

# Consenso de la Sociedad Argentina de Lípidos sobre Hipercolesterolemia Familiar

Documento de consenso elaborado por la Sociedad Argentina de Lípidos. (Versión 2015 revisada y corregida).

Gerardo Elikir<sup>1</sup> (coordinador general), Carlos Cúneo<sup>2</sup>, Alberto Lorenzatti<sup>3</sup>, Laura Schreier<sup>4</sup> (coordinadores de área temática, en orden alfabético), Pablo Corral<sup>5</sup> (secretario), Daniel Aimone<sup>6</sup>, María Beatriz Araujo<sup>7</sup>, Diego Bares<sup>8</sup>, Alberto Cafferata<sup>9</sup>, Fernando Filippini<sup>10</sup>, Alfredo Lozada<sup>11</sup>, Walter Masson<sup>12</sup>, Juan Carlos Rivas<sup>13</sup>, Bernardo Spitz<sup>14</sup>, Jorge Vilariño<sup>15</sup> (panelistas, en orden alfabético), Eduardo Esteban<sup>16</sup> (presidente de la Sociedad Argentina de Lípidos)

1. Médico especialista en Clínica médica, certificado en hipertensión arterial. Secretario de asuntos institucionales, miembro del Comité asesor y ex Presidente de la Sociedad Argentina de Lípidos, Asesor del Consejo de Aterosclerosis y Trombosis de la Sociedad Argentina de Cardiología. (Buenos Aires).
2. Médico cardiólogo. Master en Nutrición y Alimentación Humana. Diplomado en Ética en Investigación Clínica. Fundador y primer presidente del Comité de Epidemiología y Prevención de la Federación Argentina de Cardiología. Vicepresidente de la Sociedad Argentina de Lípidos. (Salta).
3. Médico cardiólogo e Investigador Clínico. Jefe del Área de Prevención Cardiovascular del Departamento de Cardiología del Hospital Córdoba, Córdoba, Argentina. Co-Director del Instituto Médico DAMIC / Fundación Rusculleda de Investigación, Docencia y Asistencia en Medicina. Fundador, miembro del Comité asesor y ex Presidente de la Sociedad Argentina de Lípidos. (Córdoba).
4. Doctora en bioquímica. Secretaria de la Sociedad Argentina de Lípidos. Profesora Titular de Bioquímica Clínica, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires. Jefe del Laboratorio de Lípidos y Lipoproteínas del Hospital de Clínicas de Buenos Aires. (Buenos Aires).
5. Médico especialista en Medicina Interna. Vocal de la Sociedad Argentina de Lípidos. Encargado del Área Lípidos del Instituto de Clínica Médica de Mar del Plata. Docente de la Facultad de Medicina, Universidad FASTA. (Mar del Plata, Buenos Aires).
6. Médico especialista en Clínica médica. Docente de la Cátedra de Medicina Interna de la Universidad Nacional de La Plata. Médico del Hospital de Berazategui y del Hospital de Alta Complejidad en Red El Cruce. Miembro del Comité asesor y ex Presidente de la Sociedad Argentina de Lípidos. (Buenos Aires).
7. Médica pediatra y especialista en Nutrición infantil. Jefa del Servicio de nutrición del Hospital de pediatría S.A.M.I.C. "Prof. Dr. Juan P. Garrahan". (Buenos Aires).
8. Médico especialista en Clínica médica. Coordinador y Staff del Servicio de Clínica Médica y Cardiometabolismo del Instituto de Diagnóstico Cardiovascular La Plata. Staff del Servicio de Clínica Médica del Sanatorio Argentino de La Plata. Profesor Adjunto de la Cátedra de Medicina Interna A de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de La Plata. Posgrado internacional en dislipemias (MSSM-NY-USA). (La Plata, Buenos Aires).
9. Médico cardiólogo universitario. Tesorero de la Sociedad Argentina de Lípidos y ex Secretario técnico del Consejo de Prevención cardiovascular de la Sociedad Argentina de Cardiología. Ex Subdirector médico del Sanatorio Trinidad Mitre. Médico del Departamento de Prevención FLENI. (Buenos Aires).
10. Médico especialista universitario en Clínica médica, Doctor en Medicina, certificado en Hipertensión Arterial por la Academia Nacional de Medicina y SAHA. Profesor Adjunto de Clínica Médica y Terapéutica de la Universidad Nacional de Rosario. Profesor Titular de Fisiopatología del Adulto I y II de la Universidad Abierta Interamericana. Vice Presidente 1º de la SAHA y Revisor de Cuentas de la Sociedad Argentina de Lípidos. (Rosario, Santa Fe).

11. Médico farmacólogo clínico y lipidólogo. Centro de lípidos de la Universidad Austral. FLENI y Swiss Medical Group. Fundador, miembro del Comité asesor y ex Presidente de la Sociedad Argentina de Lípidos. (Buenos Aires).
12. Médico cardiólogo del Área de prevención cardiovascular y clínica de lípidos del Hospital Italiano de Buenos Aires. Revisor de cuentas suplente de la Sociedad Argentina de Lípidos. Asesor del Consejo de Epidemiología y Prevención Cardiovascular de la Sociedad Argentina de Cardiología. (Buenos Aires).
13. Médico especialista en Clínica médica. Miembro del Comité asesor y ex Presidente de la Sociedad Argentina de Lípidos. Director de la Sección Lípidos del Sanatorio Parque y del Instituto Cardiovascular de Rosario (ICR). Ex concurrente de la *Johns Hopkins Lipid Clinic*. (Rosario, Santa Fe).
14. Médico cardiólogo. Vocal de la Sociedad Argentina de Lípidos. Jefe del Departamento de cardiología del Hospital del Carmen de la OSEP de Mendoza. (Mendoza).
15. Médico cardiólogo. Vocal de la Sociedad Argentina de Lípidos. Prevención cardiovascular. Instituto FLENI. Profesor de Cardiología de la Universidad del Salvador y Revisor Superior Universitario. Fellow de *American College of Cardiology* y *American Heart Association*. (Venado Tuerto, Santa Fe).
16. Médico cardiólogo. Presidente de la Sociedad Argentina de Lípidos. Miembro titular de la Sociedad Argentina de Cardiología. Miembro honorario de la Sociedad Argentina de Nutrición. (Buenos Aires).

Este documento fue preparado por la Sociedad Argentina de Lípidos para ayudar al médico en el manejo de los pacientes con esta enfermedad y es el primero que se realiza sobre el tema en la Argentina. Este documento no pretende reemplazar el juicio clínico del profesional, quien en definitiva está a cargo de la atención de los pacientes. Las recomendaciones están basadas en su mayoría en estudios realizados en personas con hipercolesterolemia, sea o no Hipercolesterolemia familiar. Se necesitan más estudios específicos realizados en esta población para confirmar la validación de las afirmaciones aquí mencionadas.

## Sociedad Argentina de Lípidos

Presidente: Eduardo Esteban

Vicepresidente: Carlos Cúneo

Secretario: Laura Schreier

Tesorero: Alberto Cafferata

Revisor de cuentas: Fernando Filippini

Revisor de cuentas suplente: Walter Masson

Primer Vocal titular: Pablo Corral

Segundo Vocal titular: Jorge Vilariño

Primer Vocal suplente: Bernardo Spitz

Segundo Vocal suplente: Darío Amoruso

Comité asesor: Hugo Lúquez, José De Rosa, Pedro Lipszyc, Alberto Lorenzatti, Alfredo Lozada, Juan Carlos Rivas, Gerardo Elikir, Daniel Aimone

Secretarios de relaciones institucionales internacionales: Gerardo Elikir y Alfredo Lozada

Secretario de relaciones institucionales nacionales: Alberto Lorenzatti

Secretarios científicos: Daniel Aimone y Gabriela Berg

## Abreviaturas

AGMI: ácidos grasos monoinsaturados

AGPI: ácidos grasos poliinsaturados

AGS: ácidos grasos saturados

AGT: ácidos grasos trans

apo(a): apolipoproteína (a)

apoB: apolipoproteína B-100

apoE: apolipoproteína E

APOB: gen de la apoB

c-HDL: colesterol de las lipoproteínas de alta densidad

c-LDL: colesterol de las lipoproteínas de baja densidad

c-VLDL: colesterol de las lipoproteínas de muy baja densidad

CT: colesterol total

DHA (*Docosahexaenoic Acid*): ácido docosahexaenoico

EPA (*Eicosapentaenoic Acid*): ácido eicosapentaenoico

HDL (*High Density Lipoprotein*): lipoproteínas de alta densidad

HF: hipercolesterolemia familiar

HFHe: hipercolesterolemia familiar heterocigota

HFHo: hipercolesterolemia familiar homocigota

IDL (*Intermediate Density Lipoprotein*): lipoproteínas de densidad intermedia

LDL (*Low Density Lipoprotein*): lipoproteínas de baja densidad

LDLR: gen del receptor de las lipoproteínas de baja densidad

Lp(a): lipoproteína (a)

LPL (*Lipoprotein Lipase*): lipasa lipoproteica

no-HDL-C: colesterol de las lipoproteínas no HDL

MTP (*Microsomal Transfer Protein*): proteína microsomal de transferencia de triglicéridos

PCSK9 (*proprotein convertase subtilisin / kexin type 9*): proproteína subtilisina / kexina convertasa tipo 9

OMS: Organización Mundial de la Salud

rLDL: receptor de las lipoproteínas de baja densidad

TG: triglicéridos

VLDL (*very low density lipoprotein*): lipoproteínas de muy baja densidad

## Contenido

|  |  |
|--|--|
| Acerca de la enfermedad  |  |
| Definición y generalidades   |  |
| Epidemiología  |  |
| Fisiopatología   |  |
| Estudios bioquímicos   |  |
| Estudios genéticos   |  |
| Detección y diagnóstico clínico  |  |
| Estrategias diagnósticas   |  |
| Sospecha de la presencia de hipercolesterolemia familiar   |  |
| Conducta a seguir ante la sospecha de hipercolesterolemia familiar                                   |  |
| Rastreo familiar   |  |
| Diagnósticos diferenciales   |  |
| Evaluación del riesgo en pacientes con hipercolesterolemia familiar                                  |  |
| Metas y objetivos del tratamiento de hipercolesterolemia familiar                                    |  |
| Tratamiento de la hipercolesterolemia familiar   |  |
| Modificaciones del estilo de vida  |  |
| Tratamiento nutricional  |  |
| Efecto de nutrientes específicos sobre los niveles de colesterol                                     |  |
| Tratamiento farmacológico y otras modalidades terapéuticas (aféresis, transplante hepático, cirugía) |  |
| Consideraciones sobre los diferentes tratamientos  |  |
| Conclusiones   |  |
| Anexos   |  |
| Anexo I: características clínicas de otras dislipemias primarias                                     |  |
| Anexo II: criterios Diagnósticos para Hipercolesterolemia Familiar Heterocigota en adultos           |  |

## Contenido

|              |  |
|--------------|--|
| Bibliografía |  |
|--------------|--|

## Acerca de la enfermedad

### Definición y generalidades

La Hipercolesterolemia Familiar (HF) es un desorden genético del metabolismo de las lipoproteínas que se asocia con una elevada concentración en plasma de colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) y con la presencia de signos característicos como xantomas tendinosos y riesgo elevado de enfermedad cardiovascular aterosclerótica prematura (Goldstein, 2001).

El incremento de las LDL puede ser consecuencia de una alteración en el gen que codifica al receptor LDL (rLDL), o de una alteración en la apolipoproteína B100 (apoB) que determina la pérdida de su afinidad por rLDL, o también, con menor frecuencia, de otra mutación relacionada con la función de la proteína PCSK9 que interviene en la degradación del rLDL (Austin, 2004).

La herencia de HF es autosómica dominante con una penetrancia cercana al 100%, esto significa que cada hijo de un progenitor afectado tiene el 50% de probabilidad de heredar el alelo mutado y desarrollar la enfermedad (Marks, 2003).

La enfermedad puede presentarse en forma heterocigota cuando se hereda un sólo alelo defectuoso o puede heredarse en homocigosis, situación en la cual los dos alelos del gen están afectados por la misma mutación. En la forma heterocigota de la enfermedad, la aparición de los eventos cardiovasculares suele ocurrir antes de los 50 años de edad. En la forma homocigota, más severa aunque de frecuencia mucho menor, la aparición de la enfermedad coronaria es más precoz y puede ocurrir entre la primera y segunda década de vida.

La Organización Mundial de la Salud (OMS), estima que la frecuencia de la enfermedad en el mundo es mayor a diez millones de casos, de los cuales menos del 10% están diagnosticados y sólo un 25% de estos reciben terapéutica (WHO, 2012). Por lo tanto esta enfermedad constituye un problema serio y relevante.

La situación de subdiagnóstico de esta patología ha conducido al desarrollo de mejores métodos de tamizado (*screening*) que puedan relacionar los datos clínicos y bioquímicos con la historia familiar y que presenten una relación costo-efectividad favorable para la identificación de estos pacientes.

En el marco del desarrollo de estrategias de prevención y terapéuticas para reducir la morbimortalidad de las enfermedades cardiovasculares, la consideración e identificación de la verdadera dimensión de la HF, constituye un punto fundamental y es el objetivo del presente trabajo de consenso.

