

# Hipercolesterolemia familiar heterocigota. Revisión de las estrategias para su identificación y detección sistemática.

🕒 17 min.



La hipercolesterolemia familiar heterocigota (HFHe) es una enfermedad genética autosómica dominante, frecuente, causante de la enfermedad coronaria prematura. Su prevalencia varía entre 1/250 a 1/500 en la población general. Los hombres afectados sin tratamiento, tienen un 50% de probabilidad de manifestar la enfermedad cardíaca isquémica antes de los 50 años y las mujeres se verán afectadas en un 30% al llegar a los 60 años. En el siguiente trabajo realizado por el Dr. Pablo Corral le presentamos una revisión sobre las diferentes estrategias de identificación y detección de pacientes con HFHe. El desafío a futuro es una vez identificado el caso de HFHe, implementar una estrategia de detección familiar.



Pablo Corral<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Especialista en Clínica Médica. Instituto Clínica Médica (ICM). Mar del Plata. Buenos Aires. República Argentina. Universidad FASTA. Mar del Plata. Buenos Aires. República Argentina. Red Ibero Americana de Hipercolesterolemia Familiar. Insuf Card 2015; 10 (3): 126-131



Correspondencia: Dr. Pablo Corral.  
E-mail: [drpablocorral@gmail.com](mailto:drpablocorral@gmail.com)  
Recibido: 24/06/2015  
Aceptado: 12/08/2015



## Resumen

La hipercolesterolemia familiar heterocigota (HFHe) es una enfermedad genética, común, autosómica dominante, causante de enfermedad cardíaca coronaria precoz. Si la HFHe es detectada y tratada en forma temprana, aquellos individuos afectados llegan a tener una expectativa de vida equivalente a las personas no afectadas. Diferentes estrategias existen para realizar una correcta identificación de los casos con HFHe; criterios fenotípicos, basados en niveles elevados de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (C-LDL), estigmas clínicos (arco corneal, xantomas), sumados a antecedentes familiares de elevación del C-LDL y eventos cardiovasculares precoces son clásicamente utilizados en la práctica diaria. Por otro lado, existe la posibilidad de hacer diagnóstico genético de la HFHe y complementarlo con los aspectos y criterios fenotípicos. El desafío, una vez identificado el caso de HFHe, es implementar una estrategia de detección familiar, ya que por las características de hereditabilidad mencionadas de la enfermedad, existe un cincuenta por ciento de probabilidad que un familiar directo padezca la enfermedad. El objetivo principal de esta revisión es presentar y discutir las diferentes estrategias de identificación y detección de pacientes con HFHe.

**Palabras clave:** Hipercolesterolemia familiar heterocigota - Enfermedad cardíaca coronaria - Colesterol-LDL - Detección familiar - Arco corneal - Xantomas

## Introducción

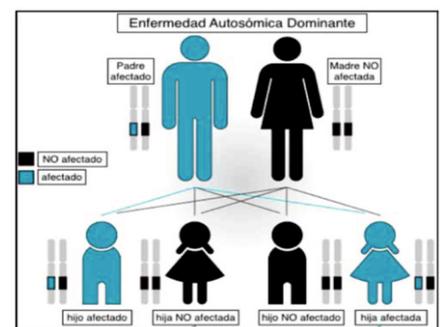
La hipercolesterolemia familiar

heterocigota (HFHe) es una enfermedad genética autosómica dominante, frecuente, causante de enfermedad coronaria prematura(1). Su prevalencia varía entre 1/250 a 1/500 en la población general(2). Se conoce que sin tratamiento, los hombres afectados tienen un 50% de probabilidad de enfermedad cardíaca isquémica antes de los 50 años; las mujeres se verán afectadas en un 30% al llegar a los 60 años(3).

El proceso de aterosclerosis comienza en la niñez temprana, resaltando la necesidad de identificar precozmente los casos e implementar las medidas preventivas acordes(4). El screening (anglicismo utilizado para indicar una estrategia aplicada sobre una población para detectar una enfermedad en individuos sin signos o síntomas de esa enfermedad) se hace prioritario en base a las dos características previamente citadas en cuanto a la HFHe: su alta prevalencia en la población general y su forma de transmisión autosómica dominante (AD). Esta forma de herencia se caracteriza por afectar al 50% de la descendencia del individuo que padece el trastorno(5)(Figura 1).



