegó en el año 74 al descubrimiento del receptor Ldl a su genética, a todos sus mecanismos de regulación y evidentemente después a aplicaciones prácticas como las que tienen que ver con la prevención y con el tratamiento.

Brevemente veremos ahora el otro aspecto que era el de la Apb defectuosa familiar, les recuerdo que esto era no-problema del receptor sino de la lipoproteína que se une al receptor, la perdida de unión al receptor, los sujetos homocigotos también aquí se calcula que existe uno por millón de habitantes, sus niveles de colesterol en cualquier caso no son tan altos y los heterocigotos se calculan que en algunas zonas del mundo por lo menos es 1x1000 habitantes con niveles de colesterol Ldl de unos 270, el problema pues es este hemos visto hace un momento lo que ocurre por mutaciones en el receptor que esta pintado aquí que es la hipercolesterinemia familiar y se llevan descritas aproximadamente 800 mutaciones distintas del receptor LdL.

Lo que vamos a ver ahora es una mutación en la Apo proteína B con receptor normal, la mutación más frecuente aquí se conoce como la 3500 porque este aminoácido 3500 y de aquí a pesar que hace 20 años que se conoce esta enfermedad sólo se han descrito 3 mutaciones de la 800 que hay aquí, esto es muy curioso, les recuerdo como era la lipoproteína de baja densidad la LdL que transporte el 70% del colesterol, lleva el colesterol libre, el colesterol este-

rificado, y la única proteína que tienen es esta cadena axul que hay pintada sobre la superficie que es el Apob 100 que es una cadena de larguísima de aminoácidos 4536 aminoácidos de una longitud enorme, el gen que codifica a esta cadena de apob esta en el cromosoma 2, es interesante porque hay una molécula de apob por cada partícula de ldl y la zona de la cadena de aminoácidos que se une al receptor, precisamente esta entre el aminoácido 3400 y el 4000 por eso una mutación en el aminoácido 3500 va a interferir con la unión de la partícula al receptor, hasta hace muy poco, hasta el año 2000 se decía que esta mutación no existía en el sur de Europa, en Italia había muy pocos casos descritos, en España y Portugal ningún caso, en Grecia tampoco, en Japón sigue habiendo 0 casos de mutación y nosotros estudiando hipercolesterolemia familiar hacíamos también la prueba de la mutación 3500 en el mismo protocolo de investigación genética en el año 2000 encontramos un sujeto que venía diagnosticado como HF y que resultó ser portador de la mutación 3500 y tenía unos receptores Ldl perfectamente normales.

Un varón de 58 años con niveles de colesterol alto con cardiopatía isquémica muy avanzada con arteriosclerosis generalizada ya le habían hecho un by pass y un triple montaje coronario aorto - femoral respondía de forma muy incompleta a las estatinas y de hecho, estaba en tratamiento con LdL aferesis en el banco de sangre del hospital clínico y a partir de ese sujeto estudiando su árbol genealógico este es el sujeto homocigoto, fuimos encontrando mas personas heterocigotas de su misma familia y luego posteriormente de su mismo origen, porque toda esta población apob defectuosa familiar de la cual tenemos ya 20 casos identificados todos proceden de la población de la Yesa como ven una población cercana a Chelva y a Villar del Arzobispo , ya casi lindando con la provincia de Teruel, una aldea de unos 250 habitantes como mucho, en la comarca de los serranos y cabría pensar por estos hallazgos si hay un enclave celta en la población valenciana porque la mutación 3500 Apob claramente es una mutación mucho más frecuente en poblaciones celtas, como Irlanda que en otras poblaciones del Sur de Europa y esto en el resto de España que hay unas 17 mutaciones identificadas 14 proceden de Galicia, otras son de Madrid, de Cataluña o de Aragón pero en algún caso si son descendientes de los Gallegos, los que se han estudiado en Cataluña y aquí tenemos un antiguo alumno que esta haciendo la tesis doctoral sobre esto, Ismael Jarque, que se ha ido a vivir a la Yesa, prácticamente a temporadas para estudiar el árbol genealógico de todas estas personas

