

Programa Nacional de Hipercolesterolemia Familiar

– Programa GENYCO –

Dra. Ximena Reyes^(a), Dr. Nicolás Dell Oca^(a,b),
Dr. Mario Zelarayán^(c), Dr. Mario Stoll^(a).

^a Área de Genética Cardiovascular, Comisión Honoraria para la Salud Cardiovascular.

^b Departamento de Genética. Facultad de Medicina. Universidad de la República.

^c Director Ejecutivo de la Comisión Honoraria para la Salud Cardiovascular, Montevideo. Uruguay.



Resumen: La Hipercolesterolemia Familiar es una enfermedad genética muy frecuente y grave que acorta la vida al aumentar el riesgo de sufrir enfermedad coronaria precoz.

Existen entre 6.600 a 8.000 casos de Hipercolesterolemia Familiar heterocigota en Uruguay, el 80% de los cuales no tiene diagnóstico y su riesgo cardiovascular es alto o muy alto. La OMS ha destacado la necesidad de implementar el diagnóstico precoz, tratamiento y diagnóstico familiar para prevenir la mortalidad asociada a esta condición.

Desde el año 2008 se desarrolla en Uruguay el Programa GENYCO (Genes y Colesterol) en el ámbito de la Comisión Honoraria para la Salud Cardiovascular, destinado a la detección temprana y atención de pacientes con Hipercolesterolemia Familiar, previniendo la muerte súbita y la enfermedad cardiovascular precoz en los portadores de la enfermedad.

Palabras clave: hipercolesterolemia familiar, programa GENYCO, detección temprana, enfermedad genética, enfermedad coronaria.

Abstract: Familial hypercholesterolemia is a common and serious genetic disease that shortens life by increasing the risk of premature coronary heart disease.

There are between 6.600 to 8.000 cases of heterozygous familial hypercholesterolemia in Uruguay, 80% of which has no diagnosis and their cardiovascular risk is high or very high. WHO has stressed the need to implement the early diagnosis, treatment and family diagnosis to prevent mortality associated with this condition.

Since 2008 it is being developed in Uruguay the GENYCO Program (Genes and cholesterol) at the Commission for Cardiovascular Health, aimed at early detection and care of patients with familial hypercholesterolemia, preventing sudden death and premature cardiovascular disease between persons with the disease.

Key words: familial hypercholesterolemia, GENYCO program, early detection, genetic disease, coronary heart disease.

Introducción

En Uruguay existen actualmente entre 6.600 y 8.000 casos de Hipercolesterolemia familiar heterocigota, un 80% está sin diagnóstico y con un riesgo cardiovascular estimado entre alto y muy alto.

En América Latina y el Caribe son 1:200.000 individuos los afectados. En países vecinos, Argentina tiene más de 85.000 casos y Brasil 405.000, ambos líderes en Sudamérica.

En Uruguay, esta población de riesgo sin tratamiento, generará en los próximos 30 años unas 650 muertes y más de 1.200 eventos cardiovasculares, entre los 30 y los 60 años, las 3 décadas más productivas de la vida humana y donde la muerte tiene el mayor impacto familiar, social y económico.

E-mail: genyco@cardiosalud.org

En Brasil, el número de eventos llegará a 70.000 y se generarán 37.000 muertes. Se estima que en los próximos 30 años, en América Latina y el Caribe, se generarán más de 110.000 eventos fatales en esta población no diagnosticada y subtratada.

La Hipercolesterolemia Familiar (HF) es el *trastorno hereditario monogénico más frecuente y la causa genética más importante de enfermedad coronaria prematura*⁽¹⁻³⁾. Sin tratamiento, los adultos jóvenes de entre 20 y 39 años, heterocigotos para la enfermedad, tienen un riesgo que de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS) puede llegar a ser 50 veces mayor al riesgo de mortalidad de un coetáneo no afectado⁽⁴⁾.

Más del 90 % de los casos de HF son causados por *mutaciones en el gen que codifica el receptor de LDL* (RLDL), 5% corresponden a variantes de la apolipoproteína B (ApoB),

Consejo Nacional de Hipercolesterolemia Familiar - Ley 18996, Art. 207 - Cometidos -

- Asesorar al Programa GENYCO en materia de desarrollo, estrategias y acciones para la implementación y funcionamiento de dicho Programa.
- Establecer normas y requisitos para la acreditación de las Policlínicas de Referencia de cada institución y de los médicos responsables.
- Proponer los criterios de selección clínica y paraclínica, con los cuales los pacientes deberán ser referidos a la Policlínica de Referencia de su Institución.
- Establecer el método de análisis y valores de perfiles lipídicos que generen la notificación obligatoria al Programa.
- Establecer las acciones relativas al seguimiento de los pacientes en los aspectos relevantes a la prevención y tratamiento en las Policlínicas de Referencia.
- Asesorar en la materia al MSP, en especial en lo que refiere a avances, cambios y directrices en materia de diagnóstico, tratamiento y seguimiento en pacientes portadores de HF.
- Colaborar en la capacitación del personal de salud en todos los niveles en cuanto a la HF y su identificación.