Figura 1. Modelo de transmisión de enfermedad autosómica dominante.



La HFHe cumple con los criterios definidos por Wilson y Jungner de la Organización Mundial de la Salud (Tabla 1) para considerar una entidad pasible de ser tamizada o realizar cribado sistemático(6).



Tabla 1. Criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para realizar screening de una patología.

Tabla 1. Criterios de la Organización Mundial Saludos (OMS) para realizar screening de una patología
1- La condición debe ser un problema importante de salud
2- Debe existir un tratamiento para la condición
3- Deben existir facilidades para el diagnóstico y tratamiento
4- Debe existir una fase latente de la enfermedad
5- Debe existir un test o examen para detectar la enfermedad
6- El test o examen debe ser aceptable y accesible a la población
7- La historia natural de la enfermedad debe ser adecuadamente conocida
8- Debe existir políticas de acuerdo y guías de consenso en cuanto a quien y como tratar
9- Debe existir una relación económica favorable entre el costo de hallar un caso y el eventual tratamiento
10- El hallazgo de un caso debe constituir un proceso continuo

Existen diferentes estrategias para la identificación de casos índices (CI) y alternativas a implementar, luego, a fin de poder detectar familiares directos que padezcan esta enfermedad(7).

Profesionales de diferentes especialidades, desde médicos de atención primaria hasta cirujanos cardiovasculares y otros especialistas, deberían conocer las características de esta enfermedad y poder detectar aquellos pacientes portadores de HFHe.

El objetivo de esta revisión es plantear y presentar las diferentes estrategias a fin de detectar e identificar pacientes portadores de HFHe.

### Justificación para identificar y detectar pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota

La HFHe constituye un claro ejemplo de enfermedad prevenible y actualmente sub-diagnosticada y sub-tratada(8). Se considera que es la enfermedad monogénica más frecuente. La prevalencia estimada recientemente es de un paciente con HFHe cada 200 a 300 individuos, el doble de lo que históricamente se calculaba(9). Se plantea entonces que habría 35 millones de personas afectadas mundialmente, 25% de los cuales serían niños y adolescentes, estimando un recién nacido con HFHe por minuto(10).

El comienzo del depósito de partículas ricas en colesterol se evidencia desde la edad fetal, llevando a un proceso acelerado y expandido de aterosclerosis en las arterias coronarias y aorta principalmente(11).

La característica de su herencia autosómica dominante permite realizar e implementar una estrategia de búsqueda en cascada familiar a partir de la detección de un paciente portador de la patología, denominado CI(12).

*Mucho más que resultados*

Responsabilidad profesional

Confiabilidad y calidad

Responsabilidad social

Puntualidad y Compromiso



Diferentes alternativas terapéuticas se plantean ante la detección de un paciente con HFHe. Al tratamiento básico con estatinas, pueden sumarse otro tipo de fármacos hipolipemiantes y llegar a evaluar en casos más severos o formas homocigotas la aféresis de colesterol de lipoproteínas de baja densidad - low density lipoprotein- (C-LDL). Nuevos fármacos en un horizonte cercano plantean un futuro aún más prometedor en cuanto al pronóstico y manejo de esta patología(13-15).

Por todo lo anteriormente descrito, su alta prevalencia, su capacidad de ser detectada, su alta morbi-mortalidad, si no es tratada precozmente y sus tratamientos disponibles y accesibles, hacen que la HFHe sea una patología prioritaria a la hora de plantear políticas de salud y programas sistemáticos de detección y tamizaje a nivel poblacional.

### Estrategias para detectar pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota

Diferentes enfoques existen para realizar un tamizaje o cribado a fin de detectar pacientes con HFHe. Dos estrategias básicas se plantean: 1- screening "universal" y 2- screening "selectivo" (Tabla 2)(16-18).



Tabla 2. Estrategias de detección hipercolesterolemia familiar heterocigota.