Yendo a la parroquia o viendo las actas de bautismo los apellidos de donde proceden pues, estamos un poco ahora en la fase de tratar de descubrir si realmente hubo algún emigrante de origen Celta que llegó allí, y con un efecto fundador, que se llama, ha producido 20 casos de estos sujetos por ahora con esta rara mutación tenemos 19 heterocigotos y un homocigoto todos portadores de esta mutación hay 8 hombres y 11 mujeres y aquí tienen algunas de las características del colesterol total, colesterol Ldl , en hombres y en mujeres y cardiopatía isquémica ya con infarto en dos de los hombres, y por ahora en

ninguna de las mujeres, aparte el homocigoto que ya les he presentado en esta enfermedad los valores de LdL colesterol son mas bajos ya que se cumple eso mismo, los hemos comparado con sujetos Fh que tengan mutación nula o sea que tengan un problema importante el receptor de la misma edad apareados por edad, por sexo, ApoE y por índice de masa corporal como ven tienen colesterol total más bajo y colesterol Ldl significativamente mas bajo, que era un poco lo que cabría esperar o sea que hasta ahora por terminar con esta parte y ya empezar a concluir la presentación, para que ha servido lo que hemos hecho hasta ahora, que aplicaciones para el paciente podemos sacar de toda la investigación que les he presentado que hemos ido haciendo en el Hospital clínico sobre hipercolesterolemia monogenicas.

Una muy importante, por supuesto que se puede hacer el diagnostico precoz, incluso diagnostico prenatal que en el caso de los homocigotos puede ser importante, otro mas importante si cabe es la prevención precoz de la arteriosclerosis, los sujetos diagnosticados desde la infancia, comienzan con hábitos de dietas saludables en cuanto a no fumar, practica de ejercicio y luego sobre todo en cuanto a poder calibrar la respuesta del fármaco si conocemos la mutación si conocemos la genética que pueda ser asociada a esa mutación, como han visto antes en cuanto por ejemplo a los son formas de Apob, pensamos que también se le pueden ofrecer algunas ventajas que no son pocas respecto al pago de la aportación en farmacia por la compra de estatinas.

Con ese fin hace diez años se fundó la Fundación Española de hipercolesterolemia familiar y según creemos para el mes de septiembre estará ubicado en el Boletín Oficial del Estado que aquellos pacientes genéticamente diagnosticados tendrán la dispensación de estatinas absolutamente gratuita, tengan en cuenta que ahora algunas familias hay hasta 3 o 4 miembros que están tomando estatinas todos los días y que están pagando un 40% de aportación farmacéutica, según tengo entendido y que esto es, son fármacos se lo voy a decir en pesetas. porque en euros todavía yo no me aclaro mucho, son 8.000 ptas. por enfermo, por mes lo que cuesta una caja de estatina, o sea que esto puede ser también de alguna forma pienso un aspecto ventajoso el tener diagnostico genético ya establecido, pero indudablemente lo más ventajoso va a ser el futuro, se esta iniciando ahora que es la terapia génica, la plantación mediante plasmidos al hígado de genes normales del receptor Ldl que hasta ahora se ha llevado a cabo ya en series limitadas de enfermos, que se ha visto que funciona pero desgraciadamente que funciona de una forma limitada en el tiempo o sea que la actividad del gen se les implanta al cabo de dos o tres años y hay que volver de nuevo a reiniciar.