Tabla 1

que es la proteína que reconoce el receptor de LDL, y 1 % de los afectados tienen mutaciones en el gen PCSK9 (*Proprotein convertase subtilisin/kexintype 9*), aunque estas cifras varían de acuerdo a la localización geográfica⁽⁵⁾. Las bases de datos documentan actualmente más de 1.200 mutaciones familiares en el RLDL⁽⁶⁾.

La OMS frente a la Hipercolesterolemia Familiar

En 1998, la OMS señalaba en un reporte: “Se estima que alrededor de 250 millones de personas en el mundo, están expuestas a un muy alto riesgo de morir a una edad temprana porque son portadores de uno o más genes que promueven alteraciones en los lípidos. Estos desórdenes incluyen a la Hipercolesterolemia Familiar, la Hiperlipidemia combinada familiar y otras hipercolesterolemias poligénicas”⁽⁴⁾.

La OMS también ha destacado que la mayoría de las personas afectadas están subdiagnosticadas, subtratadas y sin seguimiento; y subrayó la necesidad de implementar el diagnóstico temprano, el tratamiento crónico y el diagnóstico familiar para prevenir la mortalidad por estas enfermedades. Se desarrolló así el programa MED-PED (*Make Early Diagnosis to Prevent Early Deaths*) y se estableció una estrategia que incluye la identificación de los casos índices con sospecha de HF, el contacto con los

Funciones del Médico Referente**Diagnóstico positivo de HF**

- Identificación del paciente índice
- Diagnóstico diferencial con otras dislipemias
- Detección de falta de datos y solicitud
- Aplicar criterios clínicos MedPed
- Ingreso a base de datos GENYCO: datos patronímicos, Historia Clínica resumida, examen físico (antropometría, Presión Arterial, frecuencia cardíaca, arco corneal, xantomas tendinosos)
- En aquellos individuos con un Score MedPed \geq 6: consentimiento informado y toma de muestra de saliva para estudio genético.

Tratamiento

- Establecer el tratamiento específico, objetivos terapéuticos recomendados y educación en prevención
- Comunicación con médico tratante o equipo multidisciplinario.

Seguimiento

- Tratamiento
- Seguimiento periódico
- Identificación familiar en cascada

Tabla 2

Programa GENYCO

El Programa GENYCO es el Programa Nacional de Detección Temprana y Atención de HF. Su sede central está en el Área de Genética Molecular de la Comisión Honoraria para la Salud Cardiovascular (CHSCV) - Unidad Coordinadora del Programa.

El objetivo principal de GENYCO es prevenir la muerte súbita y la enfermedad cardiovascular precoz en los potenciales 8.000 uruguayos portadores de HF, a través de la identificación de grupos familiares portadores.

Funciona con **policlínicas de referencia** designadas por las instituciones de salud, tanto públicas como privadas, y aprobadas por el Consejo Nacional de Hipercolesterolemia Familiar (CNHF).

El Consejo es un grupo de trabajo asesor del Programa constituido en la CHSCV. Tiene como objetivo el desarrollo de estrategias y acciones para mejorar el funcionamiento y la implementación del Programa (Ver Tabla 1). Cuenta con representantes del Fondo Nacional de Recursos, Sociedad Uruguaya de Cardiología, Sociedad Uruguaya de Aterosclerosis, Sociedad Uruguaya de Pediatría, Sociedad de Medicina Interna del Uruguay, Asociación Uruguaya de Licenciados y Tecnólogos en Laboratorio de Análisis Clínicos, Administración de los Servicios de Salud del Estado, Sociedad Uruguaya de Medicina Familiar y Comunitaria, y de la Unidad Coordinadora.

Desde el Consejo Nacional de HF se establecen algunos requisitos con los que deben cumplir las policlínicas de referencia para asegurar la correcta implementación del Programa. Estos son contar con: médico referente a cargo de dicha policlínica, auxiliar referente, suplente y computadora con conexión a internet.

El médico referente una vez designado formalmente por la institución recibirá una capacitación sobre HF y uso del software GENYCO, a cargo de la Unidad Coordinadora.

Las funciones del médico referente serán: realizar el diagnóstico positivo de HF, y el tratamiento y seguimiento de estos pacientes (Ver Tabla 2 y Tabla 3).

familiares, la creación de un registro, así como la educación de pacientes y médicos para el mejor seguimiento y control de las consecuencias de esta enfermedad, recomendando el apoyo de las agencias de salud gubernamentales y los organismos prestadores de salud⁽⁴⁾.