## Epidemiología

La HF es una de las enfermedades hereditarias monogénicas más comunes en la población general reconocida por la OMS como un problema de salud mundial. Clásicamente se menciona que la frecuencia de HF en su forma heterocigota es aproximadamente 1/500 sujetos, siendo muy rara la forma homocigota cuya frecuencia se estima en 1/1.000.000. En algunas poblaciones se observa una prevalencia mayor, aunque este hecho tal vez sea debido a una mejor detección. Por ejemplo, en Sudáfrica se encontró una prevalencia de 1/100 para heterocigotas y de 1/30.000 para homocigotas, en población libanesa 1/170 para heterocigotas y 1/100.000 para homocigotas; en canadienses franceses la prevalencia encontrada fue de 1/270 para heterocigotas y de 1/275.000 para homocigotas, y en un distrito de Japón se observó una prevalencia de 1/208 para heterocigotas y de 1/171.167 para homocigotas (Austin, 2004). En el mismo sentido, durante 2012 se conocieron los datos del Estudio Copenhague sobre población general que mostraron una prevalencia de HFHe de 1/137, utilizando para el diagnóstico los criterios de la Red de clínicas lipídicas holandesas (*Dutch Lipid Clinics Network*). (Benn, 2012). Y la misma tendencia se encontró en el reciente estudio holandés (Sjouke, 2014) realizado en pacientes homocigotas. Estas cifras deben tenerse en cuenta al momento de indagar la procedencia de los sujetos que se estudien en nuestro país para considerar la HF.

Considerando que los datos actuales muestran una prevalencia de HFHe de un caso cada 200 a 500 habitantes, se estima que en el mundo habría entre 14 y 34 millones de sujetos con HF (WHO, 2012). De todas maneras, se debe considerar que en el mundo hay un subregistro de los casos de HF (Nordestgaard, 2013): el número de pacientes diagnosticados fue reportado sólo por 22 países, de los cuales 17 países diagnosticaron menos del 6% de los casos estimados. En Latinoamérica se conocen los datos de México, Brasil y Chile, donde están reportados menos de 1% de los casos estimados, reflejando claramente el subdiagnóstico de la enfermedad en la mayoría de los países.

Es bien conocido (Mabuchi, 1989) que la evolución natural de la enfermedad es bastante desalentadora. Sin tratamiento, el 50% de los heterocigotas hombres desarrollarán enfermedad coronaria antes de los 50 años y el 100% antes de los 70 años. En forma similar, el 50% de las mujeres portadoras de HFHe, desarrollarán enfermedad coronaria antes de los 65 años de edad (Marks, 2003). En el caso de la HFHo el pronóstico es más sombrío aún y cabe destacar que en el 90% de los pacientes los eventos vasculares severos estarán presentes alrededor de la segunda década de vida (Kolansky, 2008). En forma semejante, el Estudio de Copenhague mostró que el riesgo de enfermedad coronaria en individuos con HF, ya sea probable o definida, que no reciben estatinas está incrementado 13 veces (IC:10-17) (Benn, 2012).

Existen evidencias prospectivas que demuestran que la instauración de la terapia hipolipemiente en etapa temprana en individuos con HF prolonga la expectativa de vida y

reduce el riesgo de enfermedad arterial coronaria (Versmissen, 2008). A pesar de ello, se estima que menos del 25% de los casos reciben tratamiento farmacológico.

Más aún, el riesgo entre los pacientes con HF que reciben estatinas sigue siendo muy elevado, señalando que las dosis de estatinas indicada serían insuficiente o que el tratamiento fue suministrado demasiado tarde, cuando el desarrollo de la enfermedad aterosclerótica estaba ya avanzado. Estos datos son preocupantes y explican la elevada incidencia de enfermedad aterosclerótica prematura en los sujetos con HF.

## Fisiopatología

### *Metabolismo normal*

Los niveles circulantes de colesterol en el organismo son el resultado de un fino equilibrio entre la síntesis hepática y la absorción intestinal por un lado y la excreción a través de la vía biliar por el otro. La principal molécula encargada del transporte del colesterol en el humano son las LDL las cuales se forman en circulación como producto de la degradación de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Las VLDL son lipoproteínas de origen hepático, las cuales se producen por una vía metabólica que involucra la síntesis de apoB y su ensamblaje con triglicéridos (TG) a través de la acción de la proteína microsomal de transferencia de triglicéridos (MTP). Estas lipoproteínas son secretadas por el hígado y sufren en el plasma la hidrólisis de los TG que transportan, por la acción de la lipasa lipoproteica (LPL). Los productos intermedios de este proceso, como son los remanentes de VLDL y las lipoproteínas de densidad intermedia (IDL), dan origen finalmente a las LDL (Tabas, 2007).

Las LDL tienen una gran capacidad de internalización en el subendotelio vascular. En forma fisiológica son removidas por receptores localizados en la superficie celular denominados receptores para LDL (rLDL). Estos receptores se localizan tanto en la superficie de las células hepáticas como extrahepáticas y reconocen como ligando a la apoB, principal proteína de las LDL. Otra proteína, la apoE, está presente fundamentalmente tanto en las partículas remanentes como en las IDL y también tiene capacidad de unirse al rLDL (Tabas, 2007). Las LDL unidas a su receptor específico son internalizadas al interior del citoplasma junto con su contenido de lípidos y proteínas. Una vez internalizadas las LDL, el colesterol que transportan es liberado en el citoplasma y regula la biosíntesis intracelular de colesterol y la síntesis del rLDL. Además, el colesterol incorporado es utilizado para la formación de los componentes de membranas celulares, para la síntesis de hormonas según el tipo de tejido, o puede permanecer almacenado en el citoplasma hasta que es captado por las HDL que se unen a las células para producir el transporte reverso de colesterol. En el caso del tejido hepático, el colesterol incorporado a través de la captación de las LDL circundantes por los rLDL, puede además ser reutilizado en la síntesis de nuevas lipoproteínas o eliminado por vía



biliar (Tabas, 2007). De esta manera, la función del rLDL constituye el principal mecanismo regulador de los niveles plasmáticos de c-LDL.

### *Metabolismo en la HF*

La homeostasis del colesterol en la HF se ve alterada como consecuencia de la reducción o ausencia de la función del rLDL. Debido a los altos niveles circulantes de LDL así originados se deposita colesterol en forma patológica en el lecho vascular y también en otros tejidos y órganos (xantomas tendinosos, xantelasmas, arco corneal, válvula aórtica) (Marks, 2003). Esta alteración en la función del rLDL es ocasionada por mutaciones en los genes que codifican proteínas claves involucradas en las diferentes etapas de la actividad del receptor que se traduce en un severo incremento de c-LDL en el plasma (Goldstein, 2009).

Se definieron tres causas genéticas principales que afectan la unión de las LDL circulantes a su receptor (van Aalst-Cohen, 2006):

- Alteración del receptor de LDL (93%)
- Alteración del ligando apoB (5%)
- Alteración de la proproteína subtilisina kexina convertasa tipo 9 (PCSK9), encargada de la degradación del rLDL (<2%)

En la primera de ellas, la mutación afecta el gen del receptor de LDL (LDLR) el cual se localiza en el brazo corto del cromosoma 19, consta de 18 exones y 17 intrones y codifica una proteína de aproximadamente 860 aminoácidos. Se han descrito más de 1700 mutaciones en este gen a lo largo del mundo. En la Argentina, hasta el momento se han identificado unas pocas mutaciones y actualmente se está trabajando para la identificación de las mutaciones más relevantes (Cefalú, 2006; Bañares, 2013).

Las mutaciones del gen LDLR pueden incluir deleciones, inserciones y grandes rearrreglos génicos y se clasifican en cinco clases en función de su efecto sobre el ciclo del receptor (Goldstein, 2009):

- Clase 1 (alelos nulos, defecto en la síntesis): se deben a mutaciones en el promotor, su presencia trae aparejada la ausencia total de producción del receptor y son las más graves
- Clase 2 (defecto en el transporte): es la más frecuente y se debe al bloqueo en el proceso de transporte del receptor sintetizado desde el retículo endoplásmico hasta el aparato de Golgi; la mayoría de estas mutaciones se localizan en los exones que codifican el dominio de unión al ligando o en el dominio homólogo al precursor del factor de crecimiento endotelial (EGF). Se describen las sub-clases 2A en la forma completa y 2B en la forma limitada o incompleta

- Clase 3 (defecto en la unión o ensamblaje): imposibilidad de unión de las LDL al receptor celular
- Clase 4 (defecto en la internalización): se produce la unión entre las LDL y el receptor, pero el complejo así formado no es transportado hacia el interior de la célula
- Clase 5 (defecto en el reciclado): impide que los rLDL internalizados regresen a la superficie celular para reiniciar el proceso de captación de las LDL

La expresividad clínica de la enfermedad depende, en parte, del tipo de mutación del gen LDLR y su efecto sobre la capacidad funcional del receptor (<http://www.ucl.ac.uk/ldlr>). Cuanto menor sea la funcionalidad residual del receptor mayores serán los niveles de c-LDL. El fenotipo más severo se presenta cuando la mutación responsable origina un alelo nulo. Otro factor decisivo es la dosis génica: si el paciente presenta un solo alelo mutado (forma heterocigota) la enfermedad será más leve que si los dos alelos del gen están mutados (forma homocigota).

A su vez, ambos alelos pueden verse afectados por la misma mutación, como se observa en los homocigotas verdaderos, o cada alelo puede haber sido afectado por mutaciones diferentes, situación que se presenta en los heterocigotos compuestos.

Es importante señalar que las estatinas, así como otros fármacos hipocolesterolemiantes, reducen el colesterol indirectamente induciendo la sobreexpresión de estos receptores. Por lo tanto en la HF, donde los receptores son defectuosos, estos fármacos tienen menor eficacia que en las hipercolesterolemias debidas a otras causas.

La segunda causa de HF es la aparición de mutaciones en el gen que codifica a la apoB (APOB), el cual está ubicado en el cromosoma 2. La mutación más frecuente es el cambio de Arg por Glu en el aminoácido 3500, aunque existen mutaciones que afectan otros aminoácidos en la apoB. Esta mutación se conoce como ApoB defectuosa Familiar (*Familial Defective apoB* o FDB, por su sigla en inglés) y también se la denomina Hipercolesterolemia familiar tipo 2 (*Familial Hypercholesterolemia type 2*, o FH2, por sus siglas en inglés). La zona que rodea el aminoácido 3500 de la apoB es imprescindible para la unión correcta al rLDL, por lo tanto esta mutación puntual altera la unión del receptor con su ligando y provoca una hipercolesterolemia indistinguible clínicamente de la HF producida por el ya descrito defecto en el receptor (Ejarque, 2008). Esta forma de HF responde en mayor medida a las estatinas que las hipercolesterolemias debidas a la mutación en el LDLR.

Por último, existen mutaciones en el gen PCSK9, ubicado en el cromosoma 1, el cual codifica una proteína denominada pro proteína convertasa subtilisina kexina de tipo 9. Esta proteína regula la degradación lisosomal del rLDL y determina en definitiva la expresión del mismo. La PCSK9 es secretada al espacio extra citoplasmático y se une al rLDL. Cuando el receptor

capta una partícula de LDL y es internalizado dentro de las vesículas recubiertas, la presencia de la proteína PCSK9 dirige su tráfico intracelular hacia la degradación lisosomal (“efecto chaperona”). Si no está presente la proteína, el receptor sorteando la degradación y es devuelto a la membrana (reciclado).

Existen mutaciones que pueden condicionar ganancia o pérdida de su función y se han descrito más de 20 mutaciones que afectan al gen PCSK9 (Abifadel, 2009).

Las mutaciones que ocasionan ganancia de función producen sobreexpresión de la proteína, lo cual trae aparejado una mayor degradación del rLDL y ocasiona por este mecanismo niveles elevados de colesterol (Lambert, 2012). Esta tercera forma de hipercolesterolemia autosómica dominante, también denominada FH3, ha sido recientemente descrita (2003) y es responsable de menos del 2% de los casos de HF (Abifadel, 2003).

Por el contrario, las mutaciones del gen PCSK9 que ocasionan una pérdida de función se asocian con menor degradación del rLDL, aumento concomitante de su expresión en la superficie celular y consecuentemente hay concentraciones reducidas de c-LDL. Por lo tanto, la presencia de este tipo de mutaciones en la población contribuye a reducir los niveles promedio de colesterol.

A diferencia de las anteriores formas autosómicas dominantes de hipercolesterolemia, existen hipercolesterolemias genéticas de herencia recesiva, las cuales son de muy baja prevalencia. Entre ellas se encuentra la denominada Hipercolesterolemia autosómica recesiva (*Autosomal recessive hypercholesterolemia*, o ARH, por su sigla en inglés) la cual se debe a mutaciones del gen que codifica la proteína adaptadora del rLDL tipo 1 (LDLRAP1). En condiciones normales, esta proteína facilita la asociación del rLDL con clatrina en el interior de las fositas recubiertas, lugar de la membrana citoplasmática donde se ubican los receptores. Las mutaciones en el gen LDLRAP1 pueden alterar el ciclo del rLDL.

