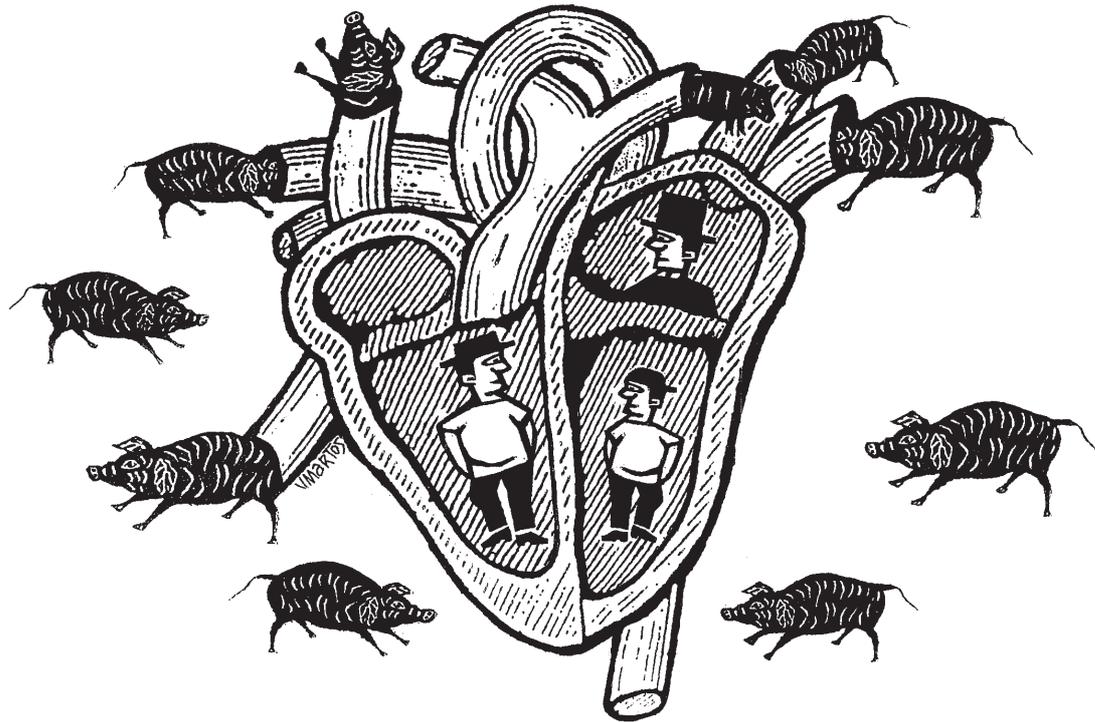


SALUD

MEDICINA / NUTRICIÓN / BIOCIENCIA / DEPORTE



CARDIOLOGÍA

MYRIAM LÓPEZ-BLANCO
En julio de 1984, James Fixx, de 52 años, un veterano corredor de maratón, murió de repente de un infarto. Fixx se había hecho famoso unos años antes por escribir un *best-seller* sobre los beneficios fi-

siológicos y psicológicos del *jogging* y se había convertido en el *guru* del *fitness* en Estados Unidos. Así que nadie se explicaba su fallecimiento. ¿Cuál fue el motivo? Fixx padecía una enfermedad hereditaria llamada hipercolesterole-

mia familiar (HF). Ni todo el ejercicio del mundo podría haber evitado, por sí solo, su muerte prematura. Llevaba el riesgo escrito en sus genes o, mejor dicho, en un gen. Las personas que padecen HF tienen una mutación en un gen heredado del padre o de la madre. Han de tomar medicación de por vida, además de llevar una vida

sana, sin tabaco, sin estrés, con una dieta saludable y con ejercicio. Si no lo hacen, su esperanza de vida es entre 15 y 30 años inferior a la de una persona normal. En España, 80.000 personas la padecen, aunque sólo la tercera parte lo sabe. Un equipo de españoles —liderados por el doctor Pedro Mata, jefe asociado del Servicio de Medicina In-

terna de la Fundación Jiménez Díaz, y por el doctor Miguel Poci, profesor titular de Bioquímica y Biología Molecular de la Universidad de Zaragoza— elaboran un mapa genético con las mutaciones que hay en España del gen de la HF. Uno de los objetivos es elaborar un *biochip* capaz de hacer un diagnóstico rápido. / PÁGINA 6

De herencia, colesterol

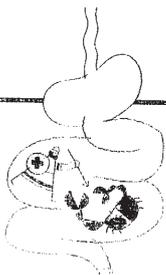
Científicos españoles elaboran el primer mapa genético de la hipercolesterolemia familiar, una enfermedad que afecta a 80.000 personas en España. Un «biochip» permitirá su diagnóstico rápido



GENÉTICA

Haseltine presenta los resultados de los ensayos con su primer fármaco genómico, en la Bolsa de Nueva York

→ PÁGINA 2



CONSULTORIO

Todas las respuestas a las dudas más frecuentes sobre el cáncer de colon y recto.