Pero yo creo que el futuro es esperanzador y yo pienso que alguno de estos enfermos todavía jóvenes que tenemos aquí se van a poder beneficiar de esta terapia, quiero terminar con otro aspecto de la investigación sobre el colesterol, que hemos llevado a cabo en la Comunidad Valenciana, es este enclave maravilloso que es la Cartuja de Portaceli, porque la Cartuja de Porta Coeli con estos cartujos que aceptaron algunos si otros no a fotografiarse

con nosotros cuando culminamos alguno de los estudios, nos ha servido como unidad metabólica puesto que estos Santos Barones realizan la misma actividad todo el año, es muy fácil controlarles las dietas, el tipo de ejercicio físico que realizan es conocido y se pueden cuantificar, de todo lo que hemos hecho y esto son estudios que empezamos en los años 80 y terminamos en el año 92 que es cuando se tomo esta foto pues hemos podido realizar estudios dietéticos en una comunidad muy homogénea, que es prácticamente como tener una unidad metabólica en el hospital pero en ese sentido mucho más fácil y hemos hecho dos tipos de preguntas dos tipos de trabajo, , el primero fue si tenían el mismo efecto sobre los valores sanguíneos de colesterol Ldl, el colesterol malo el colesterol Hdl el colesterol bueno, las grasas monoinsaturales concretamente el aceite de girasol, lo que hacíamos era controlarles el aceite durante una serie de semanas y alternando y vigilando semanalmente el consumo y las dietas que no había ningún problema, ninguna confusión posible y luego en una segunda fase, lo que hicimos fue preguntamos si podíamos proteger a las partículas estas de la oxidación, a base de aumentar el contenido en la dieta de antioxidantes naturales, Porta - Coeli tiene una gran riqueza de árboles frutales y los cartujos pueden consumir una gran cantidad de fruta en la época sobre todo del verano y esto es un poco lo que ocurrió aquí tienen los dos tipos de dieta, la dieta suplementaria con aceite de oliva que llevaba un 21% de las calorías derivadas del aceite de oliva, y la dieta el otro periodo dietético el aceite de girasol que cuando lo consumieron llevaba un 15% de calorías derivadas de aceite de girasol, y en los periodos en que consumieron aceite de oliva, que son los marcados en verde, efectivamente vimos que el colesterol Hdl, subió mientras que las dietas con aceite de girasol bajó, es cierto que el colesterol total subió y eso es lo que al principio cuando no se hacían fragmentación de Ldl colesterol. , o Hdl colesterol, preocupaba y se dijo en los años 60 y 70 que el aceite de oliva era malo porque subía el colesterol, pero en realidad lo que sube es el colesterol bueno, en el año 84 cuando comentamos esto por primera vez, yo creo que tuvo cierta repercusión y también fue corroborado por otros grupos de Francia y en Italia, y con respecto al empleo de antioxidantes como veo el contenido en vitamina C o en vitamina E a base efectivamente no de pastillas sino de frutas y de frutos secos que consumen los cartujos, sin modificar el resto de la dieta, pues vimos que efectivamente, cuando tomaron estas dietas ricas en antioxidantes naturales que son las barras en color rojo la incubación in vitro de las LdL expuestas a un proceso de oxidación con Sales de cobre, tienen la oxidación del LdL, marcada en la ordenada, pues es significativamente inferior a cuando los cartujos consumieron la dieta normal, implicando que es bueno consumir antioxidantes en forma de alimentos no hay ningún dato hasta ahora que demuestre que los antioxidantes en forma de fármacos de pastillas o de tabletas producen este tipo de modificación como el que vimos aquí, la conclusión, el consumo de una dieta rica en ácido oleico eleva el colesterol Hdl sin elevar el LdL y el consumo de dietas ricas antioxidantes

produce cambios favorables a las partículas LdL antioxidantes y las hace resistentes a la oxidación in vitro como acabamos de ver.