Epidemiología y bases genéticas

Aunque en la HF heterocigota se ha estimado una frecuencia de 1 caso cada 500 personas en todas las poblaciones humanas, los resultados recientes de los programas en la población norte europea (Noruega-Holanda) revelaron cifras de 1:200⁽⁵⁾. Este cambio en la prevalencia estimada cambia también las cifras esperadas de HF en el mundo de 14 a 34 millones.

El “redescubrimiento” de esta enfermedad descrita en 1974, entre otros por Donald Fredrickson (*como la hiperlipoproteinemia familiar tipo II*)⁽⁷⁻⁹⁾ se basa en un cambio en la valoración de las políticas públicas de prevención cardiovascular por los avances en el diagnóstico molecular⁽¹⁰⁻¹²⁾ y la aparición de nuevas estrategias de tratamiento que involucran una nueva generación de medicamentos como

los RNAs de interferencia y los anticuerpos monoclonales específicos⁽¹³⁾.

Las formas en que se afectan los dos alelos del gen, la clásica **homocigosis** es de muy baja frecuencia (1:1.000.000) y las formas que combinan mutaciones en ambos alelos del gen (materno y paterno) que son conocidas como **dobles heterocigotos o heterocigotos compuestos** resultan más frecuentes (1:200.000) y comienzan a tener mayor significado en los registros más avanzados de HF⁽¹⁴⁾.

Como toda enfermedad dominante, con alta penetrancia del fenotipo en el heterocigota, el carácter hipercolesterolémico se transmite promedialmente a la mitad de la descendencia y no tiene consecuencias reproductivas, ya que la patología cardiovascular grave se manifiesta bastante después del pico reproductivo (*en heterocigotos*). Por lo tanto, estas mutaciones no son eliminadas en la población, aumentando su frecuencia a partir de cada caso.

Esta característica de dominancia y alta frecuencia familiar es la que ha permitido utilizar la estrategia de **identificación en cascada**: a partir del primer caso identificado, se analiza la hermandad, los ascendientes y descendientes del que se denomina “caso índice”.

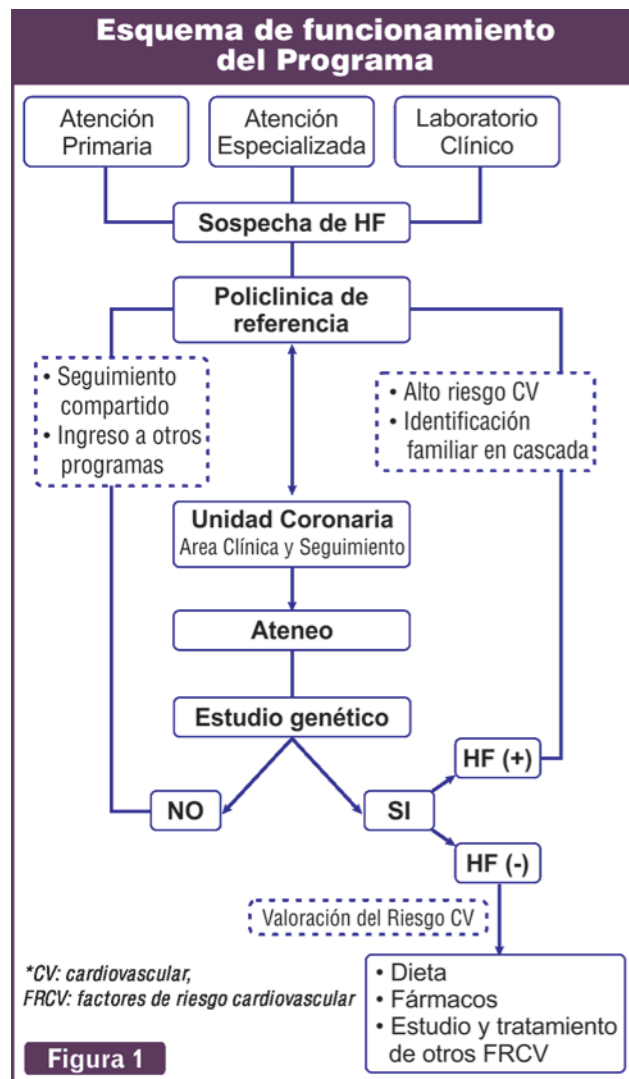


Figura 1

Este procedimiento ha permitido al Programa GENYCO identificar hasta 12 individuos en riesgo presumible y 6 afectados por caso índice, mostrando el alto nivel de transmisión familiar de esta enfermedad. Del análisis genealógico de los casos índice se encontró entre los familiares afectados un colesterol total promedio mayor de 330 mg/dL, con un LDL promedio mayor de 250 mg/dL.