→ PÁGINA 11



MUJER

Las condiciones laborales estresantes afectan a la salud física y mental con el paso del tiempo

→ PÁGINA 5

MEDICINA

MENOS DE LA TERCERA PARTE LOS 80.000 ESPAÑOLES AFECTADOS POR HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR HETEROCIGOTA —PATOLOGÍA HEREDITARIA QUE DEPENDE DE UN

GEN— ESTÁN DIAGNOSTICADOS, Y MUCHOS DE ÉSTOS NI SIQUIERA SIGUEN UN TRATAMIENTO ADECUADO, ALGO VITAL PARA EVITAR LA MUERTE PREMATURA POR INFARTO

HIPERCOLESTEROLEMIA

Un mapa genético del colesterol elevado en España

(Viene de la pág. 1)

Las reacciones a la muerte de James Fixx fueron las de esperar. Del furor por el ejercicio aeróbico se pasó al temor colectivo y se vieron titulares del tipo *El ejercicio mata*. Por suerte, los estudios científicos devolvieron la calma. Un equipo del Instituto del Corazón de Minneapolis (EEUU) investigó a 250.000 maratonianos a lo largo de dos décadas y desveló que sólo cuatro habían muerto en plena carrera por una enfermedad cardíaca.

El caso de Fixx no tenía nada que ver con el deporte sino con sus genes. Su padre también había muerto por una cardiopatía a los 43 años y su hermana tenía niveles anormalmente altos de colesterol en su sangre. El propio Fixx lo había escrito —seguramente, sin ser muy consciente de ello— en su famoso libro *Complete Book of Running*: «De los factores de riesgo relacionados con el corazón, el ejercicio puede mejorarlos todos menos uno: el hereditario».

TIPOS

Hay varios tipos de hipercolesterolemia familiar hereditaria. A la llamada heterocigota (HF) se la considera la más grave. Se da cuando el afectado hereda el gen defectuoso del padre o de la madre.

Podría darse la situación extremadamente rara (uno por millón) de que ambos progenitores estuviesen afectados por la HF y que transmitiesen el gen defectuoso al hijo. En tal caso, una doble dosis del gen mutado (llamado gen del receptor LDL) provocaría una enfermedad muy grave. En estos pacientes, los niveles de colesterol son cinco veces mayores que en las per-

sonas normales y suelen morir de infarto en la adolescencia.

En general, la forma heterocigota —que fue la que atacó a la familia Fixx— se considera, en general, la más frecuente y grave de las hipercolesterolemias. Cada afectado tiene un 50% de probabilidades de traspasar el gen defectuoso a su descendencia y es igual de frecuente en hombres que en mujeres, y sólo en España, afecta a 80.000 personas (se estima que se da en una de cada 200-500).

Sin embargo, sólo la tercera parte de los que la tienen lo sabe, y la mayoría de ellos no sigue el tratamiento más aconsejable. «Esto es especialmente grave cuando se sabe que, sin un tratamiento adecuado, muchos de estos pacientes morirán entre los 35 y los 65 años», reza un boletín de la Fundación de Hipercolesterolemia Familiar. Algunos de estos enfermos pueden llegar a morir por una enfermedad cardíaca incluso antes de alcanzar la treintena.

DESCONOCIMIENTO

Según el doctor Pedro Mata, presidente del comité científico de la Fundación Hipercolesterolemia Familiar, que él mismo creó hace dos años, hay mucho nihilismo respecto a esta patología, incluso entre los profesionales de la medicina. Una encuesta elaborada por esta entidad hace un año, reveló que la mayoría de los médicos opina que ha recibido una formación teórica y práctica escasa o nula sobre esta enfermedad.

Hoy, el tratamiento que existe para la hipercolesterolemia familiar es eficaz, pero hay que asegurarse de que el paciente —además de seguir una dieta sana, hacer ejercicio y no fumar— toma la medicación correcta de forma crónica para mantener a raya sus niveles de colesterol en plasma. «Hoy se pueden conseguir descensos superiores al 50% con las nuevas medicaciones», dice el doctor Mata. «Por eso hay que hacer mucho hincapié en la

detección y en el tratamiento precoz».