Tabla 2. Estrategias de detección hipercolesterolemia familiar heterocigota		
1-Universal	Por edad	1-9 años 10-18 años Adultos
2-Selectivo	a. Por historia familiar	Dislipemia Eventos cardiovasculares Otros factores riesgo CV
	b. Por valor bioquímico hallado en base de datos	CT y/o C-LDL
3-Otros	Derivación por otras especialidades	Traumatología (xantomas tendinosos) Oftalmología (arco corneal precoz) Dermatología (xantomas, xantelasmas)

CV: cardiovascular. CT: colesterol total. C-LDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (low density lipoprotein).

El screening universal se puede plantear a diferentes edades, evitando el primer año de vida, ya que los valores de colesterol total (CT) y C-LDL no son lo suficientemente sensibles en ese período(19). Por la tanto, podemos dividir esta estrategia en un período comprendido entre el primer año y los 9 años, el segundo entre los 10 y los 18 años y por último realizarlo en población adulta(20).

El screening selectivo se puede realizar en base a los "antecedentes familiares" (dislipemia, eventos cardiovasculares precoces u otros factores de riesgo no lipídicos como obesidad tabaquismo, hipertensión arterial y diabetes) o se pueden seleccionar a partir de resultados de CT y C-LDL de una base de datos de laboratorio(21).

Una tercera alternativa a considerar para la detección de pacientes con HFHe es solicitar a otras especialidades médicas la derivación al detectar estigmas clásicos como xantomas tendinosos (traumatología), arco corneal precoz (oftalmología) y otras formas de xantomas y xantelasmas (dermatología) (Figura 2).

Todo paciente que se sospecha portador de HFHe por niveles elevados de CT y/o C-LDL, debe ser evaluado para descartar causas secundarias de su dislipemia. Es mandatorio descartar hipotiroidismo no tratado, hepatopatía (colestasis), nefropatía (insuficiencia renal), diabetes no controlada y medicación asociada a desórdenes lipídicos(22).

Los criterios de la Dutch Lipid Clinic Network (DLCN) (Tabla 3) se utilizan en forma sistemática para la identificación de un CI(23). Cinco ítems se toman en cuenta, que incluyen: la historia familiar, la historia personal, el examen clínico, los datos bioquímicos y por último el análisis genético en busca de mutación. Clásicamente, se buscan mutaciones en los genes que codifican para el receptor de LDL (RLDL), apolipoproteína B (ApoB) y proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9)(24).

Los criterios DLCN no son aplicables a niños; en estos casos se utilizan como criterio para el diagnóstico de HFHe: un valor de C-LDL >190 mg/dL, o C-LDL >160 mg/dL con historia familiar de enfermedad cardíaca precoz y/o uno de los padres con elevados valores de CT/C-LDL hacen el diagnóstico fenotípico de HFHe. Si uno de los padres posee una mutación genética conocida, el punto de corte de C-LDL para hacer diagnóstico en los niños es de 130 mg/dL(4).

Una vez detectado un caso de HFHe, denominado CI, se plantea la necesidad de realizar un tamizaje o cribado en cascada familiar. Esto se hace posible por la característica de herencia que presenta la HFHe AD, donde existe un 50% de probabilidad en un familiar directo de verse afectado por esta enfermedad(25).

Se conoce que la implementación de un sistema de detección en cascada es la estrategia más costo-efectiva para la identificación de nuevos pacientes con HFHe(26).

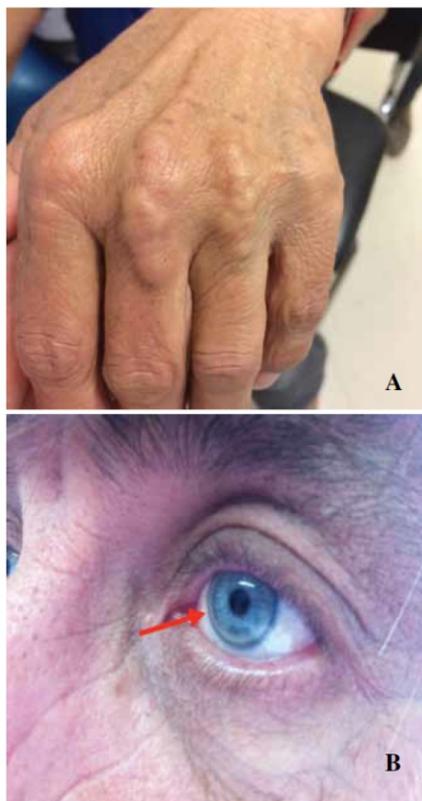
El contacto de los posibles familiares afectados debe ser previamente autorizado bajo consentimiento escrito por el CI detectado.