Los pacientes con HF son todos de **alto riesgo cardiovascular**, ya que presentan desde el nacimiento cifras de colesterol-LDL (c-LDL) entre 2 y 4 veces por encima de las personas no afectadas, y por lo tanto un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular prematura (*antes de los 55 años en hombres y antes de los 60 en mujeres*)^(1,15). Es importante destacar que para este grupo de pacientes no aplican los scores de riesgo cardiovasculares habitualmente usados, como el score de Framingham o el Europeo y se deben usar scores específicos para HF⁽¹⁾.

Sin tratamiento, se encontró que **el 45% de los varones afectados, a los 50 años tenían síntomas coronarios y el 25% muerte coronaria. A los 60 años el promedio de muerte coronaria es de 50% y es de 80% a los 70 años**⁽⁴⁾.

Las cifras en las mujeres, aunque menores, también muestran un alto nivel de sintomatología coronaria y hasta un 30% de muerte coronaria a los 75 años.

Los pacientes que comienzan el tratamiento de forma temprana, antes de la enfermedad cardiovascular sintomática, *tienen una expectativa de vida normal cuando el manejo terapéutico es adecuado y permanente*⁽⁵⁾.

A pesar de tener un diagnóstico clínico sencillo, de la disponibilidad del diagnóstico genético y de un tratamiento eficaz, *la gran mayoría de los pacientes con HF continúan sin diagnóstico ni tratamiento*.

El programa GENYCO

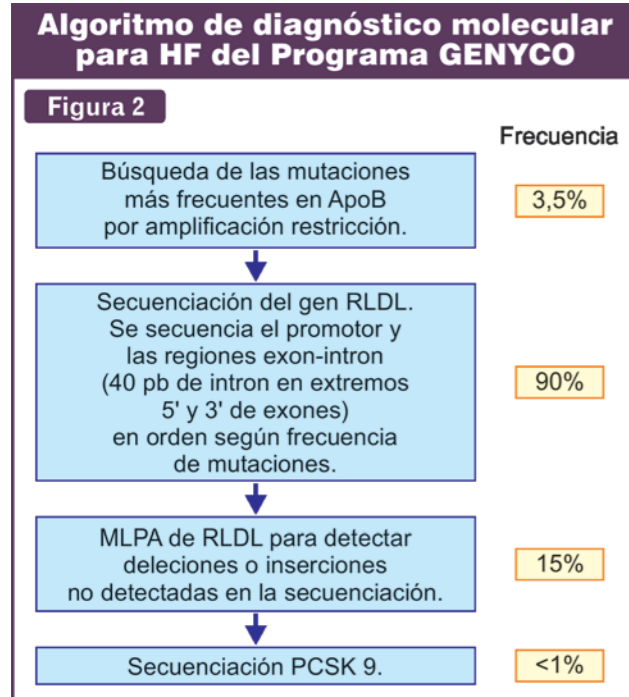
En Uruguay se creó el programa **GENYCO** (Genes y Colesterol) en el año 2008, para la detección temprana y atención de pacientes con HF.

Desde el 2012 este Programa tiene además una ley que lo reglamenta y al año siguiente, el Parlamento firmó su Decreto Reglamentario transformando al Uruguay en una referencia a nivel mundial (*Ley N° 18.996, Art. 207*) (*Ver Tabla 1*). Ese mismo año se organizó y coordinó el “*Primer Encuentro Iberoamericano de HF*” en Montevideo, donde se conformó la *Red Iberoamericana de HF* con representantes de Argentina, Brasil, Chile, España, México, Portugal y Uruguay. Esta red es una organización de carácter multidisciplinario, con participación de médicos, investigadores e instituciones con experiencia e interés en HF.

Funcionamiento del Programa y Detección de Casos Índice

Todos los pacientes con sospecha de HF deben ser enviados a la policlínica de referencia de su institución para su evaluación, diagnóstico, tratamiento y seguimiento. (*Ver Figura 1*)

Desde el punto de vista clínico, la HF puede reconocerse ante la presencia de **signos físicos como los xantomas tendinosos y el arco corneal** antes de los 45 años, así como los **antecedentes**



Funciones de la Unidad Coordinadora GENYCO

- Análisis de datos enviados desde policlínica de referencia.
- Completar historia clínica.
- Coordinación de ateneos médicos.
- Comunicar resolución ateneo (solicitar más datos, ingreso a laboratorio, sugerir otro familiar para comenzar diagnóstico molecular, exclusión del programa, contactar caso índice).
- Diagnóstico molecular (aplicación del algoritmo diagnóstico).
- Informe de resultados moleculares.
- Seguimiento anual de control.
- Integración de datos a programas internacionales (SAFEHEART).