Otra forma de hipercolesterolemia recesiva es la deficiencia en colesterol-7-alfa hidroxilasa (CYP7A1), enzima actuante en el primer paso de la síntesis de ácidos biliares. Su déficit se acompaña de incremento en los niveles de colesterol intrahepático y de reducción en la expresión del rLDL, lo cual conduce a la hipercolesterolemia que se observa en los pacientes con esta afección (Soutar, 2003; Rader, 2003).

En resumen, la fisiopatología de la HF se basa en la acción defectuosa del rLDL que conduce a altos niveles de c-LDL en plasma. El defecto es de origen genético, de transmisión autosómica dominante para las formas heterocigota y homocigota y de penetrancia casi completa. La HF constituye un claro modelo de incapacidad del organismo para mantener la homeostasis entre la síntesis y eliminación de los ésteres de colesterol, conduciendo a la acumulación patológica a nivel vascular y de otros órganos, con la consecuente aparición precoz de eventos cardiovasculares.

## Estudios bioquímicos

Con el fin de realizar un *screening* de HF el parámetro bioquímico que debe medirse es el c-LDL por método químico en suero, lo cual no necesariamente debe ser en ayunas. Como segunda alternativa para el *screening* sin necesidad de ayuno es la medida de colesterol total y de c-HDL para calcular el colesterol de las lipoproteínas no HDL (no-HDL-c).

El c-LDL puede también calcularse con la fórmula de Friedewald [c-LDL= CT – (TG/5 + c-HDL)] pero en este caso se debe medir también colesterol total, c-HDL y triglicéridos en suero extraído después de ayuno de 12 hs.

Si el c-LDL está incrementado se debe realizar al menos otra medida para confirmar la elevación y se deben descartar posibles causas secundarias de dislipemia, determinando bilirrubina y fosfatasa alcalina, TSH, proteinuria, glucemia y creatininemia.

Después del diagnóstico de *screening* debe realizarse el diagnóstico bioquímico completo, con la determinación de los niveles de TG, colesterol, c-HDL y, si es posible, de apoB. Dado que los pacientes con HF puede tener un aumento ligero o moderado de TG y acumulación de remanentes lipoproteicos debe realizarse el cálculo de no-HDL-c, que expresa el nivel de colesterol transportado por todas las lipoproteínas con apoB. Un aumento de TG importante (mayor a 500 mg/dL) sumado al c-LDL elevado, indicaría la presencia de hipertrigliceridemia, hiperlipemia familiar combinada o disbetalipoproteinemia (Anexo I) más que HF, las cuales también deben ser tratadas (Kolovou, 2011).

Por último, una vez realizado el diagnóstico, se considera relevante la medida de lipoproteína (a) [Lp(a)], una lipoproteína aterotrombótica cuya estructura consiste en una LDL unida a la apo(a), ya que puede utilizarse para establecer las metas de tratamiento de c-LDL en un paciente en particular y en el caso de que se encuentre elevada, debe instaurarse además el tratamiento farmacológico específico para esta lipoproteína (Nordestgaard, 2010).

## Estudios genéticos

El estudio genético de HF no es necesario para el diagnóstico o el manejo clínico de la HF. Sin embargo, si se desea determinar cuál es la mutación responsable de HF en un paciente en particular debe realizarse el estudio genético, dado que clínicamente no se puede establecer con certeza el defecto genético causal. Conociendo la utilidad del estudio genético, su realización puede ofrecerse a los pacientes con HF probable o definitiva donde esté disponible.

### *Utilidad del estudio genético*

- Conocer el gen causal (LDLR, APOB, PCSK9)

- Diagnosticar la enfermedad en personas procedentes de familias con mutación conocida (diagnóstico “en cascada”, ver más adelante en Detección y diagnóstico clínico)
- Diagnosticar la enfermedad en personas en las que el diagnóstico clínico es incierto.
- Realizar el diagnóstico diferencial con otras dislipemias primarias, particularmente con hiperlipemia familiar combinada o hipercolesterolemia poligénica
- Confirmar el diagnóstico clínico bioquímico en el caso índice (ver más adelante en Detección y diagnóstico clínico)
- Inducir mayor motivación del paciente y su familia para cumplir con los tratamientos

En los pacientes con bajo grado de sospecha de HF, como son los pacientes que tienen puntajes bajos en los *scores* diagnósticos (ej. los criterios de la Red holandesa de clínicas lipídicas, los de Simon Broome o los de MEDPED, ver Tabla Ib y Anexo II), no se debe realizar el estudio genético, debido a que la probabilidad de encontrar una mutación es muy baja.

El estudio genético para HF debe realizarse en un laboratorio acreditado usando métodos estandarizados que identifiquen una mutación específica o realicen secuenciación exón por exón (Watts, 2013). Para ello se obtiene una muestra de sangre entera, se separan los leucocitos y se extrae el ADN. El procedimiento incluye la amplificación de las zonas de interés de los genes a estudiar: LDLR, APOB y PCSK9. En el caso de APOB y PCSK9 los productos amplificados, analizados por electroforesis y sometidos a enzimas de restricción se comparan con secuencias estándares para detectar mutaciones puntuales. En el caso de LDLR se realiza la secuenciación completa del gen. Si el resultado es negativo, atribuido a deleciones que no pueden detectarse en la secuenciación, se debe realizar el análisis de grandes reordenamientos en el gen por la técnica de MLPA (multiplex ligation probe amplification) (Holla, 2005).

Cuando se detecta una variante en el estudio genético debe determinarse si se trata una mutación patogénica, una variante de significado incierto previamente reportada o nueva, o una variante benigna (Watts, 2013).

#### *Limitaciones de los estudios genéticos*

En cierto número no despreciable de casos puede presentarse discrepancia entre el fenotipo clínico y los hallazgos del estudio genético (Civeira, 2008). La falta de detección de mutaciones no descarta la presencia de HF, lo cual refleja las limitaciones del estudio genético. Se considera que entre el 20% y el 40% de los pacientes con HF definidas clínicamente no tienen mutaciones detectadas utilizando los métodos actuales (Sniderman 2014). Si el estudio genético realizado en un paciente cuyo fenotipo sea fuertemente sugestivo de HF no detecta una variante, debe considerarse la presencia de una mutación no detectada localizada en

algún otro gen que no se haya explorado aún. Por otro lado, si el estudio genético detecta una mutación causal pero el fenotipo no sugiere la presencia de HF, se realiza monitoreo del paciente cada dos a cinco años (Palacios, 2012).

Dado que las consecuencias de la HF no dependen de la causa, los esfuerzos diagnósticos deben focalizarse en la identificación de individuos con hipercolesterolemia severa y de sus familiares. El estudio genético no es necesario para el diagnóstico o el tratamiento de los pacientes con HF. Estudios funcionales del rLDL resolverían completamente la identificación causal de HF, sin embargo estos estudios presentan alta variabilidad y no están disponibles para el laboratorio clínico.

## DetECCIÓN Y DIAGNÓSTICO CLÍNICO

### Estrategias diagnósticas

Como se ha mencionado, la detección de la HF se basa, ante todo, en la determinación de los niveles de colesterol (Tabla 1a). La estrategia adoptada por diferentes asociaciones de lipidólogos, se denomina *Screening* (cribado) universal que consiste en la medición del colesterol plasmático en todas las personas (Goldberg, 2011). En los niños se recomienda que la medida de colesterol se realice por primera vez entre los 9 y 11 años y nuevamente entre los 17 y 21 años para confirmar los niveles lipídicos (Expert Panel, 2011).

Cuando se presenta un individuo con antecedentes familiares de dislipemia y/o aterosclerosis prematura se le debe realizar la determinación de los niveles de colesterol en forma independiente de su edad ("Cribado selectivo"). Esta situación incluye a los niños a partir de los 2 años de edad.

### Sospecha de la presencia de HF

La presencia de HF se debe sospechar en aquellos sujetos que presentan colesterol elevado, con signos clínicos característicos y aparición de enfermedad cardiovascular aterosclerótica prematura en el sujeto o en sus familiares.

### *Signos clínicos asociados a HF*

Los niveles elevados de c-LDL dan lugar a depósitos en las arterias coronarias en forma de placas de ateroma que promueven la aparición de cardiopatía isquémica precoz. Además puede ocurrir infiltración xantomatosa de la válvula aórtica, especialmente en los homocigotas. Las arterias cerebrales y periféricas también pueden verse afectadas, aunque en forma menos frecuente.

Los depósitos de colesterol pueden ocurrir también en la piel, en los tendones y en otros tejidos (Ooesterver, 2009; Fernandez, 2007), dando lugar a:

- Xantomas tendinosos, son más comunes en el tendón de Aquiles y en los tendones extensores de los dedos de la mano. También pueden hallarse en el tendón del tríceps y en el rotuliano (Figura 1)
- Xantomas tuberosos y xantelasma en menores de 20 años (Figura 2 y 3)
- Xantomas cutáneos planos (se ven en las formas más severas)
- Arco corneal antes de los 45 años (Figura 4)

La aparición de estos signos depende del nivel de colesterol y del tiempo de exposición a las concentraciones elevadas de c-LDL (Goldstein, 1995). En los pacientes con aumentos no tan severos de los niveles de colesterol puede ocurrir que estos signos no estén presentes en las primeras décadas de vida por lo cual su ausencia no descarta el diagnóstico de HF. Incluso se ha observado que hasta un 30% de los pacientes con formas severas de HF no los presentan (Sniderman, 2014).

### Conducta a seguir ante la sospecha de HF

En individuos con hipercolesterolemia se deben realizar los siguientes pasos a los fines de establecer la presencia de HF:

1. Confirmar la hipercolesterolemia: repetir la determinación de colesterol en un plazo mayor de 14 días
2. Descartar causas de dislipemias secundarias: las causas secundarias más frecuentes de dislipemia que pueden mostrar un perfil lipídico compatible con HF son: hipotiroidismo, colestasis, síndrome nefrótico y diabetes. Para descartar estas causas se debe determinar TSH, bilirrubina y fosfatasa alcalina, proteinuria y glucemia. También se deberá considerar las dislipemias por fármacos como retinoides y algunos inmunosupresores
3. Descartar otras dislipemias primarias: se debe realizar un perfil lipídico completo, con la medida de triglicéridos, colesterol, c-HDL y apoB para descartar otras dislipemias primarias (hipercolesterolemia poligénica, hipertrigliceridemias, hiperlipemia familiar combinada y disbetalipoproteinemia) cuyas características se detallan en el Anexo I
4. Establecer el diagnóstico de HF: se debe establecer el grado de certeza de la presencia de HF mediante la implementación de los criterios, con puntajes que indican si la enfermedad es definida, probable o posible (Anexo II). Los más utilizados son MEDPED, *Simon Broome Register Group* y *Dutch Lipid Clinics Network*, si bien no hay acuerdo universal sobre cuál de estos criterios es el más recomendable

Se debe elaborar una detallada historia clínica y orientada especialmente a la búsqueda de signos específicos de HF y de aterosclerosis subclínica y recabar los datos de la historia familiar de dislipemia y de enfermedad cardiovascular. Estos datos también serán de utilidad para planificar el cribado familiar en cascada.

### Rastreo familiar de HF

Dado que la HF es una enfermedad hereditaria autosómica dominante, tanto en su forma homocigota como heterocigota, el diagnóstico de un caso permite identificar a toda una familia con HF (Wald, 2007). Se destaca la importancia de un rastreo familiar exhaustivo para intentar detectar a todos los miembros afectados. Así, tras la detección del primer caso, denominado “Caso índice”, se deben hacer esfuerzos para identificar todos los casos posibles dentro de esa familia (“Diagnóstico en cascada”) (Mata, 2014). Para ello, se debe medir el colesterol plasmático en todos los familiares directos del caso índice, tanto en los descendientes, como en los ascendientes (“Cascada invertida”) y utilizar los criterios MEDPED (Ver tabla 1b). En casos seleccionados se realizará el estudio genético. Los criterios holandeses y los de Simon Broome sólo deben utilizarse para hacer diagnóstico del caso índice. La presencia en la familia de un integrante con HF aumenta la posibilidad de que un individuo con hipercolesterolemia también tenga HF. Por este motivo, los niveles de corte de colesterol requeridos para hacer diagnóstico de HF en los familiares son menores que los que se requieren para hacer diagnóstico en el caso índice.

La estrategia en cascada es la manera más eficiente de detectar y confirmar los casos de HF. Si se conoce en el caso índice cuál es la mutación responsable de HF ya no es necesario realizar la secuenciación completa del gen en sus familiares para detectar la presencia de mutaciones, sino que el estudio genético se limita a la búsqueda de la mutación ya identificada mediante técnicas más sencillas. Raramente, existe la posibilidad de detectar casos aislados de HF. Esto ocurre cuando se trata de una mutación que inicie un nuevo linaje o en los casos en que se desconocen los antecedentes de los familiares biológicos (Goldstein, 1995). Finalmente se destaca entre los beneficios del rastreo familiar que en el proceso de cribado, es posible identificar otras dislipemias diferentes de HF, que también presentan potencial aterogénico y deben ser tratadas siguiendo las normativas vigentes para estos casos.