Hasta ahora, el diagnóstico de la HF se ha hecho de la siguiente forma. Se sospecha la enfermedad en cualquier persona que tenga:

► Niveles plasmáticos muy elevados de colesterol (entre 300 y 500 mg/dL), con triglicéridos normales (menos de 200 mg/dL).

► Familiares de primer grado (padres, hermanos) con hipercolesterolemia.

► Algunos pacientes presentan xantomas tendinosos, que son depósitos de colesterol, en el tendón de aquiles y en los tendones extensores de las manos.

MAPA GENÉTICO

Con el análisis genético, sin embargo, el diagnóstico es más rápido e infalible. El gen responsable de la HF se localiza en el brazo corto del cromosoma 19, se describió hace casi dos décadas, y se sabe que tiene múltiples muta-

ciones (alrededor de 600 en todo el mundo). La Fundación Hipercolesterolemia Familiar ha iniciado un proyecto pionero para elaborar un mapa genético de la HF en España. En última instancia, este ambicioso proyecto servirá para crear un *biochip* con el que se podrá detectar la mutación específica en un instante. «Lo apasionante de esta enfermedad y lo que la hace modelica para la elaboración del *biochip*, es que depende de un solo gen», dice el doctor Mata. Ello la convierte en algo más sencillo, comparado, por ejemplo, con el cáncer, que puede depender de la interacción de decenas de genes.

En España, se calcula que debe haber alrededor de 100 mutaciones del gen de la HF, debido a las múltiples mezclas culturales que ha habido en este país. Para ayudar a encontrarlas, están participando más de 60 Clínicas de Lípidos repartidas por los principales hospitales de todas las comunidades autónomas.

Desde estas clínicas, se envían las muestras a un laboratorio de la Universidad de Zaragoza donde se centraliza la investigación genética. Ya se han recogido 1.054 muestras de las 1.200 muestras que se van a analizar. «Se hizo un estudio piloto pre-

Aportación reducida y listas de espera

La Fundación Hipercolesterolemia Familiar tiene varios proyectos en marcha. Una de sus prioridades es conseguir la aportación reducida para los medicamentos que toman los pacientes afectados por la hipercolesterolemia familiar heterocigota. El tratamiento de esta enfermedad es crónico, y muchas familias no lo siguen por

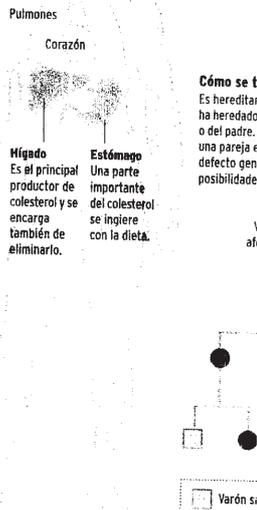
el gasto económico que supone. No hay que olvidar que, en la mayoría de los casos, se trata de familias en las que hay dos o tres miembros afectados por la misma patología. El objetivo de esta fundación es que los pacientes no paguen el 40%, sino que sólo abonen una pequeña cantidad que supondría unas 5.000 pesetas al año. Por

ejemplo, en una familia en la que haya tres adultos con hipercolesterolemia, pongamos por caso la madre y dos de sus hijos, el tratamiento médico con estatinas cuesta alrededor de 16.000 pesetas al mes, teniendo en cuenta que se paga el 40% de su importe real (que supera las 40.000 pesetas). Con la aportación reducida, esta fami-

lia hipotética tendría que pagar sólo 1.200 pesetas al mes.

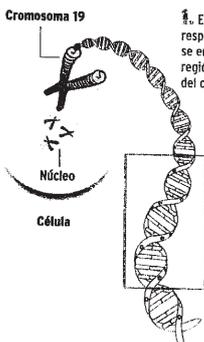
Según el doctor Pedro Mata, esto supondría un apoyo a la política de prevención ya que el tratamiento adecuado de la hipercolesterolemia familiar evita enfermedades coronarias graves, muertes por infarto y reduce las polémicas listas de espera.

Dos fuentes de colesterol

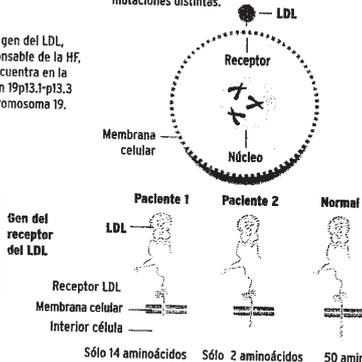


Hipercolesterolemia familiar

La hipercolesterolemia familiar heterocigota (HF) es una enfermedad que provoca la muerte prematura por cardiopatía. Son esenciales su detección precoz y un tratamiento farmacológico crónico.