Dos modalidades de cascada están descritas; la más frecuentemente utilizada, analizada y estudiada, se basa en la detección en la descendencia de un CI, la cual se denomina cascada "descendente o clásica"(27). En contrapartida, cuando se detecta un niño o adolescente se busca al progenitor afectado denominándose esta técnica de cascada "inversa, reversa o ascendente"(28). La etapa comprendida entre el año de vida y los 9 años es la considerada ideal para realizar un screening sensible, ya que los factores ambientales, cambios hormonales como hábitos, no influyen mayoritariamente en los resultados del laboratorio(29). Una posible desventaja de esta estrategia son las parejas que no hayan tenido hijos o padres no biológicos, donde la aplicabilidad del método de cascada inversa se hace inviable.

Tanto la implementación de la cascada "típica" como la "reversa" se basan en la búsqueda de valores de C-LDL, defecto genético o la combinación de ambas variables. La realización de un gráfico que represente la genealogía familiar (árbol genealógico) es fundamental en esta etapa del proceso de detección, ya que facilita y clarifica el planteo de cribado en cascada.



Figura 2. A. Xantoma tendinoso. B. Arco corneal.



Finalmente, se aconseja que esta estrategia de detección sistemática en cascada sea llevada a cabo por médicos que posean experiencia en trastornos lipídicos y amplios conocimientos en genética clínica (o servicios que trabajen en conjunto), por las implicancias y efectos que pudieran generar el diagnóstico de un trastorno genético.



Tabla 3. Criterios diagnósticos de la Dutch Lipid Clinic Network Tamizaje (screening) en cascada a partir de un caso índice detectado.

Tabla 3. Criterios diagnósticos de la Dutch Lipid Clinic Network Tamizaje (screening) en cascada a partir de un caso índice detectado	
	Puntos
<b>Historia familiar</b>	
a) Familiar de primer grado con enfermedad cardiovascular precoz (< 55 años varón; < 60 años mujer)	1
b) Familiar de primer grado con cLDL > percentil 95	1
c) Familiar de primer grado con xantomas tendinosos o arco corneal	2
d) Niños < 18 años con cLDL > percentil 95	2
<b>Historia personal</b>	
a) El paciente tiene historia de enfermedad coronaria precoz (< 55 años varón; < 60 años mujer)	2
b) El paciente tiene historia de enfermedad cerebrovascular o arterial periférica precoz (< 55 años varón; < 60 años mujer)	1
<b>Examen físico</b>	
a) Xantomas tendinosos	6
b) Arco corneal en pacientes < 45 años	4
<b>Datos bioquímicos (cLDL en mmol/l [mg/dl])</b>	
> 8,5 [330]	8
6,5-8,4 [250-329]	5
5,0-6,4 [190-249]	3
4,0-4,9 [155-189]	1
<b>Análisis genético ADN</b>	
a) Mutación funcional en los genes LDLR, APOB o PCSK9	8
8 puntos: diagnóstico cierto; 6-7: diagnóstico probable; 3-5: diagnóstico posible; < 3: diagnóstico improbable.	

### Conclusiones

La HFHe cumple con todos los requisitos para ser considerada una patología de búsqueda sistemática y prioritaria en el ámbito de la salud.

Su alta prevalencia, su relativa fácil

detección, sus tratamientos ampliamente disponibles y la posibilidad de modificar el curso natural de esta entidad, hacen necesario plantear diferentes estrategias para su detección. A pesar de lo expresado, se sabe que continúa siendo una patología sub-diagnosticada y sub-tratada a nivel mundial y Argentina no escapa a esta realidad.

El primer paso para revertir este escenario es generar en los profesionales de la salud el adecuado conocimiento en cuanto a las bases de la HFHe. La sospecha de un paciente portador de HFHe debe generar o disparar en el profesional de la salud, una serie de estrategias a fin de confirmar el diagnóstico. Este proceso es sólo el comienzo, ya que la forma de herencia característica que posee esta patología permite realizar en forma protocolizada y sistemática una detección en familiares afectados.