### Diagnóstico diferencial entre la forma heterocigota y la homocigota de HF

Como se describió previamente, en la forma homocigota los dos alelos del gen LDLR están afectados por la misma mutación. En estos casos los niveles de colesterol son los más elevados y la aparición de enfermedad coronaria puede ser muy precoz, incluso en la niñez. Por lo tanto resulta importante diferenciar la forma homocigota de la forma heterocigota.



Aunque los criterios diagnósticos para identificar al sujeto homocigota no son uniformes, estos se basan en grado de elevación del colesterol, presencia de xantomas, falta de respuesta a la terapia, aterosclerosis precoz y/o detección de mutación en ambos alelos.

Recientemente, se ha publicado una completa revisión que recopila los criterios de diferentes autores para identificar un paciente homocigota (Raal, 2012).

Una definición práctica propone los siguientes criterios:

-Niveles de c-LDL mayores a 500 mg/dL en pacientes no tratados ó mayores a 300 mg/dL en pacientes tratados más uno de los siguientes:

- Enfermedad coronaria prematura
- Presencia de xantomas tendinosos o cutáneos (especialmente interdigitales o planos anaranjados), o arco corneal antes de los 10 años de edad
- Antecedentes de hipercolesterolemia en familiares de primer grado
- Antecedentes de enfermedad coronaria precoz (masculino < 55 años; femenino < 65 años) en familiares de primer grado

## Evaluación del riesgo en pacientes con HF

Los pacientes con HF deben considerarse de alto riesgo cardiovascular (Mata, 2014).

Asimismo, los factores de riesgo clásicos (tabaquismo, diabetes, c-HDL bajo, historia familiar de enfermedad prematura), influyen el pronóstico de los pacientes con HF y contribuyen a elevar aún más el riesgo coronario (Jansen, 2004). El elevado riesgo de los pacientes con HF no se ve verdaderamente reflejados con los métodos clásicos para estratificar el riesgo, como el puntaje (*score*) de Framingham y el SCORE, los cuales no fueron diseñados para esta población y deben utilizarse métodos específicos de estratificación del riesgo que consideran tanto los factores de riesgo clásicos como otros componentes del riesgo (Civeira, 2004).

El nivel de Lp(a) es un importante predictor de riesgo coronario en pacientes con HF (Schik, 2005). Esta capacidad predictiva de Lp(a) parecería ser independiente de la mutación genética responsable de HF (Alonso, 2014). La presencia de niveles de Lp(a) por encima de 50 mg/dL señalan a los pacientes de más elevado riesgo que deberían recibir un tratamiento más intensivo (Civeira, 2004; Mata, 2014).

Los pacientes con HF tienen una mayor prevalencia y severidad de la aterosclerosis subclínica en comparación con los pacientes sin HF (Martínez, 2008). La presencia de aterosclerosis subclínica puede indicar la necesidad de un tratamiento más agresivo, aunque esta afirmación no tiene validación experimental. Si bien la utilización de métodos de imágenes para la

valoración de la aterosclerosis subclínica no se hace rutinariamente en esta población en particular, puede constituir un elemento extra a la hora de la estratificación del riesgo y establecer mejor las metas del tratamiento hipolipemiante. Para la detección de lesiones vasculares asintomáticas que pudiera influenciar el tratamiento a seguir se pueden utilizar diferentes estudios. Existen tres métodos principales para la valoración de la aterosclerosis subclínica: la medición del espesor del complejo íntima media carotídeo, la determinación del índice de calcificación coronaria (*score* de calcio coronario) y la angiotomografía de arterias coronarias (Santos, 2004; Miname, 2010). La utilización de un test de provocación de isquemia miocárdica, como la prueba ergométrica graduada y/o los estudios de perfusión miocárdica, son de gran utilidad para la valoración del lecho vascular coronario y deberían realizarse a todo paciente adulto con diagnóstico de HF a los fines de descartar la presencia de arteriopatía coronaria significativa.

## Metas y objetivos del tratamiento de HF

Una vez establecido el riesgo del paciente, se establecen metas diferenciadas según las características clínicas (Watts, 2013; Mata, 2014). El c-LDL elevado es el primer objetivo de tratamiento de la HF y el no-HDL-c junto con la apoB constituyen el segundo objetivo de tratamiento (Pijlman, 2010). Todos los pacientes con HF deben recibir consejo sobre modificaciones terapéuticas del estilo de vida y sobre control de todos los demás factores de riesgo que pudieran estar presentes, como diabetes mellitus, tabaquismo e hipertensión arterial.

### 1) Prevención primaria sin factores de riesgo mayores

En la hipercolesterolemia familiar (HF) la meta sugerida por las principales guías de tratamiento es alcanzar un nivel de c-LDL menor a 100 mg/dL dado el elevado riesgo que conlleva esta enfermedad aún en pacientes sin evidencia de enfermedad cardiovascular clínicamente establecida.

### 2) Prevención secundaria o presencia de factores de riesgo mayores

En las personas con HF y enfermedad cardiovascular de origen aterosclerótico ya establecida o con factores de riesgo mayores asociados, la meta del tratamiento es alcanzar un nivel de c-LDL menor a 70 mg/dL.

Esta población cuyo riesgo de enfermedad cardiovascular es elevado necesitará agentes reductores del c-LDL además de los cambios terapéuticos en el estilo de vida para alcanzar la meta de c-LDL. Dada la dificultad en alcanzar estas metas en los pacientes con HF, se

considera aceptable alcanzar una disminución de al menos un 50% de los valores basales de c-LDL colesterol.

En la tabla 3 se resumen las principales características de los agentes actualmente disponibles que modifican el metabolismo de las lipoproteínas y en el apartado sobre tratamiento farmacológico se describirá su uso.

## **Tratamiento de la hipercolesterolemia familiar**

La evolución natural de la HF muestra una elevada morbimortalidad de causa cardiovascular, en su mayor parte debida a cardiopatía isquémica. En ausencia de tratamiento hipolipemiante, uno de cada dos hombres con HF heterocigota antes de los 50 años y una de cada tres mujeres antes de los 60 años, presentarán enfermedad coronaria fatal y no fatal (Marks, 2003). En los pacientes homocigotas la enfermedad es aún más precoz y severa, pudiendo presentarse manifestaciones clínicas de enfermedad coronaria incluso durante la primera década de la vida.

La finalidad del tratamiento es la disminución de la morbi mortalidad total de causa cardiovascular, especialmente de la cardiopatía isquémica de origen aterosclerótica. Por este motivo, al momento de considerar el tratamiento normolipemiante se deben seleccionar aquellas intervenciones que han demostrado su eficacia para la prevención de eventos (Lorenzatti, 2013).

Estos aspectos determinan la necesidad de implementar el tratamiento de los individuos con HF en forma precoz, sostenida e intensiva. Si bien en la mayoría de las dislipemias el tratamiento se implementa en forma escalonada, en los pacientes con HF se indica el tratamiento farmacológico conjuntamente con la implementación de modificaciones terapéuticas del estilo de vida al momento del diagnóstico en los individuos mayores de 10 años de edad y posiblemente antes en los niños con la forma homocigota por el elevado riesgo inherente a esta patología. En los niños, el tratamiento debe ser realizado por un equipo interdisciplinario que idealmente incluya pediatra, lipidólogo infantil, cardiólogo pediátrico y eventualmente hemoterapista (Elikir, 2013).

Algunos individuos con las formas más severas de hipercolesterolemia pueden requerir un segundo o un tercer fármaco y aún así no consiguen alcanzar valores lipídicos normales. Dos nuevos fármacos normolipemiantes, lomitapide y mipomersen, se han aprobado recientemente para su uso en pacientes con hipercolesterolemias y hay en etapa avanzada de su desarrollo otras novedosas herramientas terapéuticas que están a la espera de la evidencia que sustente su eficacia clínica.

## Modificaciones del estilo de vida

Las modificaciones terapéuticas del estilo de vida son siempre importantes y se debe concientizar al paciente que estas no compiten ni excluyen el uso de fármacos, sino que son un recurso adicional en la búsqueda de las metas lipídicas para la disminución de la elevada morbimortalidad cardiovascular que trae aparejada la HF. Estas medidas incluyen pautas nutricionales, optimización del peso corporal, realización de ejercicio, cesación tabáquica y control de los factores psicosociales (estrés, aislamiento social, ira, depresión y otros). Un resumen de las recomendaciones se presenta en la tabla 2.

Más allá de su contribución para la mejoría del perfil lipídico alterado, estas medidas son beneficiosas en sí mismas para la salud de las personas. La actividad física aeróbica diaria aporta beneficios a estos pacientes. Se recomiendan al menos 30 minutos diarios, quedando a criterio del médico tratante la intensidad y calidad de los ejercicios, en función del estado de salud cardiovascular del paciente. Deberá insistirse en la cesación del hábito tabáquico, lo que redundará en un aumento del c-HDL, entre otros beneficios.

Es imprescindible concientizar a estos pacientes en la necesidad de mantener los cambios en el estilo de vida, aunque se haya indicado el uso de fármacos. Estos cambios son aditivos y no competitivos en el descenso de los valores lipídicos.

## Tratamiento nutricional

Es conocido desde hace muchos años que una inadecuada nutrición es un factor importante en la génesis de la aterosclerosis a través de su influencia sobre los distintos factores de riesgo como dislipidemias, obesidad, hipertensión, etc. y de otros factores menos conocidos por lo que resulta de gran importancia la implementación de un patrón alimentario saludable.

Si bien en los pacientes con HFHo la respuesta al tratamiento nutricional es muy pobre en términos de reducción de los niveles de c-LDL, se recomienda la implementación de un plan de nutrición adecuado con el objetivo de influir positivamente en su salud. En las formas heterocigotas las intervenciones nutricionales aportan un descenso lipídico adicional considerable.

Si bien no fueron elaboradas en forma específica para los pacientes con HF, las pautas nutricionales seguidas en Argentina para el tratamiento de las hipercolesterolemias en general son las del Tercer Panel de Tratamiento del Adulto (ATP III, por sus siglas en inglés) elaboradas por el *National Cholesterol Education Program* de Estados Unidos (Expert panel, 2002). Estas guías recientemente fueron actualizadas, principalmente en su enfoque (Stone, 2013).

El primer objetivo de la modificación de la composición grasa de la dieta consiste en reducir la ingesta de las grasas que aumentan el colesterol. Se recomienda asignar a las grasas un 25 a 30% del valor calórico total, dando a las grasas saturadas un 7%, a las poliinsaturadas menos

de 10%, a las monoinsaturadas hasta 13% y una ingesta diaria de colesterol menor a 300 mg. Asimismo recomienda agregar en la dieta 2 gramos diarios de estanoles y esteroides vegetales y 10 a 20 gramos de fibra soluble.

Deberá insistirse en alcanzar y mantener un peso lo más cercano posible al teórico ideal. En las hipercolesterolemias en general se considera que cada kilogramo de disminución en el peso corporal representa un descenso de 0,8 mg/dL en el c-LDL, aunque la HF responde en menor grado (Dattilo, 1992). A fin de minimizar la influencia de otros factores de riesgo, es necesario restringir el consumo de etanol a 30 gramos /día en el hombre y a la mitad en la mujer.

En los niños se debe tener en cuenta que deben recibir una dieta adecuada para cubrir sus requerimientos nutricionales de manera de mantener el nivel de desarrollo y crecimiento esperado para su edad.

## Efecto de nutrientes específicos sobre los niveles de colesterol

### *Colesterol de los alimentos*

El contenido de colesterol de los alimentos ingerido tiene poca influencia sobre los niveles plasmáticos de colesterol, ya que un porcentaje significativo del mismo no es absorbido. Además, los alimentos ricos en colesterol, como el seso y el hígado, no son alimentos de consumo masivo y cotidiano por lo que su contribución a la elevación de los niveles de colesterol no es importante en términos prácticos (Hopkins, 1992).

### *Ácidos Grasos Saturados (AGS)*

Los AGS tienen gran trascendencia debido a su capacidad para incrementar los niveles de c-LDL. El aumento de 1% del valor calórico total en la ingesta de AGS incrementa los niveles de c-LDL aproximadamente 1,5% y los de c-HDL alrededor de 0,5 mg/dL.

El ácido láurico, que se encuentra en los lácteos, es el AGS que más aumenta los niveles de c-LDL, seguido por el ácido mirístico (carnes) y el ácido palmítico (aceites tropicales). Por el contrario, el ácido esteárico (chocolate) puede producir un leve descenso en los valores de c-LDL (Mensink, 2003).

### *Ácidos Grasos Mono Insaturados (AGMI)*

Estos ácidos grasos pertenecientes a la serie de los AGMI omega 9 están representados principalmente por el ácido oleico y se encuentran en el aceite de oliva y canola y en las nueces. A diferencia de los AGS, el ácido oleico no genera incremento de los niveles de c-LDL y puede observarse un moderado incremento de c-HDL en las personas que siguen el patrón alimentario de la Dieta mediterránea (De Lorgeril, 1996).