2. Cuando este gen está defectuoso, los receptores de las células dificultan la entrada del LDL en las mismas y se disparan los niveles de colesterol en plasma. Abajo se ve un ejemplo del receptor en una persona normal y en pacientes con dos mutaciones distintas.



M E D I C I N A

Las otras hipercolesterolemias

vio en la Comunidad Autónoma de Aragón y mediante un análisis estadístico se vio que 1.200 era la cifra adecuada para tener una certeza de que conoceríamos todas las mutaciones de España», dice el doctor Pociwí, coordinador de la parte genética del estudio. «Pero puede que encontremos más de 100 porque ya tenemos 54 y sólo hemos analizado 400 casos índice, uno por familia afectada».

La recogida de muestras empezó en 1999 y se cree que el mapa genético estará terminado a finales de este mismo año. El *biochip* podría estar listo a lo largo del próximo.

OTROS DATOS

Por otro lado, este proyecto está generando una extensa base de datos que aportará datos relevantes sobre la HF. La información está centralizada en Madrid, y se piensa hacer un seguimiento anual de los pacientes registrados. Esta base de datos, la parte clínica del proyecto, está siendo coordinada por el doctor Mata y por el doctor Rodrigo Alonso, también de la Fundación Jiménez Díaz.

«La idea es ir ampliando la red de Clínicas de Lípidos», dice el doctor Mata. «Por el momento tenemos unas 60, pero debería haber más para ser capaces de cubrir las necesidades de todo el Estado. Holanda es un país tres veces más pequeño que España y, sin embargo, tiene una red más extensa, formada por unas 70 clínicas».

La fundación ofrece de forma gratuita el análisis genético a todos los pacientes. «Es orientamos, les buscamos la Clínica de Lípidos más cercana a su lugar de residencia y también tratamos de facilitarles una atención personalizada», dice el doctor Mata.

A LA CARTA

«No hay enfermedades, sino enfermos», no cesan de repetir estos especialistas. Y la genética ya ha demostrado hasta qué punto es capaz de definir las peculiaridades de la enfermedad en cada caso. «Conocer

la mutación permite predecir la respuesta al tratamiento con hipolipemiantes (fármacos que bajan el colesterol), determina cuáles son los tipos de fármacos a utilizar y las dosis más adecuadas», dice el doctor Pociwí. «Esto es de una gran importancia para hacer una terapia individualizada para cada enfermo, lo que se llama un tratamiento a la carta».

Además, este estudio permitirá conocer mejor el pronóstico de la HF, «porque según el tipo de mutación, se puede predecir el riesgo de infarto de miocardio, la edad de aparición, etcétera», añade.

En última instancia, el estudio también arrojará información sobre la historia de España, sobre los antepasados de las familias, sobre la procedencia y los movimientos demográficos de la población.

De 127 muestras recogidas en Madrid, el análisis genético desveló que sólo 57 de las familias eran originarias de esa autonomía. En algunos casos, se encontraron antepasados de otros países,

como Italia, al encontrar las mismas mutaciones en las bases de datos de la HF de esos lugares. No obstante, muchas de las mutaciones son autóctonas.

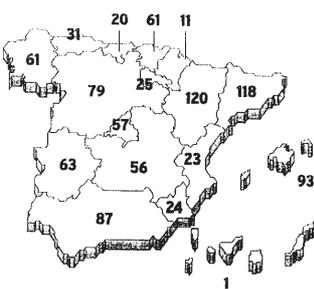
DESCUBRIDORES

El hallazgo del receptor LDL y del gen responsable de su mal funcionamiento se debe a dos científicos llamados Michael S. Brown y Joseph L. Goldstein. Ambos recibieron el Premio Nobel de Fisiología y Medicina por su descubrimiento en 1985. Fueron los primeros en demostrar que la hipercolesterolemia familiar es consecuencia de un fallo genético en el funcionamiento del receptor LDL. Lo publicaron en la revista *Cell*, en 1976. Años más tarde, en 1984, publicaron en la misma revista la descripción del gen del receptor de la LDL humano.

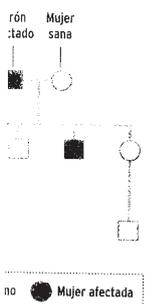
Fundación Hipercolesterolemia Familiar.
Tel. 91 504 22 06
www.colesterolfamiliair.com
colesterolfamiliair@telceline.es

Mapa genético de la HF en España

Se analizarán muestras de sangre de 1.200 pacientes con el fin de detectar las 100 mutaciones que se cree que hay en España. 60 Clínicas de Lípidos repartidas por hospitales de todas las comunidades colaboran en su recolección y las envían después a un laboratorio de Zaragoza donde se centraliza el análisis genético.