Tabla 3

personales y familiares de dislipemia y enfermedad aterosclerótica prematura. Suelen observarse valores excesivamente altos de Colesterol Total y c-LDL (entre 200-400 mg/dL), en su mayoría con Triglicéridos normales (*Ver Tabla 4*).

Desde la policlínica de referencia aquellos pacientes con diagnóstico de probable de HF son ingresados a la base de datos del Programa, desde donde se notifica a la Unidad Coordinadora para la evaluación del caso y estudio molecular si correspondiese. Los datos a ingresar incluyen: datos patronímicos, historia clínica resumida con un examen físico dirigido a la enfermedad, el score MedPed (*Ver Tabla 5*), perfiles lipídicos, antecedentes familiares y tratamiento. Si con los datos recabados se obtiene un Score igual o mayor a 6,

se procede a la firma del consentimiento informado por parte del paciente para ingreso al Programa, eventual diagnóstico molecular, y recolección de muestra de saliva para ADN. En caso que se decida realizar el estudio molecular, se sigue un protocolo para el diagnóstico de la HF (*Ver Figura 2*).

Con los resultados de laboratorio ingresan a la segunda fase del Programa: en los casos con **diagnóstico positivo** para HF, se les entrega un informe que incluye el resultado y el asesoramiento genético correspondiente. Además, se comienza con la identificación familiar en cascada, pilar fundamental del Programa.

En los pacientes con **diagnóstico negativo**, se debe realizar una valoración del riesgo cardiovascular, dieta, indicación de fármacos hipolipemiantes y estudio y tratamiento de otros factores de riesgo cardiovascular (FRCV).

Identificación Familiar en Cascada

La detección de la HF cumple los criterios para el cribado sistemático de una enfermedad. La identificación familiar en cascada es el método con mejor relación costo-beneficio para la identificación precoz de nuevos casos de HF, y la mejor estrategia para la detección de individuos antes que desarrollen una enfermedad cardiovascular, pudiendo de ese modo establecerse el tratamiento preventivo adecuado^(3,16,17).

Consiste en la realización del estudio genético a **todo familiar de primer grado de un paciente con diagnóstico molecular positivo de la enfermedad**. Este proceso se repite con cada nuevo diagnóstico.

La Revista Médica para TODOS los Profesionales de la Salud



- Actualización médica continua
- Todas las especialidades médicas y quirúrgicas
- Escrita por destacados profesionales

Secciones

- Puestas al día
- Opinión de experto
- Estudios clínicos
- Encares terapéuticos
- Actualizaciones diagnósticas
- Actualidad terapéutica

Contáctenos: www.farmanuario.com
tendencias@farmanuario.com

La Revista Médica para TODOS los Profesionales de la Salud



- Actualización médica continua
- Todas las especialidades médicas y quirúrgicas
- Escrita por destacados profesionales

Secciones

- Puestas al día
- Opinión de experto
- Estudios clínicos
- Encares terapéuticos
- Actualizaciones diagnósticas
- Actualidad terapéutica

Contáctenos: www.farmanuario.com
tendencias@farmanuario.com

Criterios de Sospecha de HF

- Niños, adolescentes y/o adultos con valores de perfil lipídico alterado según valores de referencia:

| | Colesterol Total | LDL-c |
|--------------|------------------|------------|
| Niño / Joven | >260 mg/dL | >155 mg/dL |
| Adulto | >290 mg/dL | >190 mg/dL |

- Individuos con **antecedentes personales** de:
 - dislipemia y
 - enfermedad cardiovascular prematura (< 55 años en varones y < 60 años en mujeres).
- Individuos con **antecedentes familiares** de:
 - dislipemia y muerte súbita o enfermedad cardiovascular prematura (familiares de primer grado < 55 años en varones y < 60 años en mujeres; familiares de segundo grado <50 y <55 respectivamente).
- Xantomas tendinosos en el caso índice o familiar de primer grado.
- Familiares de primer grado de pacientes con diagnóstico molecular positivo de HF.

*Si no se dispone de datos familiares se debe sospechar una HF en personas con c-LDL > 300 mg/dL. Si no se dispone de los niveles de c-LDL sin tratamiento, se puede estimar el LDL basal aumentando al menos un 35% el valor actual.

Tabla 4

Además, se asesora sobre las características de la transmisión de la enfermedad en la que un 50% de la descendencia de un individuo afectado tendrá la enfermedad. Si se otorga el consentimiento para contactar con estos familiares, se tomarán los datos filiatorios y de contacto y se registrará si es un portador probable.