### *Ácidos Grasos Poliinsaturados (AGPI)*

Los AGPI están integrados por dos tipos principales de compuestos que, de acuerdo con su composición química, se dividen en AGPI omega 6 y AGPI omega 3. Los AGPI de la serie omega 6 están representados en su mayoría por el ácido linoleico y se encuentra en los aceites de maíz y girasol, en tanto que los AGPI de la serie omega 3 están en mayor proporción en los peces de aguas frías y profundas (DHA: ácido docosahexaenoico y EPA: ácido eicosapentaenoico) y en las semillas de lino y de chía (ALA: ácido alfa-linolénico). Si bien los ácidos grasos de la serie omega 6 tienen componentes esenciales para la vida, como el ácido linoleico, su consumo excesivo se asocia con disminución de todas las fracciones lipídicas, incluyendo los niveles de c-HDL, lo cual no es conveniente. Los ácidos grasos de la serie omega 3 de origen marino (DHA y EPA) disminuyen significativamente los niveles de triglicéridos sin cambios apreciables en los niveles de c-HDL y pueden reducir la agregación plaquetaria (Mozzafarian, 2011).

### *Ácidos Grasos Trans (AGT)*

Esta variedad de ácidos grasos se encuentran en grasas parcialmente hidrogenadas, aceites refinados y carnes, leche y productos derivados como son las margarinas, comidas rápidas, productos de pastelería y copetín, helados cremosos y sándwiches (Gagliardi, 2009). El consumo de AGT se vincula con un incremento de enfermedad coronaria, por lo que debe evitarse su ingesta en cantidades mayores a 1% del VCT (Oomen, 2001).

### *Fibra Alimentaria*

La ingesta de fibra, en especial de tipo soluble, como la que se encuentra en legumbres, hortalizas, frutas y cereales integrales, se ha vinculado con una menor prevalencia de patologías cardiovasculares. La fibra soluble a razón de 3 gramos diarios disminuye los niveles de c-LDL y de CT aproximadamente 5 mg/dL (Lairon, 2005; Brown, 1999).

### *Fitoesteroles*

Este tipo de nutrientes compite con el colesterol de las micelas mixtas por su absorción en el ribete en cepillo de las vellosidades intestinales y ha demostrado disminuir los niveles de CT y c-LDL entre un 5 y un 20% (Trautwein, 2003). Los fitoesteroles se encuentran naturalmente en las legumbres y los cereales y desde hace años se elaboran productos lácteos, margarinas y otros alimentos enriquecidos con fitoesteroles.

### *Huevo y chocolate*

Con respecto al huevo es necesario consignar que si bien tiene un elevado contenido de colesterol, alrededor de 250 mg por yema, el mismo sólo es absorbido mínimamente y no

incrementa en forma significativa el c-LDL circulante (McNamara, 2000). Sin embargo debe tenerse en cuenta que si el huevo se cocina frito, se agregan grasas saturadas al mismo, que pueden alterar los valores lipídicos.

Con respecto al chocolate, debe destacarse que tiene en su composición diferentes AGS, como el palmítico y el esteárico, y un AGMI: el oleico. Por ello, cuando se consume este nutriente, debe ser del tipo amargo, rico en cacao, que solamente aporta el AGS esteárico, que, como se mencionó antes, no altera los niveles de c-LDL (Tokede, 2011). En el caso de chocolate con leche, hay un aporte de los AGS mirístico y láurico provenientes de la leche que se agrega en la elaboración, los cuales contribuyen a elevar los niveles de colesterol. Es necesario considerar en todos los casos el aporte de calorías si el consumo de chocolates es importante.

### Tratamiento farmacológico y otras modalidades terapéuticas

Actualmente se considera que las estatinas constituyen la base del tratamiento de la HF por su probada eficacia clínica en la reducción de la incidencia de enfermedad coronaria y son consideradas los fármacos normolipemiantes de primera elección tanto en adultos como en niños y adolescentes (Versmissen, 2008; Watts, 2013; Vuorio, 2010). El objetivo del tratamiento hipolipemiante es la reducción de los niveles de c-LDL hasta alcanzar la meta de acuerdo a su nivel de riesgo.

El tratamiento comienza con una estatina de alta eficacia en dosis elevadas (20 a 40 mg de rosuvastatina ó 40 a 80 mg de atorvastatina). Si luego de cuatro a seis semanas de uso continuo no se llega a la meta de c-LDL se agrega un segundo fármaco, generalmente ezetimibe o colestiramina. Si al cabo de otras cuatro a seis semanas de uso de la asociación las metas no han sido alcanzadas se puede agregar un tercer fármaco hipocolesterolemiantes (triple asociación). En la tabla 3 se resumen las características de los diferentes fármacos disponibles para utilizar en los pacientes con HF.

Cuando el c-HDL persiste bajo o se necesite además disminuir los niveles de Lp(a), se puede considerar la combinación de estatinas y niacina y se encuentran en fase de investigación otros fármacos que pueden corregir los niveles alterados de estas lipoproteínas (Corral, 2013). En los casos que se determine la conveniencia de combinar estatinas con fibratos, no debe utilizarse el gemfibrozil por el riesgo de miopatía severa.

Algunos pacientes, a pesar de cumplir correctamente con las medidas higiénico dietéticas y estar correctamente medicados, no alcanzan las metas lipídicas recomendadas. En los pacientes refractarios a la terapia hipolipemiante hay que considerar la posibilidad de que se

trate de una forma homocigota, o heterocigota compuesta con fenotipo homocigota. En ese escenario, y fundamentalmente en los pacientes con mayor riesgo cardiovascular, de debe considerar la aféresis de LDL, si está disponible un centro con experiencia en este tratamiento. La dieta y las estatinas deben ser continuadas.

Recientemente han sido aprobados un inhibidor de la proteína de transferencia microsomal (lomitapide) y un oligonucleótido antisentido contra apoB (mipomersen) para su uso en adultos con HF homocigota diagnosticada clínicamente y se encuentran en fase II y III de investigación diferentes inhibidores de PCSK9. Lomitapide puede ser considerado por vía de un esquema de acceso especial como terapia adicional a la dieta, la farmacoterapia y la aféresis para reducir el c-LDL en adultos con HFHo. En individuos que no toleran lomitapide, puede considerarse mipomersen (Watts, 2013).

Estos medicamentos podrían cambiar el curso de esta enfermedad (Raal, 2011), mejorando la morbimortalidad cardiovascular en situaciones para las que los tratamientos disponibles no alcanzan a cubrir todas las necesidades (Tabla 4).

Si está disponible, el trasplante hepático es una opción para pacientes jóvenes con HFHo que muestran progresión rápida de las lesiones ateroscleróticas, o que no toleran aféresis, ya sea plasmaféresis o aféresis de LDL si estuviera disponible, o que no alcanzan las metas a pesar del tratamiento con dieta, fármacos y aféresis. Otras opciones quirúrgicas para el control de la hipercolesterolemia, como el bypass ileal parcial o el shunt porto-cava, prácticamente han caído en desuso en pos de las nuevas terapias.

### *Monitoreo*

Se aconseja que la incorporación de los fármacos se haga de a una droga por paso de titulación evitando la incorporación simultánea de dos o más fármacos. Luego de la incorporación de cada fármaco, así como a lo largo del tratamiento, se deben monitorear los niveles de transaminasas hepáticas y medir la CPK cuando el paciente reporta síntomas musculoesqueléticos. En los pacientes bajo tratamiento con estatinas que tengan factores de riesgo para diabetes mellitus se deben monitorear los niveles de glucemia.

### *Intolerancia a estatinas*

Ante la presencia de intolerancia a alguna estatina, las alternativas posibles incluyen el cambio de estatina, si el paciente esta tratado con una estatina liposoluble (simvastatina o atorvastatina) cambiarla por una estatina hidrosoluble (pravastatina o rosuvastatina) y viceversa, el uso de estatinas de vida media prolongada en días alternos o el uso de dosis muy bajas de estatinas junto con otra medicación hipocolesterolemia, como secuestradores de ácidos biliares, inhibidores de la absorción intestinal de esteroides o niacina.



## Consideraciones sobre los diferentes tratamientos

### *Estatinas*

Constituyen el eje central del tratamiento farmacológico por la robusta evidencia que sustenta su eficacia en un amplio contexto clínico, incluyendo pacientes con HF (Baigent, 2005). El principal mecanismo de acción de las estatinas es la inhibición competitiva de la enzima clave en la síntesis de colesterol y reduciendo la disponibilidad intracelular de colesterol. La reducción de c-LDL inducida por estatinas requiere la actividad del receptor LDL, por este motivo en los sujetos con HF su eficacia es menor (Wood, 1999).

Antes de iniciar farmacoterapia deben determinarse los niveles de transaminasas hepáticas, CPK, creatinina y glucemia. El efecto indeseable más frecuente es la aparición de mialgias, si bien en los estudios clínicos la frecuencia de este efecto no difiere sustancialmente respecto del placebo. De todas maneras, en la práctica diversos autores relatan mayor frecuencia de mialgia que la que se cita en los grandes estudios.

### *Ezetimibe*

El ezetimibe es un fármaco que inhibe la absorción intestinal de colesterol y fitoesteroles, interfiriendo con la actividad de la proteína que específicamente transporta los esteroles a través de las células del ribete en cepillo del enterocito (Ge, 2008).

Se recomienda que al ezetimibe como una opción razonable para pacientes que están usando altas dosis de estatinas pero no han llegado a la meta. Sus efectos colaterales son escasos: intolerancia gastrointestinal y en raros casos leve incremento de las enzimas hepáticas.

### *Colestiramina*

Los secuestradores de ácidos biliares, son resinas de intercambio iónico que actúan evitando la reabsorción de las sales biliares en el intestino. A través de este mecanismo consiguen reducir el colesterol plasmático hasta un 20% pero debemos tener en cuenta la posibilidad de constipación que sobre todo en adultos mayores. Puede utilizarse en niños con HF antes de los 10 años (edad en la cual se deben indicar estatinas) y en embarazadas y/o mujeres en período de lactancia. La dosis en niños es de 4 gramos cada 10 kg de peso y en adultos de 4 a 24 g/día. También se sabe que las resinas mejoran la insulinoresistencia, siendo ello una ventaja adicional en pacientes con disglucemia.

Si bien la colestiramina sigue siendo una alternativa eficaz y segura y la combinación de estatinas con colestiramina ha sido usada durante mucho tiempo antes del desarrollo del ezetimibe, el alto costo y escasa tolerancia de la colestiramina ha hecho actualmente del ezetimibe una opción más práctica.

### *Niacina o ácido nicotínico*

Los efectos lipídicos de la niacina incluyen la disminución de los niveles de TG, CT, c-VLDL, c-LDL y Lp(a) y es el fármaco más eficaz para aumentar los niveles de c-HDL. En su forma de liberación inmediata es muy poco tolerado por la frecuente aparición de rubor y picor (denominado “*Flushing*”) pero su forma de liberación extendida es de mejor tolerancia, aunque la eficacia clínica de esta forma dista de ser reconocida.

### *Fibratos*

Los fibratos reducen las concentraciones elevadas de TG y aumentan los niveles de c-HDL, pero no reducen el c-LDL en forma considerable. El uso de fibratos junto con estatinas debe ser hecho con precaución y el único que ha sido aprobado por la FDA para el uso combinado con dosis bajas a moderadas de estatinas es el ácido fenofíbrico. Gemfibrozil tiene un rango de dosis más variable que los otros fibratos, sin embargo en tanto que inhibe la glucuronización de las estatinas y reduce su eliminación, aumenta notablemente la posibilidad de efectos adversos musculares y no debe combinarse con estatinas.

### *Ácidos grasos omega 3*

Los ácidos grasos pueden provenir de fuentes marinas o vegetales y contienen diferentes compuestos en concentraciones variables. Los más estudiados han sido los ácidos grasos omega 3 de origen marino, como DHA y EPA y puede considerarse el uso de ácidos grasos omega 3 de prescripción si se presenta un aumento concomitante de los TG plasmáticos.

### *Lomitapide*

Es un inhibidor de uso oral de la proteína microsomal de transferencia de triglicéridos. Esta enzima se encuentra en el retículo endoplásmico de hepatocitos y enterocitos y transfiere TG a las VLDL en el hígado y a los quilomicrones en el intestino. La inhibición de esta enzima reduce la producción y secreción hepática de las VLDL y la formación de las LDL. Por su mecanismo de acción, lomitapide no requiere que exista actividad residual del rLDL. Lomitapide reduce los niveles de c-LDL entre 38 y 50% y fue aprobado por la FDA en diciembre de 2012 y por la EMEA en junio de 2013 para su uso como fármaco adicional para el tratamiento de la HFHo (Cuchel, 2013). Se utiliza en combinación con dieta, estatinas, agentes intestinales así como en pacientes que estén recibiendo aféresis.

Los efectos adversos más frecuentes dependen de su mecanismo de acción y se relaciona con la aparición de esteatosis hepática, trastornos digestivos y malabsorción, que pueden mitigarse con una dieta baja en grasas.