Yo no puedo terminar sin primero reconocer mi agradecimiento a todos los miembros del servicio que llevan trabajando conmigo, estábamos trabajando juntos y creo que además con buen ambiente y muy a gusto y con mucha ilusión desde hace mas de 20 años en algún caso como el doctor Ascaso desde hace 30 años junto con personas de otras instituciones, con las que hemos colaborado como el Doctor Ordovas en Boston el Doctor Sniderman en Montreal el instituto de Investigaciones Citológicas de aquí de Valencia con la biología molecular, en algún caso ya tenemos también un biólogo molecular incorporado al hospital clínico que es el Doctor Chaves, todos los doctorados que han trabajado en los temas que están trabajando que les he expuesto, porque lógicamente, esto no puede ser labor de unas pocas personas, sino de un equipo que funcione con buena coordinación y en esto un poco ha consistido nuestra pequeña y modestia aportación a esa investigación transnacional, preguntas que uno se hace en la clínica y que trasladamos a los básicos a la biología molecular a Chaves, a M^a Eugenia Armengod y a sus colaboradores para ir aclarando estos problemas.

No quisiera acabar sin decir unas palabras sobre lo que yo pienso será la práctica de la medicina clínica en el siglo que acabamos de entrar, yo creo que tendrá que ser una medicina equilibrada entre la investigación biomédica por un lado y la asistencia clínica por el otro, por una parte la investigación básica que como les decía al principio es muy importante y va hacia arriba con aportaciones de la genética y de la neurología molecular, metiendo también aquí lo que es la investigación clínica con enfermos la investigación transnacional la misma epidemiología que sigue siendo útil todo en este lado, en este platillo de la balanza y en el otro para la asistencia clínica yo indudablemente pienso que siempre ha sido importante que en el futuro lo continúe siendo la relación médico enfermo, que el médico sepa más de psicología sepa mas de neurociencias de lo que es los patrones que rigen la conducta humana y esto creo que en el curriculum de las facultades de medicina, se necesita que se aumente que se expanda porque es muy importante en definitiva yo creo que los médicos clínicos, tenemos vocación de asistencia y de servicio al enfermo y eso no podemos dejarlo nunca y uno de los problemas con los que uno se puede empezar a encontrar ahora justamente es por el empleo de la tecnología el uso razonable de la tecnología en este contexto de servicio al enfermo y de relaciones con el enfermo es fantástico, no voy a redescubrirles a Uds. nada nuevo y lo que afortunadamente disponemos de una magnifica tecnología de unos magníficos avances tecnológicos para este tipo de tratamiento, pero en el uso razonable es lo que yo quisiera dejar como reflexión ante este auditorio porque en definitiva el médico que haga buena asistencia clínica, va a tener que moverse un poco en estos dos mundos, la medicina del futuro, nos va a exigir a los médicos un profundo conocimiento de la biología molecular para poder entender el lenguaje por lo menos aunque no lo hagamos con nuestras propias manos de los princi-

plos básicos que rigen la conducta humana que son estos, como entendernos con el paciente, como llevar a cabo esta etapa esta relación médico enfermo parte de investigación pero parte también de asistencia no confundamos con el humanismo yo creo que esto es un paso mas, el humanismo médico puede ser él medico culto él medico que lee, que es el fantástico, pero esto es un paso mas a entender porque la gente reacciona de una forma o de otra y esto ya es neurociencia, y ahora el sistema nervioso ya está en un momento muy importante de desarrollo y de comprensión y creo que a lo largo de este siglo XXI los que ahora se están graduando en las Universidades tendrán oportunidad mucho mas de los que ya estamos casi enfocando la recta final de nuestra actividad académica, de vivir esta parte de la medicina que a mi me parece fantástica porque en definitiva lo que trato de decirles con esta diapositiva y me perdonaran, si les presento ya la última diapositiva que es una diapositiva muy personal pero que resume un poco lo que les he dicho yo trataría de unir lo que es para mí, ha sido la medicina de investigación básica, con la medicina clínica que yo he aprendido y he vivido junto a mi padre o sea esto es un poco los dos lados de la balanza que hemos visto antes, y muchas gracias por su atención.