Conocer y aplicar los criterios diagnósticos universalmente establecidos para la detección de un CI y las diferentes formas de screening o cribado a partir de éste, constituyen la base fundamental para realizar una correcta aproximación al manejo de la HFHe.

### Recursos financieros

El autor no recibió ningún apoyo económico para la investigación.

### Conflicto de intereses

El autor declaró no tener conflicto de intereses.



**DIAGNOS MED S.R.L.**



Conesa 859 (C1426AQR) CABA  
Tel. 011 4552-2929 (Rot.) - Fax 011 4551-5296  
info@diagnosmed.com - www.diagnosmed.com

**EUROIMMUN**



- Neurología  
- Endocrinología  
- Gastroenterología  
- Reumatología

www.euroimmun.com



www.diazyme.com

- Kits Automatizables  
- Acidos Biliares (Registro en tramite)  
- 5' Nucleotidasa (Registro en tramite)  
- ADA



www.zentech.com

- Kits Screening Neonatal  
- MSUD (Registro en Tramite)  
- Otros: Biotinidasa, G-6-PD, Fibrosis Quisítca



www.anshlabs.com

- Hormona Anti Mulleriana Elisa - IGF-I, IGF-11,IGFBP3, IGFBP5  
- Inhibina B Elisa - Nueva Hormona Mulleriana Papel de Filtro