Se citarán a todos los familiares de primer grado, que deberán concurrir con cédula de identidad vigente y perfil lipídico, para asesoramiento e ingreso al Programa. Todos los que ingresan al Programa, son incluidos en la base de datos y se les recoge muestra de saliva para extracción de ADN. No es necesario el cálculo de score MedPed, así como tampoco seguir con el algoritmo de diagnóstico molecular. El diagnóstico molecular en estos pacientes es dirigido a la mutación encontrada en el grupo familiar. En caso de diagnóstico molecular positivo o negativo se procede del mismo modo que con los casos índice.

Mediante este sistema de identificación en cascada, el Programa ha identificado un promedio de 4.5 familiares con diagnóstico positivo, por cada caso índice.

Notificación Obligatoria del Laboratorio

Como método de rastreo y detección precoz de la enfermedad se plantea la notificación obligatoria por parte de los Laboratorios Clínicos de aquellos valores de perfil lipídico altamente sugestivos de HF.

El Programa propone que cuando se encuentren valores de c-LDL por encima de los propuestos (Ver Tabla 6) se notifique vía e-mail al Programa (genyco@cardiosalud).

org), con copia al médico referente de la Institución y al médico solicitante; además, debe incluirse una sugerencia al paciente a través de nota al pie del perfil lipídico para concurrir a la policlínica de referencia institucional.

La notificación al Programa deberá contener los siguientes datos: nombre, cédula de identidad, número de registro institucional, fecha de nacimiento, sexo y perfil lipídico.

Los valores de c-LDL planteados por el Consejo Nacional de Hipercolesterolemia Familiar son:

- Mayores de 18 años: 240 mg/dL y
- Menores de 18 años: 155 mg/dL.

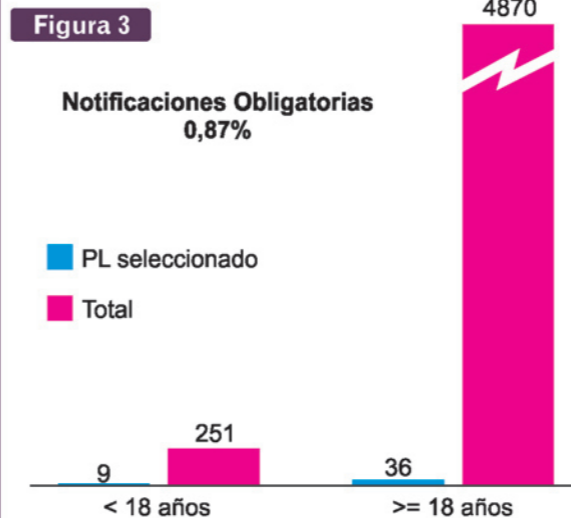
A modo de estudio piloto se analizaron los perfiles lipídicos proporcionados por el Laboratorio de Análisis Clínico del Hospital de Florida, Uruguay en el período enero-junio 2014. Tomando los límites propuestos, habrían surgido un total de 45 notificaciones obligatorias (36 en mayores de 18 años y 9 en menores). Esto correspondería a 7.5 notificaciones por mes aproximadamente, y a un 0.87% del total de los perfiles lipídicos (Ver Figura 3).

Prevención y Tratamiento de la HF

Para el tratamiento de la HF el programa GENYCO actualmente recomienda seguir los criterios del documento de consenso español liderado por el Dr. Pedro Mata y colaboradores (1).

El tratamiento de estos pacientes requiere siempre la prescripción de hipolipemiantes orales del tipo *estatinas* solas o en combinación con ezetimibe en los casos de las hipercolesterolemias heterocigotas. Además, a todos los pacientes con diagnóstico clínico o molecular de HF se los debe asesorar sobre modificación de estilo de vida y corrección de otros factores de riesgo cardiovascular.

Notificación Obligatoria desde Laboratorio Clínico



Notificación Obligatoria desde Laboratorio Clínico, análisis de datos enviados desde Laboratorio de Análisis Clínico del departamento Florida-Uruguay en el período enero-junio 2004. En rojo se muestra el total de perfiles lipídicos realizados en ese período, y en azul el número de notificaciones obligatorias que se hubieran generado en ese período.

El momento de comienzo de tratamiento en el niño o el adolescente, así como la búsqueda de los mejores niveles de c-LDL con la dosis adecuada deben ser objeto de consulta con especialistas y controlado por los referentes institucionales del Programa.