### *Mipomersen*

Es un oligonucleótido antisentido que se une a la secuencia del ARN mensajero que codifica la apoB100, inhibiendo su traducción ribosomal. De esta manera inhibe la formación de la proteína y por lo tanto disminuye el ensamblaje y la secreción hepática de las VLDL. Esta droga fue aprobada por FDA en enero de 2013 para el tratamiento de la HFHo como fármaco adicional del tratamiento habitual. Se aplica en inyecciones semanales en forma subcutánea y reduce los niveles de c-LDL entre 25 y 36% (Stein, 2012). También reduce los niveles de TG, de Lp(a), apoB y no-HDL-c.

Los efectos adversos más frecuentes relacionados con el mecanismo de acción son la esteatosis hepática. También pueden aparecer efectos adversos derivados de su aplicación subcutánea, como son las reacciones en el sitio de inyección que pueden morigerarse con el uso continuado. Asimismo se describe la aparición de síntomas similares a un cuadro de influenza en cerca del 70% de los pacientes, pero este cuadro disminuye su frecuencia en el mediano plazo con el uso continuado.

### *Inhibidores de la proteína PCSK9*

Se encuentran en desarrollo diferentes estrategias para inhibir su acción, incluyendo el uso de anticuerpos monoclonales. Estos anticuerpos monoclonales interfieren con la unión de la proteína PCSK9 al rLDL lo cual lleva a una disminución de la degradación del receptor y aumento concomitante de su expresión en la superficie celular. El mayor número de rLDL ocasiona un aumento de la captación hepática de las LDL que finalmente se traduce en reducción de los niveles de c-LDL. En pacientes con la forma heterocigota de HF la reducción del LDL-C obtenida mediante la inhibición de la PCSK9 con los anticuerpos monoclonales es dosis e intervalo de administración dependiente y llega hasta el 70% en monoterapia. Combinados con estatinas su eficacia es mayor. Además, reducen los niveles de Lp(a). Por su mecanismo de acción a través del receptor de LDL, la actividad de estos fármacos en las formas homocigotas es menor y su eficacia varía dependiendo de la actividad receptoral residual (Stein, 2013).

Los anticuerpos monoclonales contra PCSK9 existen en diferentes preparados y variedades que están siendo desarrollados por varias compañías. Algunos de ellos se administran en forma quincenal y algunos están siendo desarrollados para utilizarse en una inyección cada dos meses. Los compuestos que se hallan más avanzados (alirocumab, evolocumab y bococizumab) están siendo investigados en estudios de desenlaces cardiovasculares que involucran en su conjunto varias decenas de miles de pacientes.

### *Aféresis de LDL*

El procedimiento consiste en remover las lipoproteínas circulantes en plasma que contienen apolipoproteína B, incluyendo las LDL, la Lp(a) y las VLDL. La extracción extracorpórea de dichas lipoproteínas puede hacerse por varios métodos (absorción, precipitación, inmuno absorción, filtración) y suele requerir sesiones semanales o quincenales (Julius, 2008). En la Argentina no hay disponibilidad de este procedimiento y en un intento de reemplazo se ha utilizado el recambio plasmático (plasmaféresis) a los fines de reducir el c-LDL en casos seleccionados (Cefalú, 2006).

Mediante aféresis de LDL se consiguen reducciones de c-LDL entre 50 y 76% luego del procedimiento. Los pacientes con niveles basales de c-LDL más elevados muestran una mayor respuesta a dicho tratamiento. Sin embargo, existe un efecto rebote en los niveles del c-LDL luego de cada sesión. Dicho rebote es variable, siendo muy rápido en individuos sanos, más lento en pacientes con HF heterocigota y mucho más lento en sujetos con HF homocigota. También, se ha reportado casos de regresión de xantomas y xantelasmas en pacientes con HF, luego del tratamiento sostenido con aféresis de LDL (Scheel, 2004).

Los efectos adversos más frecuentemente descriptos con esta técnica incluyen hipotensión arterial, anemia, náuseas, cefalea y *flushing*. Dado que se necesita un acceso venoso y, en muchos casos la confección de una fístula arteriovenosa, las complicaciones de los accesos vasculares deben también incluirse entre los efectos no deseados.

Varios estudios observacionales y dos estudios randomizados de pequeñas dimensiones han explorado favorablemente la relación entre el descenso del c-LDL mediante aféresis de LDL y la regresión de la aterosclerosis (Tatami, 1992; Kroon, 1996; Koga, 1999). No existen ensayos randomizados que demuestren reducción en la mortalidad o en la incidencia de eventos cardiovasculares mayores, aunque en un estudio observacional que evaluó la aféresis de LDL en pacientes con HF heterocigota bajo tratamiento con estatinas hubo menor incidencia de eventos coronarios totales en el grupo sometido a la aféresis (Mabuchi, 1998).

La aféresis de LDL es un método efectivo en reducir el c-LDL, aunque los costos, la escasa disponibilidad del método y las repercusiones en la calidad de vida de los sujetos sometidos a dicha técnica limitan en parte su utilización. Sin embargo, consideramos que aún sigue siendo una herramienta útil para los países que cuentan con este recurso, fundamentalmente en el manejo de hipercolesterolemias refractarias al mejor tratamiento farmacológico disponible en la actualidad (Ito, 2011).

Recomendaciones de aféresis de LDL (Thompson, 2010):

Pacientes que a pesar de 6 meses con medidas higiénico dietéticas y el máximo tratamiento farmacológico tolerado no muestran una adecuada respuesta en la reducción del c-LDL:

- HF homocigota con c-LDL  $\geq$  300 mg/dL.
- HF heterocigota con c-LDL  $\geq$  300 mg/dL y ningún o sólo un factor de riesgo cardiovascular adicional.
- HF heterocigota con c-LDL  $\geq$  200 mg/dL y 2 o más factores de riesgo cardiovascular adicionales.
- HF heterocigota con c-LDL  $\geq$  160 mg/dL y enfermedad cardiovascular o diabetes.

### *Trasplante hepático*

Dado que los pacientes con HF presentan fundamentalmente un déficit en el funcionamiento de los receptores hepáticos de LDL, el trasplante hepático se ha propuesto como una estrategia para el manejo de dichos pacientes desde hace muchos años (Billheimer, 1984). Múltiples reportes de casos en niños con HF homocigota han demostrado la normalización de los niveles séricos de c-LDL pocos días luego de un trasplante hepático (Valdivielso, 1988). Dicho procedimiento sería razonable para aquellos pacientes con HF homocigota que a pesar del mejor tratamiento no logran controlar los valores lipídicos y la aféresis de LDL no fuese una opción posible. Como resultado de la optimización de los tratamientos inmunosupresores actuales, la supervivencia a 5 años en niños luego de un trasplante hepático es del 90% (Kamath, 2010). Si bien existen reportes de trasplante cardíaco y hepático simultáneos es aconsejable realizar el trasplante hepático precozmente, antes que la enfermedad cardiovascular esté en una fase avanzada.

Es importante hacer notar que algunos pacientes requerirán, aún trasplantados, tratamientos adicionales para controlar su colesterol. Esto es así, porque si bien la mayor parte de los receptores de LDL están en el hígado, no es el único lugar en el organismo.

### *Cirugía de bypass ileal parcial*

La eficacia de esta técnica quirúrgica ha sido evaluada en el estudio POSCH (Buchwald, 1998). Los sujetos intervenidos, en comparación con el grupo control, mostraron una reducción del 38% en los valores de c-LDL y una disminución del 35% en el punto final combinado de muerte coronaria e infarto de miocardio. Los beneficios se mantuvieron luego de casi 15 años de seguimiento. El efecto colateral más frecuente fue la diarrea, y con menor frecuencia, se describieron litiasis vesicular, litiasis renal y obstrucción intestinal.

### *Shunt portocava*

Esta técnica ha sido evaluada hace más de 30 años, y sólo hay pocos casos reportados en la literatura (Billheimer, 1975). El descenso aproximado en el valor de c-LDL ronda el 40% y los

efectos adversos relacionados con el procedimiento incluyen la encefalopatía hepática y la hipertensión pulmonar.

## **Conclusiones**

La Hipercolesterolemia Familiar es un problema de salud que afecta un número significativo de personas en la Argentina y es uno de los factores que determinan la aparición precoz de morbimortalidad. El desarrollo de estrategias de prevención y tratamiento de las enfermedades cardiovasculares constituye un hecho fundamental para el beneficio de la población. La identificación adecuada de los individuos con HF y su tratamiento efectivo contribuirá para alcanzar este objetivo en forma más eficaz.

## Anexos

Anexo I: Características clínicas de otras dislipemias primarias.

### *Hipercolesterolemia Poligénica*

Es la causa genética más común de aumento de colesterol total a expensas de c-LDL. Como el nombre lo indica, son varios los genes implicados, además de factores ambientales que pueden llevar a sobreproducción o disminución de aclaramiento de c-LDL. Su frecuencia es de 1/20 a 1/100 en EE.UU. Suelen tener niveles de c-LDL similares o menores que la HFHe y si bien el tratamiento de las dos enfermedades es el mismo, estos pacientes suelen normalizar los niveles de c-LDL con monoterapia farmacológica a diferencia de la HF heterocigota que habitualmente requiere terapia farmacológica combinada.

### *Dislipemia Combinada Familiar*

La padece aproximadamente el 1 al 2% de la población, su mecanismo se basa en la sobreproducción de apoB hepática y puede presentarse con patrones lipídicos variados en diferentes miembros de una familia. A su vez, el mismo individuo puede variar su patrón lipídico en distintos momentos de su vida. Se presenta con niveles de colesterol total entre 250 y 350 mg/dL, muchas veces combinados con hipertrigliceridemia. Esta hiperlipemia también se asocia con obesidad, síndrome metabólico, hipertensión, diabetes y gota. No aparece en la niñez y no se acompaña de xantomas. El tratamiento debe ser precoz con medidas no farmacológicas y farmacológicas, pues se acompaña de riesgo elevado de enfermedad coronaria a edad temprana.

### *Hiperlipidemia tipo III*

Es también conocida como Disbetalipoproteinemia. La enfermedad primaria se debe a la expresión de las isoformas E2/E2 de la apoE que presentan muy baja afinidad por el receptor LDL, determinado la acumulación de lipoproteínas intermedias y remanentes de VLDL. Esta hiperlipemia es la demostración biológica del potencial aterogénico de las lipoproteínas remanentes. Suele manifestarse después de los 20 años de edad y requiere de otra alteración endocrino metabólica para expresarse plenamente (como diabetes, hiperuricemia, obesidad, hipotiroidismo o Hiperlipidemia Combinada Familiar). Tanto los niveles de colesterol como los TG están aumentados, con valores entre 300 a 600 mg/dL y 300 a 800 mg/dL, respectivamente. Es más común en hombres jóvenes y en mujeres postmenopáusicas. Es una de las dislipidemias más sensibles a la dieta, y una alimentación adecuada en calorías y grasa puede hasta normalizar los valores.

### *Hipertrigliceridemias*

Independientemente de la causa de la hipertrigliceridemia, es necesario tener en cuenta que estas se acompañan de incrementos de colesterol sérico, especialmente en las hipertrigliceridemias severas (TG >500 mg/dL). Esto se debe a la acumulación de numerosas partículas ricas en TG que también contienen colesterol y contribuyen al aumento de colesterol en suero.



## Anexo II: criterios para el diagnóstico de hipercolesterolemia familiar.

### Criterios de la Red holandesa de clínicas lipídicas (Dutch Lipid Clinic Network) para el diagnóstico de hipercolesterolemia familiar

Instrucciones: sume el puntaje más alto obtenido dentro de cada grupo para obtener el puntaje final

#### 1. Historia familiar

Familiar de primer grado con enfermedad coronaria prematura (varones < 55 años, mujeres < 60 años) y/o familiar de primer grado con hipercolesterolemia > percentilo 95° para edad y género en el país de origen 1

Familiar de primer grado con xantomas tendinosos o arco corneal antes de los 45 años de edad y/o familiar < 18 años con niveles de c-LDL > percentilo 95° para edad y género en el país de origen 2

#### 2. Antecedentes personales

Paciente con enfermedad coronaria prematura (varones < 55 años, mujeres < 60 años) 2

Paciente con enfermedad arterial cerebral o periférica prematura (hombres < 55 años y mujeres < 60 años) 1

#### 3. Examen físico

Xantomas tendinosos 6

Arco corneal antes de los 45 años 4

#### 4. Estudios bioquímicos

c-LDL > 330 mg/dL 8

c-LDL 250-329 mg/dL 5

c-LDL 190-249 mg/dL 3

c-LDL 155-189 mg/dL 1

#### 5. Estudios genéticos

Mutación causal en los genes LDLR, APOB o PCSK9 8

### Interpretación

8 o más puntos: diagnóstico definitivo

6 y 7 puntos: diagnóstico probable

3 a 5 puntos: diagnóstico posible

Con puntaje de 0 a 2 el diagnóstico es improbable

## Criterios del Registro de Simon Broome para el diagnóstico de hipercolesterolemia familiar

- A Hipercolesterolemia >290 mg/dL (>260 mg/dL si tiene menos de 16 años de edad) o c-LDL > 190 mg/dL más uno de los siguientes:
- B Xantomas (en el paciente o sus familiares de primer o segundo grado)
- C Genética (evidencia genética de mutación en algún gen relacionado con HF)
- D Historia familiar de infarto agudo de miocardio en familiar de primer grado antes de los 60 años, o en familiar de segundo grado antes de los 50 años
- E Historia familiar de colesterol mayor a 290 mg/dL en familiar de primer o segundo grado