www.molecularmd.com

- BCR/ABL



www.rsrltd.com



www.quidel.com



www.mybiosource.com



www.bioassaysys.com



www.diasource-diagnostics.com



www.ebioscience.com



www.scopescreen.com



www.insitus.com



www.biovision.com



www.salimetrics.com

## Referencias bibliográficas

1. Watts GF, Gidding S, Wierzbicki AS, et al. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH Foundation. *Int J Cardiol* 2014; 171:309e325.
2. Nordestgaard B, Chapman M, Humphries S, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2013; 34: 3478e3490.
3. Goldberg AC, Hopkins PN, Toth PP, et al. Familial hypercholesterolemia: screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients: clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol* 2011; 5: 133e140.
4. Bates TR, Burnett JR, van Bockxmeer FM, et al. Detection of familial hypercholesterolaemia: a major treatment gap in preventative cardiology. *Heart Lung Circ* 2008; 17: 411e413.
5. Mata P, Alonso R, Perez-Jimenez F. Screening for familial hypercholesterolemia: a model for preventive medicine. *Rev Esp Cardiol* 2014; 67 :685e688.
6. Wilson J, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. WHO chronicle. Public Health Papers, #34 p.1-163. Geneva: WHO, 1968.
7. Beliard S, Carreau V, Carrie A, et al. Improvement in LDLcholesterol levels of patients with familial hypercholesterolemia: can we do better? Analysis of results obtained during the past two decades in 1669 French subjects. *Atherosclerosis* 2014; 234:136e141.
8. Kirke A, Watts GF, Emery J. Detecting familial hypercholesterolaemia in general practice. *Aust Fam Physician* 2012;41(12): 965-8.
9. Benn M, Watts GF, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Familial hypercholesterolemia in the Danish general population: prevalence, coronary artery disease, and cholesterol-lowering medication. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:3956-3964.
10. Watts GF, Juniper A, van Bockxmeer F, Ademi Z, Liew D, O'Leary P. Familial hypercholesterolaemia: a review with emphasis on evidence for treatment, new models of care and health economic evaluations. *Int J Evid Based Health* 2012;10(3): 211-21.
11. Foody JM. Familial Hypercholesterolemia: An Under-recognized but Significant Concern in Cardiology Practice. *Clin Cardiol* 2014;37(2): 119-25.
12. Wierzbicki AS, Humphries SE, Minhas R. Familial hypercholesterolaemia: summary of NICE guidance. *BMJ* 2008;337:a1095.
13. Robinson JG, Goldberg AC. Treatment of adults with familial hypercholesterolemia and evidence for treatment: recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol* 2011;5:S18-S29.
14. Vogt A. The genetics of familial hypercholesterolemia and emerging therapies. *Appl Clin Genet* 2015 ;8:27-3615.
15. Santos RD, Maranhao RC. What is new in familial hypercholesterolemia? *Curr Opin Lipidol* 2014;25(3):183-8.
16. Vinci SR, Rifas-Shiman SL, Cheng JK, Mannix RC, Gillman MW, de Ferranti SD. Cholesterol testing among children and adolescents during health visits. *JAMA* 2014;311(17):1804-1807.
17. Marks D, Wonderling D, Thorogood M, Lambert H, Humphries SE, Neil HAW. Cost effectiveness analysis of different approaches of screening for familial hypercholesterolaemia. *BMJ* 2002;324: 1303.
18. Marks D, Thorogood M, Neil HAW, Wonderling D, Humphries SE. Comparing costs and benefits over a 10 year period of strategies for familial hypercholesterolaemia screening. *J Public Health (Bangkok)* 2003; 25: 47e52.
19. Daniels SR, Greer FR, and the Committee on Nutrition. Lipid screening and cardiovascular health in childhood. *Pediatrics* 2008; 122:198-208.
20. Gillman MW, Daniels SR. Is universal pediatric lipid screening justified? *JAMA* 2012;307(3):259-260.
21. Najam O, Ray KK. Familial Hypercholesterolemia: a Review of the Natural History, Diagnosis, and Management. *Cardiol Ther* 2015;4(1): 25-38.
22. Singh S, Bittner V. Familial hypercholesterolemia-epidemiology, diagnosis, and screening. *Curr Atheroscler Rep* 2015; 17(2): 482.
23. World Health Organization. Familial Hypercholesterolaemia (FH): Report of a second WHO consultation. Geneva, 1999.
24. Van Aalst-Cohen ES, Jansen AC, Tanck MW, Defesche JC, Trip MD, Lansberg PJ, et al. Diagnosing familial hypercholesterolaemia: the relevance of genetic testing. *Eur Heart J* 2006;27:2240-6.
25. Ned RM, Sijbrands EJ. Cascade screening for familial hypercholesterolemia (FH). *PLoS Curr* 2011;3:RRN1238.
26. Nherera L, Marks D, Minhas R, Thorogood M, Humphries SE. Probabilistic cost-effectiveness analysis of cascade screening for familial hypercholesterolaemia using alternative diagnostic and identification strategies. *Heart* 2011;97:1175-1181.
27. Starr B, Hadfield SG, Hutten BA, Lansberg PJ, Leren TP, Damgaard D, et al. Development of sensitive and specific age- and gender-specific low-density lipoprotein cholesterol cutoffs for diagnosis of first-degree relatives with familial hypercholesterolaemia in cascade testing. *Clin Chem Lab Med* 2008;46:791-803.
28. Wald DS, Bestwick JP, Wald NJ. Child-parent screening for familial hypercholesterolaemia: Screening strategy based on a meta-analysis. *BMJ* 2007;335:599.
29. Kusters DM, de Beaufort C, Widhalm K, Guardamagna O, Bratina N, Ose L, et al. Paediatric screening for hypercholesterolemia in Europe. *Arch Dis Child* 2012;97: 272-6.



# PORQUE UN DIAGNÓSTICO PRECISO NECESITA RESULTADOS CONFIABLES.

Nuestro laboratorio integral está al servicio del profesional, brindando resultados confiables y asesoramiento en su interpretación, facilitando información precisa para colaborar en el diagnóstico, seguimiento y prevención de las enfermedades.

Nuestro compromiso: brindar un servicio personalizado a través de un equipo de especialistas, cumplir con los más exigentes estándares de calidad, y garantizar confiabilidad y exactitud en los resultados.

- / Biología Molecular
- / Hematología y Hemostasia
- / Microbiología
- / Endocrinología
- / Citometría de Flujo
- / Inmunoserología
- / Química Clínica
- / Virología



Consultar alcance en  
[www.oaa.org.ar](http://www.oaa.org.ar)



PLANTA DE LABORATORIO  
Av. Scalabrini Ortiz 676

DPTO. COMERCIAL  
4858-7061 al 63  
[laboratorio@stamboulian.com.ar](mailto:laboratorio@stamboulian.com.ar)

Centro de Atención Telefónica  
5411 4515-3000

[www.stamboulian.com.ar](http://www.stamboulian.com.ar)

STAMBOULIAN  
SERVICIOS DE SALUD