Se debe explicar a los pacientes que *su tratamiento debe ser crónico, permanente y en las dosis adecuadas por el resto de su vida.*

Score MedPed*

| Historia familiar | Puntuación |
|---|------------|
| Familiar de primer grado con enfermedad coronaria y/o vascular precoz | 1 |
| Familiar de primer grado con LDL ≥ 170 mg/dL y/o | 1 |
| Familiar de primer grado con xantomas y/o halo corneal | 2 |
| Niño o adolescente menor de 18 años con LDL ≥ 130 mg/dL | 2 |

Historia personal

| | |
|---|---|
| Antecedentes de enfermedad coronaria precoz | 2 |
| Antecedentes de enfermedad vascular periférica o cerebral precoz (<55 varones, <60 mujeres) | 1 |

Examen físico

| | |
|-----------------------------------|---|
| Xantomas tendinosos | 6 |
| Halo corneal antes de los 45 años | 4 |

Perfil Lipídico (con triglicéridos normales)

| | |
|-------------------|---|
| LDL >330 mg/dL | 8 |
| LDL 250-329 mg/dL | 5 |
| LDL 190-249 mg/dL | 3 |
| LDL 155-189 mg/dL | 1 |

DIAGNÓSTICO:

| | |
|--------------|--------------|
| POSIBLE | 3-5 |
| PROBABLE | 6-7 |
| CIERTO | ≥ 8 |
| TOTAL | |

DATOS INSUFICIENTES si no

1. Valor de LDL referido en historia familiar. c-LDL percentil 95: se propone 170 mg/dL para los mayores y 130 mg/dL para los menores de 18 años. Basada en un estudio epidemiológico de los niveles lipídicos de la población uruguaya (Schonlik et al. *Cli Invest Arteriosclerosis 2000*). Se considera un criterio mayormente inclusivo, para captar mayor número de pacientes.
2. Familiar de primer grado: padres, hermanos e hijos.
3. Enfermedad coronaria incluye: infarto de miocardio, angor, revascularización. Enfermedad vascular: arteriopatía de MMII, aterosclerosis carotídea, stroke isquémico, AIT, estudios de imagen positivo, revascularización.
4. Considerar sólo xantomas tendinosos; no considerar xantelasmas peripalpebrales.
5. Los valores de colesterol referidos son sin tratamiento y habiendo descartado causas secundarias de hipercolesterolemia.
6. *Score modificado de proyecto MedPed (recomendado por OMS)

Tabla 5

Valores de Colesterol Total y LDL sugerentes de HF

| | Colesterol Total | LDL-c |
|--------------|------------------|------------|
| Niño / Joven | >260 mg/dL | >155 mg/dL |
| Adulto | >290 mg/dL | >190 mg/dL |

*Los valores referidos son sin tratamiento, una vez descartadas causas secundarias de hipercolesterolemia.

Tabla 6

Para los pacientes que no responden a las dosis máximas de estatinas o que desarrollan efectos colaterales a altas dosis eventualmente se podrán indicar nuevos hipolipemiantes biológicos como *Mipomersen* (oligonucleótido antisentido del ARN mensajero de ApoB) o anticuerpos monoclonales inhibidores de PCSK9, que están siendo evaluados y ya han sido aprobados para pacientes homocigotas para la enfermedad^(18,19).

El tratamiento con *aféresis* también debe ser considerado en los heterocigotas resistentes al tratamiento farmacológico con enfermedad coronaria, los doble heterocigotas que combinan mutaciones materna y paterna y los homocigotas verdaderos que muestran la misma mutación en ambos alelos del gen.

El Programa recomienda que la mayor parte de los pacientes con HF heterocigotas puedan ser tratados en el nivel de

atención primaria y en el contexto familiar. La interacción efectiva y el manejo interdisciplinario de esta enfermedad disminuyen la aparición de eventos coronarios en el adulto joven y es una estrategia efectiva para evitar la muerte cardiovascular prematura.

El descenso del c-LDL con fármacos debe ser iniciado inmediatamente de que se haya diagnosticado la HF en adultos y se recomienda fuertemente evaluar un comienzo de tratamiento entre los 8 y los 10 años en niños junto con educación en el manejo de estilos de vida saludables⁽¹⁵⁾.

El objetivo terapéutico en adultos es de un c-LDL menor a 100 mg/dL en pacientes sin otros factores de riesgo cardiovascular y menor a 70 mg/dL si existe enfermedad coronaria, Diabetes Mellitus tipo 2 o la presencia de enfermedad aterosclerótica subclínica significativa. Si no se alcanzan estos valores, el objetivo es reducir 50% o más el valor basal de c-LDL⁽¹⁾.

En niños se puede comenzar el tratamiento farmacológico a partir de los 8 años, dependiendo de la presencia de otros factores de riesgo y los valores de colesterol. El objetivo terapéutico es un c-LDL menor a 150 mg/dL y 135 mg/dL, en menores y mayores de 10 años, respectivamente⁽²⁰⁾.