### Interpretación

Criterio A + criterio B o C: diagnóstico definitivo de hipercolesterolemia familiar heterocigota

Criterio A + criterio D o E: diagnóstico probable de hipercolesterolemia familiar heterocigota

## Bibliografía

- Abifadel M, Rabe JP, Devillers M, et al. Mutations and polymorphisms in the proprotein convertase subtilisin kexin 9 (PCSK9) gene in cholesterol metabolism and disease. *Hum Mutat* 2009;30(4):520-529
- Abifadel M, Varret M, Rabès JP, Allard D, Ouguerram K, Devillers M, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet.* 2003;34(2):154-156
- Alonso R. Lipoprotein(a) levels in Familial Hypercholesterolaemia: an important predictor for cardiovascular disease independent of LDL-receptor gene mutation. *JACC* 2014
- Austin MA, Hutter CM, Zimmern RL, Humphries SE. Genetic causes of monogenic heterozygous familial hypercholesterolemia: a HuGE prevalence review. *Am J Epidemiol* 2004;160:407–420
- Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267-1278
- Bañares VG, Pastene E, Pucci M y Schreier LE. Hipercolesterolemia Familiar. Estudio de los exones 2, 4, 6, 7 y 9 del gen LDLR y caracterización de la variante nueva c.170A→C. *Medicina* 2013,73(supl III):280
- 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
- Bilheimer DW, Golstein JL, Grundy SM, et al. Liver transplantation to provide low-density-lipoprotein receptors and lower plasma cholesterol in a child with homozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 1984;311:1658-1664
- Bilheimer DW, Goldstein JL, Grundy SM, et al. Reduction in cholesterol and low density lipoprotein synthesis after portacaval shunt surgery in a patient with homozygous familial hypercholesterolemia. *J Clin Invest* 1975;56:1420-1430
- Brown L, Rosner B, Willett WW, Sacks FM. Cholesterol-lowering effects of dietary fiber: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1999;69(1):30-42
- Buchwald H, Varco RL, Matts JP, et al. Effect of partial ileal bypass surgery on mortality and morbidity from coronary heart disease in patients with hypercholesterolemia. Report of the Program on the Surgical Control of the Hyperlipidemias (POSCH). *N Engl J Med* 1990;323:946-955
- Cefalu AB, Barraco G, Noto D, Valenti V, Barbagallo CM, Elikir GD, Cuniberti LA, Werba JP, Libra M, Costa S, Gianguzza F, Notarbartolo A, Travali S, Averna M. Six novel mutations of

- the LDL receptor gene in FH kindred of Sicilian and Paraguayan descent. *Int J Mol Med* 2006;17:539-546
- Civeira F, Ros E, Jarauta E, Plana N, Zambon D, Puzo J, Martinez de Esteban JP, Ferrando J, Zabala S, Almagro F, Gimeno JA, Masana L, Pocovi M. Comparison of genetic versus clinical diagnosis in familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2008;102:1187-1193
  - Civeira F. International panel on management of familial hypercholesterolemia. Guidelines for the diagnosis and management of heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2004;173:55-68
  - Corral P, Schreier L. Historia y revisión de los inhibidores de la proteína transportadora de ésteres de colesterol y su aporte a la comprensión de la fisiología y la fisiopatología de la lipoproteína de alta densidad. *Clin Invest Arterioscl*. 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arteri.2013.08.002>
  - Cuchel M, Meagher EA, Theron H, et al. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2013;381:40-46
  - Dattilo AM, Kris-Etherton PM. Effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1992;56:320–328
  - De Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Mamelle N, Monjaud I, Touboul P et al. Effect of a Mediterranean type of diet on the rate of cardiovascular complications in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 1996;28(5):1103-1108
  - Ejarque I, Real JT, Martinez-Hervas S, Chaves FJ, Blesa S, Garcia-Garcia AB, et al. Evaluation of clinical diagnosis criteria of familial ligand defective apoB 100 and lipoprotein phenotype comparison between LDL receptor gene mutations affecting ligand-binding domain and the R3500Q mutation of the apoB gene in patients from a South European population. *Transl Res* 2008;151(3):162-167
  - Elikir G, Araujo MB. Dislipemia en niños y adolescentes. En: *Lipidología: presente y futuro. Del metabolismo y la biología vascular a la práctica clínica*. Vilariño JO, Lorenzatti A, eds. Ediciones médicas del sur 1era. de. Buenos Aires, 2013, pp 192-224
  - Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents: Summary Report. *Pediatrics* 2011;128:S213
  - Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002;106:3143–3421
  - Fernandez A, Sorokin A, Thompson PD. Corneal arcus as coronary artery disease risk factor. *Atherosclerosis*. 2007;193:235–240

- Gagliardi AC, Mancini Filho J, Santos RD. Nutritional profile of foods with zero trans fatty acids claim. *Rev Assoc Med Bras.* 2009;55(1):50-53
- Ge L, Wang J, Qi W, et al. The cholesterol absorption inhibitor ezetimibe acts by blocking the sterol-induced internalization of NPC1L1. *Cell Metab* 2008;7:508-519
- 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(3 Suppl):S1-S8
- Goldstein JK, Hobbs HH, Brown MS. Familial hypercholesterolemia. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D eds., *The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease*. 8<sup>a</sup> ed. McGraw-Hill, New York, EE.UU. (2001), pp. 2863-2913
- Goldstein JK, Hobbs HH, Brown MS. Familial hypercholesterolemia. En Scriver CR et al. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited disease*, 7<sup>a</sup> ed., vol 2, McGraw-Hill eds., New York, EE:UU. (1995), pp. 1981-2030. Citado por Gotto A & Pownall H. *Manual of Lipid Disorders*, 2<sup>o</sup> ed., Williams & Wilkins eds., Baltimore, EE.UU. (1999), pp. 226-240
- Holla ØL, Teie C, Berge KE, Leren TP. Identification of deletions and duplications in the low density lipoprotein receptor gene by MLPA. *Clin Chim Acta* 2005;356:164-171
- Hopkins PN. Effects of dietary cholesterol on serum cholesterol: a meta-analysis and review. *Am J Clin Nutr.* 1992;55(6):1060-70.
- Ito MK, McGowan MP, Moriarty PM. Management of Familial Hypercholesterolemia in adults patients: recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol* 2011;5:S38-S45
- Jansen AC, van Aalst-Cohen ES, Tanck MW, Trip MD, Lansberg PJ, Liem AH, van Lennep HW, Sijbrands EJ, and Kastelein JJP. The contribution of classical risk factors to cardiovascular disease in familial hypercholesterolaemia: data in 2400 patients. *J Intern Med* 2004;256(6): 482-490
- Julius U, Frind A, Tselmin S, Kopprasch S, et al. Comparison of different LDL apheresis methods. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2008;6:629-639 Goldstein JL, Brown MS. The LDL receptor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009;29:431-438
- Kamath BM, Oldhoff KM. Liver transplantation in children: update 2010. *Pediatr Clin North Am* 2010;57:401-414
- Koga N, Watanabe K, Kurashige Y, et al. Long-term effects of LDL apheresis on carotid arterial atherosclerosis in familiar hypercholesterolaemic patients. *J Intern Med* 1999;246:33-43

- Kolansky DM, Cuchel M, Clark BJ, et al. Longitudinal evaluation and assessment of cardiovascular disease in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2008;102:1438-1443
- Kolovou GD, Kostakou PM, Anagnostopoulou KK. Familial hypercholesterolemia and triglyceride metabolism. *Int J Cardiol* 2011;3:349-358
- Kroon AA, Aengevearen WRM, Van Der Werf T, et al. The LDL Apheresis Atherosclerosis Regression Study (LAARS). Effect of aggressive versus conventional lipid-lowering treatment on coronary atherosclerosis. *Circulation* 1996;93:1826-1835
- Lairon D, Arnault N, Bertrais S, Planells R, Clero E, Hercberg S, et al. Dietary fiber intake and risk factors for cardiovascular disease in French adults. *Am J Clin Nutr* 2005;82(6):1185-1194
- Lambert G, Sjouke B, Choque B, et al. The PCSK9 decade. *J Lipid Res* 2012;53(12):2515-2524. doi: 10.1194/jlr.R026658. Epub 2012 Jul 17
- Lorenzatti AJ. Drogas de primera línea: estatinas. En: *Lipidología: presente y futuro. Del metabolismo y la biología vascular a la práctica clínica*. Vilariño JO, Lorenzatti A, eds. Ediciones médicas del sur 1era. de. Buenos Aires, 2013, pp 263-275
- Mabuchi H, Koizumi J, Shimizu M, et al. Long-term efficacy of low-density lipoprotein apheresis on coronary heart disease in familial hypercholesterolemia. Hokuriku-FH-LDL-Apheresis Study Group. *Am J Cardiol* 1998;82:1489-1495
- Mabuchi H, Koizumi J, Shimizu M, Takeda R. Development of coronary heart disease in familial hypercholesterolemia. *Circulation* 1989;79(2):225-232
- McNamara DJ. The impact of egg limitations on coronary heart disease risk: do the numbers add up?. *J Am Coll Nutr* 2000;19(5 Suppl):540S-548S
- Marks D, Thorogood M, Neil H A, Humphries SE. A review on the diagnosis, natural history, and treatment of familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis* 2003;168:1-14
- Martinez LR, Minam MH, Bortolotto LA, Chacra AP, Rochitte CE, Sposito AC, and Santos RD. No correlation and low agreement of imaging and inflammatory atherosclerosis' markers in familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2008;200(1):83-88
- Mata P, Alonso R, Ruiz A, Gonzalez-Juanatey JR, Badimón L, Díaz-Díaz JL, Muñoz MT, Muñoz O, Galve E, Irigoyen L, Fuentes-Jiménez F, Dalmau J, Pérez-Jiménez F, y cols. Diagnóstico y tratamiento de la hipercolesterolemia familiar en España: documento de consenso. *Aten Primaria*. 2014. <http://dx.doi.org/10.1016/j.aprim.2013.12.015>
- Mensink RP, Zock PL, Kester AD, Katan MB. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2003;77(5):1146-55.
- Miname MH, Ribeiro MS 2nd, Parga Filho J, Avila LF, Bortolotto LA, Martinez LR, et al. Evaluation of subclinical atherosclerosis by computed tomography coronary angiography and

- its association with risk factors in familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2010;213(2):486-491
- Mozaffarian D, Wu JH. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: effects on risk factors, molecular pathways, and clinical events. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:2047-2067
  - Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE 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. *European Heart Journal* 2013 doi:10.1093/eurheartj/eh273
  - Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J* 2010;31:2844-2853
  - Oomen CM, Ocké MC, Feskens EJ, van Erp-Baart MA, Kok FJ, Kromhout D. Association between trans fatty acid intake and 10-year risk of coronary heart disease in the Zutphen Elderly Study: a prospective population-based study. *Lancet*. 2001;357(9258):746-751
  - Oosterveer DM, Versmissen J, Yazdanpanah M, Hamza TH, Sijbrands EJ. Differences in characteristics and risk of cardiovascular disease in familial hypercholesterolemia patients with and without tendon xanthomas: a systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis* 2009;207:311–317
  - Palacios L, Grandoso L, Cuevas N, Olano-Martin E, Martinez A, Tejedor D, Stef M. Molecular characterization of familial hypercholesterolemia in Spain. *Atherosclerosis* 2012;221:137-142
  - Pijlman AH, Huijgen R, Verhagen SN, et al. Evaluation of cholesterol lowering treatment of patients with familial hypercholesterolemia: a large cross-sectional study in the Netherlands. *Atherosclerosis* 2010;209:189-194
  - Raal FJ, Santos RD. Homozygous familial hypercholesterolemia. Current perspectives on diagnosis and treatment. *Atherosclerosis* 2012;12,2-19
  - Rader DJ, Cohen J, Hobbs HH. Monogenic hypercholesterolemia: new insights in pathogenesis and treatment. *J Clin Invest* 2003;111:1795-1803
  - Santos RD, Meneghelo RS, Chacra AP, Martinez TL, Ramires JA, Carvalho JA. Detection of subclinical atherosclerosis by electron beam tomography in females with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Heart* 2004;90(1):92-94
  - Scheel AK, Schettler V, Kosoliek M, et al. Impact of chronic LDL-apheresis treatment on Achilles tendon affection in patients with severe familial hypercholesterolemia: a clinical and ultrasonographic 3-year follow-up study. *Atherosclerosis*. 2004;174:133-139
  - Schick Holmes DT, Humphries S, and Frohlich J. Lipoprotein(a) is an independent risk factor for cardiovascular disease in heterozygous familial hypercholesterolemia. *Clin Chem* 2005;51(11): 2067-2073