Procedencia de los pacientes que han participado en el estudio hasta esta misma semana.



En los últimos años, el intenso debate sobre el colesterol ha fomentado la creencia entre el público de que hay que evitarlo a toda costa, cuando, en realidad, esto ni es aconsejable, ni tampoco posible. El colesterol está presente en todo nuestro organismo y es vital para su funcionamiento. A partir de él se forman hormonas, vitaminas y sales biliares, aunque más del 90% forma parte de la membrana de las células. Estos envoltorios celulares no sólo están ahí para proteger a la célula sino que hacen el papel de aduana que permite o prohíbe la entrada y la salida de ciertas sustancias.

Los receptores facilitan esta tarea. Goldstein y Brown descubrieron la existencia del receptor LDL y del gen de este receptor, que es defectuoso en las personas con hipercolesterolemia familiar. En estas personas este defecto hace que se dispare el nivel de colesterol. Sin embargo, no todo el colesterol es heredado ni tiene las mismas consecuencias. Según la Fundación Hipercolesterolemia Familiar, hay tres niveles:

Hipercolesterolemia Familiar Grave (HF): los pacientes tienen niveles de colesterol de 300 a 500 mg/dL, con triglicéridos normales. Afecta a unos 80.000 españoles.

El 75% de los hombres que no siguen un tratamiento tendrán un infarto antes de los 60 y las mujeres antes de los 70.

Hipercolesterolemia Familiar Combinada (HFC): A diferencia de la anterior, los pacientes afectados por HFC pueden tener niveles normales de colesterol durante la infancia y ser diagnosticados en la treintena. Afecta a unos 400.000 españoles. El diagnóstico se realiza cuando en una misma familia existen sujetos con colesterol y triglicéridos elevados. Es una enfermedad hereditaria que aumenta la probabilidad de padecer precozmente un infarto: los

hombres antes de los 55 años y las mujeres, antes de los 65.

Hipercolesterolemia poligénica (HF): Es la causa más frecuente de hipercolesterolemia genética. El colesterol suele estar entre 250 y 325 mg/dL. Esta motivada por la interacción entre factores genéticos y ambientales, especialmente una dieta rica en grasas saturadas. A menudo estos pacientes tienen antecedentes de familiares con infarto precoz y colesterol elevado. Afecta aproximadamente a un millón de españoles. Los hombres sufren un infarto entre los 55 y los 70 años y las mujeres entre los 65 y los 75.

Cómo funciona el «biochip»

Un «biochip» genético es como el de un ordenador, pero en lugar de leer datos numéricos, reconoce las secuencias químicas de la cadena de ADN que forman los genes.

Cómo detecta el «chip» las mutaciones

Usando sustancias químicas llamadas sondas de ADN y corrientes eléctricas débiles, el «biochip» revisa la cadena de ADN en busca de secuencias conocidas.



1. Una muestra líquida (células de la sangre, saliva...) se coloca en un cartucho desechable.

2. El «chip» se procesa en un sistema informático.

3. A cada muestra le corresponden electrodos y sondas específicas de ADN.

4. En el cartucho, un sistema de lavado elimina las células que no se buscan y deja sólo las que interesan para el análisis.

5. Se agitan las células para que liberen el ADN.

6. El ADN, que tiene carga eléctrica negativa, se conecta a moléculas con cargas positivas.

7. (A) Una parte del ADN se liga a la molécula sonda. (B) El ADN mutado también se adhiere, pero débilmente. (C) Los electrodos se cargan para irse ligando al ADN. (D) El ADN normal permanece adherido. (E) Un tinte fluorescente se une al ADN normal. (F) Se escanea el «chip» con láser y aparece la tinción.

Sobre el ADN y los genes

Las células humanas tienen 23 pares de cromosomas. La molécula de ADN, que contiene el código genético, está alrededor del núcleo proteico de cada cromosoma. Genes: segmentos de ADN que indican a las células cómo funcionar.

El código genético. El ADN contiene información para la actividad celular en forma de combinaciones de dos unidades químicas. Una mutación es una anomalía en la secuencia de códigos.

A T
A y T siempre emparejados
G C
G y C siempre emparejados

8. El ordenador lee la luz de cada muestra.

Luz fuerte
El ADN está bien.
Luz débil
El ADN no se ha ligado bien, hay un defecto genético en esa parte.