En el caso del tratamiento de mujeres en edad fértil, se les debe advertir sobre la interrupción del tratamiento hipolipemiente 3 meses antes de la concepción hasta el final del embarazo y lactancia. En este período se podría indicar tratamiento con resinas.

Recibido: 21/04/15
Aprobado: 15/05/15

Bibliografía

- Mata P, Alonso R, Ruiz A, Gonzalez-Juanatey JR, Badimón L, Díaz-Díaz JL, et al. Diagnosis and treatment of familial hypercholesterolemia in Spain: Consensus document. *Semergen* 2015;41(1):24-33.
- Watts GF, Gidding S, Wierzbicki AS, Toth PP, Alonso R, Brown WV, et al. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH Foundation. *Int J Cardiol* 2014;171(3):309-25.
- Mata P, Alonso R, Pérez-Jiménez F. Screening for familial hypercholesterolemia: a model for preventive medicine. *Rev Esp Cardiol* 2014;67(9):685-8.
- Familial hypercholesterolaemia. Report of a second WHO Consultation. Geneva, 4 September 1998. Geneva: WHO, 1999. http://whqlibdoc.who.int/hq/1999/WHO_HGN_FH_CONS_99.2.pdf
- Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2013;34(45):3478-90a.
- Usifo E, Leigh SE, Whittall RA, Lench N, Taylor A, Yeats C, et al. Low-density lipoprotein receptor gene familial hypercholesterolemia variant database: update and pathological assessment. *Ann Hum Genet* 2012;76(5):387-401.
- Andersen GE. Fredrickson type II hyperlipoproteinemia. *Ugeskr Laeger* 1974;136(8):423-4.
- Fredrickson DS, Levy RI, Lees RS. Fat transport in lipoproteins-an integrated approach to mechanisms and disorders. *N Engl J Med* 1967;276(5):273-81.
- Stone NJ, Levy RI, Fredrickson DS, Verter J. Coronary artery disease in 116 kindred with familial type II hyperlipoproteinemia. *Circulation* 1974;49(3):476-88.
- Vandrovcova J, Thomas ER, Atanur SS, Norsworthy PJ, Neuwirth C, Tan Y, et al. The use of next-generation sequencing in clinical diagnosis of familial hypercholesterolemia. *Genet Med* 2013;15(12):948-57.
- Futema M, Plagnol V, Whittall RA, Neil HA, Humphries SE, Group SBR, UK10K. Use of targeted exome sequencing as a diagnostic tool for Familial Hypercholesterolaemia. *J Med Genet* 2012;49(10):644-9.
- Futema M, Plagnol V, Li K, Whittall RA, Neil HA, Seed M, et al. Whole exome sequencing of familial hypercholesterolaemia patients negative for LDLR/APOB/PCSK9 mutations. *J Med Genet* 2014;51(8):537-44.
- Dell'Oca N, Stoll M. Metabolismo lipídico, micro RNAs y enfermedad cardiovascular- nuevas terapias génicas basadas en interferencia de ARN *Tendencias en Medicina* 2014;44:84-90.
- Ascaso JF, Mata P, Arbona C, Civeira F, Valdivielso P, Masana L. Homozygous familial hypercholesterolaemia: Spanish adaptation of the position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. Consensus document of the Spanish Society of Arteriosclerosis (SEA) and Familial Hypercholesterolaemia Foundation (FHF). *Clin Investig Arterioscler* 2015;27(2):80-96.
- Masana L, Civeira F, Pedro-Botet J, de Castro I, Pocovi M, Plana N, et al. Expert consensus on the detection and clinical management of familial hypercholesterolemia. *Clin Investig Arterioscler* 2013;25(4):182-93.
- Futema M, Kumari M, Boustred C, Kivimaki M, Humphries SE. Would raising the total cholesterol diagnostic cut-off from 7.5 mmol/L to 9.3 mmol/L improve detection rate of patients with monogenic familial hypercholesterolaemia? *Atherosclerosis* 2015;239(2):295-8.
- Jannes CE, Santos RD, de Souza Silva PR, Turolla L, Gagliardi AC, Marsiglia JD, et al. Familial hypercholesterolemia in Brazil: cascade screening program, clinical and genetic aspects. *Atherosclerosis* 2015;238(1):101-7.
- Raal FJ, Santos RD, Blom DJ, Marais AD, Charng MJ, Cromwell WC, et al. Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, for lowering of LDL cholesterol concentrations in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010;375(9719):998-1006.
- Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, Raal FJ, Santos RD, Hegele RA, et al. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2014;35(32):2146-57.
- Masana L, Plana N. [Update of planning tables of cholesterol-lowering therapy orientated to achieve LDL therapeutic targets]. *Clin Investig Arterioscler* 2015; S0214-9168(15)00024-8.