- Sjouke B, Kusters DM, Kindt I, Besseling J, Defesche JC, Sijbrands EJG, Roeters van Lennep JE, Stalenhoef AFH, Wiegman A, de Graaf J, Fouchier SW, Kastelein JPP, Hovingh GK. Homozygous autosomal dominant hypercholesterolaemia in the Netherlands: prevalence, genotype–phenotype relationship, and clinical outcome. *European Heart Journal* 2014 doi:10.1093/eurheartj/ehu058
- Sniderman AD, Tsimikas S, Fazio S, Severe Hypercholesterolemia Phenotype: Clinical Diagnosis, Management and Emerging Therapies, *Journal of the American College of Cardiology* 2014, doi: 10.1016/j.jacc.2014.01.060
- Soutar AK, Naoumova RP, Traub LM: Genetics, clinical phenotype, and molecular cell biology of autosomal recessive hypercholesterolemia. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2003, 23:1963-1970
- Stein EA, Honarpour N, Wasserman SM, Xu F, Scott R, Raal FJ. Effect of the proprotein convertase subtilisin/kexin 9 monoclonal antibody, AMG 145, in homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation*. 2013 Nov 5;128(19):2113-20. doi: 10.1161/Circulationaha.113.004678.
- Stein EA. Apolipoprotein B Synthesis Inhibition with Mipomersen in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia: Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Trial to Assess Efficacy and Safety as Add-on Therapy in Patients with Coronary Artery Disease. *Circulation* 2012;doi:10.1161/Circulationaha.112.104125
- Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, et al. ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013 doi:10.1016/j.jacc.2013.11.002
- Tabas I, Williams KJ, Borén J. Subendothelial lipoprotein retention as the initiating process in atherosclerosis: update and therapeutic implications. *Circulation*. 2007;116:1832–1844
- Tatami R, Inoue N, Itoh H, et al. Regression of coronary atherosclerosis by combined LDL-apheresis and lipid-lowering drug therapy in patients with familial hypercholesterolemia: a multicenter study. The LARS investigators. *Atherosclerosis* 1992;95:1-13
- Thompson GR, Catapano A, Saheb S, et al. Severe hypercholesterolemia: therapeutic goals and eligibility criteria for LDL apheresis in Europe. *Curr Opin Lipidol* 2010;21:492-498
- Tokede OA, Gaziano JM, Djoussé L. Effects of cocoa products/dark chocolate on serum lipids: a meta-analysis. *Eur J Clin Nutr*. 2011;65(8):879-86
- Trautwein EA, Duchateau GS, Lin YG, Mel'nikov SM, Molhuizen HOF, Ntanos FY Proposed mechanisms of cholesterol-lowering action of plant sterols. *Eur J Lipid Sci Technol* 2003;105:171-185



- University College London Low Density Lipoprotein Familial Hypercholesterolemia Database. [<http://www.ucl.ac.uk/ldlr>],
- Valdivielso P, Escolar JL, Cuervas-Mons V, et al. Lipids and lipoprotein changes after heart and liver transplantation in a patient with homozygous familial hypercholesterolemia. *Ann Intern Med.* 1988;108:204-206
- 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;27:2240-2246
- Versmissen J, Oosterveer DM, Yazdanpanah M, Defesche JC, Basart DC, Liem AH, Heeringa J, Witteman JC, Lansberg PJ, Kastelein JJP, and Sijbrands EJ. Efficacy of statins in familial hypercholesterolaemia: a long term cohort study. *BMJ* 2008;337:a2423
- Vuorio A, Kuoppala J, Kovanen PT, et al. Statins for children with familial hypercholesterolemia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 7. Art. No.: CD006401. DOI: 10.1002/14651858.CD006401.pub2
- Wald DS, Bestwick JP, Wald NJ. Child-parent screening for familial hypercholesterolaemia: screening strategy based on a meta-analysis. *BMJ* 2007;335(7620):599
- Watts GF, et al, Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH Foundation, *Int J Cardiol* (2013), <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.11.025>
- Williams RR, Hunt SC, Schumacher MC, et al. Diagnosing heterozygous familial hypercholesterolemia using new practical criteria validated by molecular genetics. *Am J Cardiol* 1993; 72:171
- Wood AJJ. Drug treatment of lipid disorders. *N Engl J Med* 1999;341:498-511
- World Health Organization. World Health Statistics 2012. Internet. [http://www.who.int/gho/publications/world\\_health\\_statistics/2012/en/](http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2012/en/) (9 October 2012)

## Tablas y figuras

Cuadro 1: estrategias de detección de Hipercolesterolemia Familiar.

|  |
|--|
| Cribado universal<br>Cribado selectivo<br>Diagnóstico en cascada<br>Diagnóstico en cascada invertida |
|--|

Tabla 1a: puntos de corte de colesterol total, c-LDL y no-HDL-c en mg/dL para sospecha de Hipercolesterolemia Familiar (adaptado de Wald, 2007 y Goldberg, 2011).

| Edad               | CT   | c-LDL | no-HDL-C |
|--------------------|------|-------|----------|
| Entre 2 y 20 años  | >230 | >160  | >190     |
| Mayores de 20 años | >260 | >190  | >220     |

Tabla 1b: puntos de corte de colesterol y (c-LDL) en mg/dL para predecir con un 80% de probabilidad la presencia de Hipercolesterolemia Familiar en un individuo (MEDPED) (Williams, 1993).

| Edad             | Familiar más cercano con HF |               |              | General   | 100%  |
|------------------|-----------------------------|---------------|--------------|-----------|-------|
|                  | Primer grado                | Segundo grado | Tercer grado |           |       |
| Menor de 20 años | 220 (155)                   | 230 (165)     | 240 (170)    | 270 (200) | (240) |
| 20-29 años       | 240 (170)                   | 250 (180)     | 260 (185)    | 290 (220) | (260) |
| 30-39 años       | 270 (190)                   | 280 (200)     | 290 (210)    | 340 (240) | (280) |
| 40 años o más    | 290 (205)                   | 300 (215)     | 310 (225)    | 360 (260) | (300) |

Primer grado: padres, hermanos, hijos

Segundo grado: abuelos, nietos, tíos

Tercer grado: primos hermanos

Tabla 2: Modificaciones terapéuticas del estilo de vida.

- Reducir la ingesta de grasas saturadas, grasas trans y colesterol
- Limitar el consumo de bebidas alcohólicas
- Incluir fitoesteroles
- Incluir la ingesta de fibra soluble
- Realizar ejercicio de moderada intensidad en forma regular
- Alcanzar y mantener un peso corporal adecuado
- Evitar el uso de productos con tabaco y la exposición ambiental al humo
- Atenuar la exposición y los efectos del estrés psicológico

Tabla 3: agentes que afectan el metabolismo de las lipoproteínas.

|   | Efecto sobre lípidos/lipoproteínas   | Efectos colaterales  | Contraindicaciones  | Resultados de ensayos clínicos   |
|---|--|--|---|--|
| Inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas) # | LDL ↓ 18%-55%<br>HDL ↑ 5%-15%<br>TG ↓ 7%-30%   | Miopatía; aumento de enzimas hepáticas   | Absolutas: hepatopatía activa o crónica.<br>Relativas: uso concomitante de ciertos fármacos**                 | Reducción de eventos coronarios mayores, muertes por cardiopatía coronaria, necesidad de procedimientos coronarios, accidente cerebrovascular y mortalidad total |
| Secuestradores de ácidos biliares##               | LDL ↓ 15%-30%<br>HDL ↑ 3%-5%<br>TG sin cambio o aumento                                      | Malestar gastrointestinal; constipación; disminución de la absorción de otros agentes                | Absolutas: disbetalipoproteinemia; TG > 400 mg/dL<br>Relativas: TG > 200 mg/dL                                | Reducción de eventos coronarios mayores y muertes por cardiopatía coronaria  |
| Ácido Nicotínico <sup>1</sup>                     | LDL ↓ 5%-25%<br>HDL ↑ 15%-35%<br>TG ↓ 20%-50%  | Rubor: hiperglucemia; hiperuricemia (o gota); malestar gastrointestinal superior; hepatotoxicidad    | Absolutas: hepatopatía crónica; gota grave<br>Relativas: diabetes; hiperuricemia; enfermedad ulcerosa péptica | Reducción de eventos coronarios mayores y posiblemente de la mortalidad total  |
| Fibratos <sup>2</sup>                             | LDL ↓ 5%-20% (puede aumentar en los pacientes con TG altos)<br>HDL ↑ 10%-20%<br>TG ↓ 20%-50% | Dispepsia; cálculos biliares; miopatía; muertes no debidas a cardiopatía coronaria en el estudio WHO | Absolutas: enfermedad renal grave; enfermedad hepática grave  | Reducción de eventos coronarios mayores  |
| Ezetimibe   | LDL ↓ 15%-18%<br>HDL 0%<br>TG 0%   | Malestar gastrointestinal<br>En casos raros, aumento de enzimas hepáticas                            |   | No hay evidencias usado como monodrogas. Reducción de eventos coronarios mayores sólo en combinación con estatinas   |

\*HMG-CoA indica 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A; LDL indica lipoproteínas de baja densidad; HDL, lipoproteínas de alta densidad; TG, triglicéridos; ↓, disminución; ↑, aumento.  
 #Lovastatina (20-80 mg), pravastatina (20-40 mg), simvastatina (20-80 mg), fluvastatina (20-80 mg), atorvastatina (10-80 mg) y rosuvastatina (2-40 mg).  
 ##Colestiramina (4-16 g), colestipol (5-20 g) y colesevelam (2,6-3,8 g).  
 \*\*Ciclosporina, antibióticos macrólidos, distintos agentes antimicóticos e inhibidores del citocromo P-450 (es necesario utilizar fibratos y niacina, con la debida precaución).  
<sup>1</sup>Ácido nicotínico de liberación inmediata (cristalino) (1,5-3 g), ácido nicotínico de liberación extendida (1-2 g) y ácido nicotínico de liberación sostenida (1-2 g).  
<sup>2</sup>Gemfibrozil (600 mg dos veces por día), fenofibrato (200 mg).

Tabla 4: nuevos agentes para el tratamiento de las hipercolesterolemias severas.

|   | Lomitapide   | Mipomersen   | PCSK9i   |
|---|--|--|--|
| Vía de administración                       | Oral   | Inyectable SC  | Inyectable SC  |
| Frecuencia de administración                | Diaria   | Semanal  | Bimensual / mensual  |
| Dosis                                       | Titulación   | Fija   | Fija   |
| Indicación aprobada                         | HFHo   | HFHo   | -  |
| Eficacia (porcentaje de reducción de c-LDL) | 38-50%*  | 25-36%*  | 30-50%<br>(0-29% en HoFH según actividad residual del rLDL)* |
| Efectos adversos                            | Hígado graso<br>Síntomas digestivos<br>Esteatorrea | Hígado graso<br>Síndrome gripal<br>Reacción en el sitio de inyección | En estudio   |
| Aprobación                                  | FDA<br>EMA   | FDA  | -  |

PCSK9i: inhibidores de PCSK9  
 SC: subcutáneo  
 HoFH: hipercolesterolemia familiar homocigota  
 FDA: *Foods and Drugs Administration* (Administración de alimentos y medicamentos de Estados Unidos)  
 EMA: European Medicines Agency (Agencia europea de medicamentos)  
 \*Tomado de Cuchel, 2013; Stein, 2012; Stein, 2013

Figura 1: xantoma tendinoso que forma una protuberancia en el tendón de Aquiles.

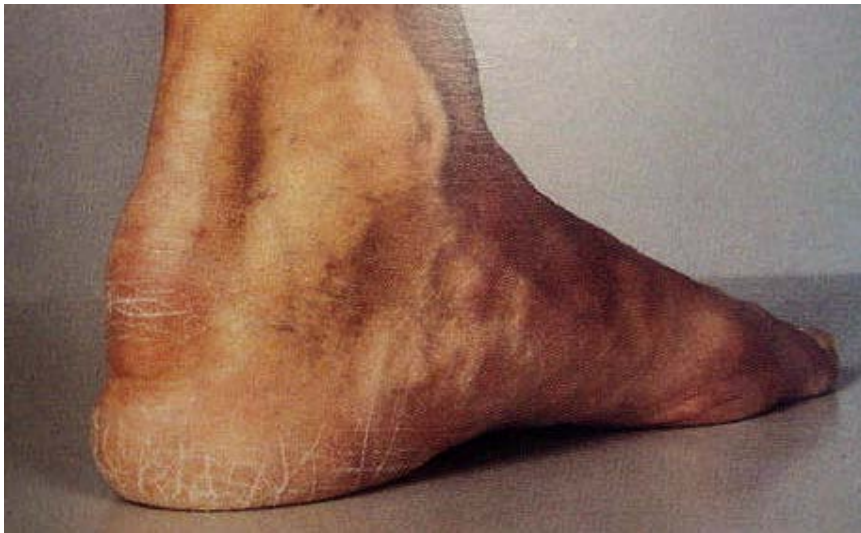


Figura 2: xantomas tuberosos en la región del codo, abundantes y con tendencia a agruparse.





Figura 3: xantelasma de color amarillento debajo del párpado inferior.



Figura 4: arco corneal, delgado y blanquecino, ocupando el tercio inferior de la circunferencia externa de la córnea.



Figura 5: opciones terapéuticas en las hipercolesterolemias.

