

prevención del riesgo cardiovascular:
detección precoz de
hipercolesterolemia familiar
información técnica para
profesionales



**PREVENCIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR:
DETECCIÓN PRECOZ DE LA HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR
INFORMACIÓN TÉCNICA PARA PROFESIONALES**

Coordinación: Dirección General de Salud Pública e Investigación, Desarrollo e Innovación.

Colaboración científica: Pedro Mata López y Rodrigo Alonso Karlezi

(Fundación Hipercolesterolemia Familiar)

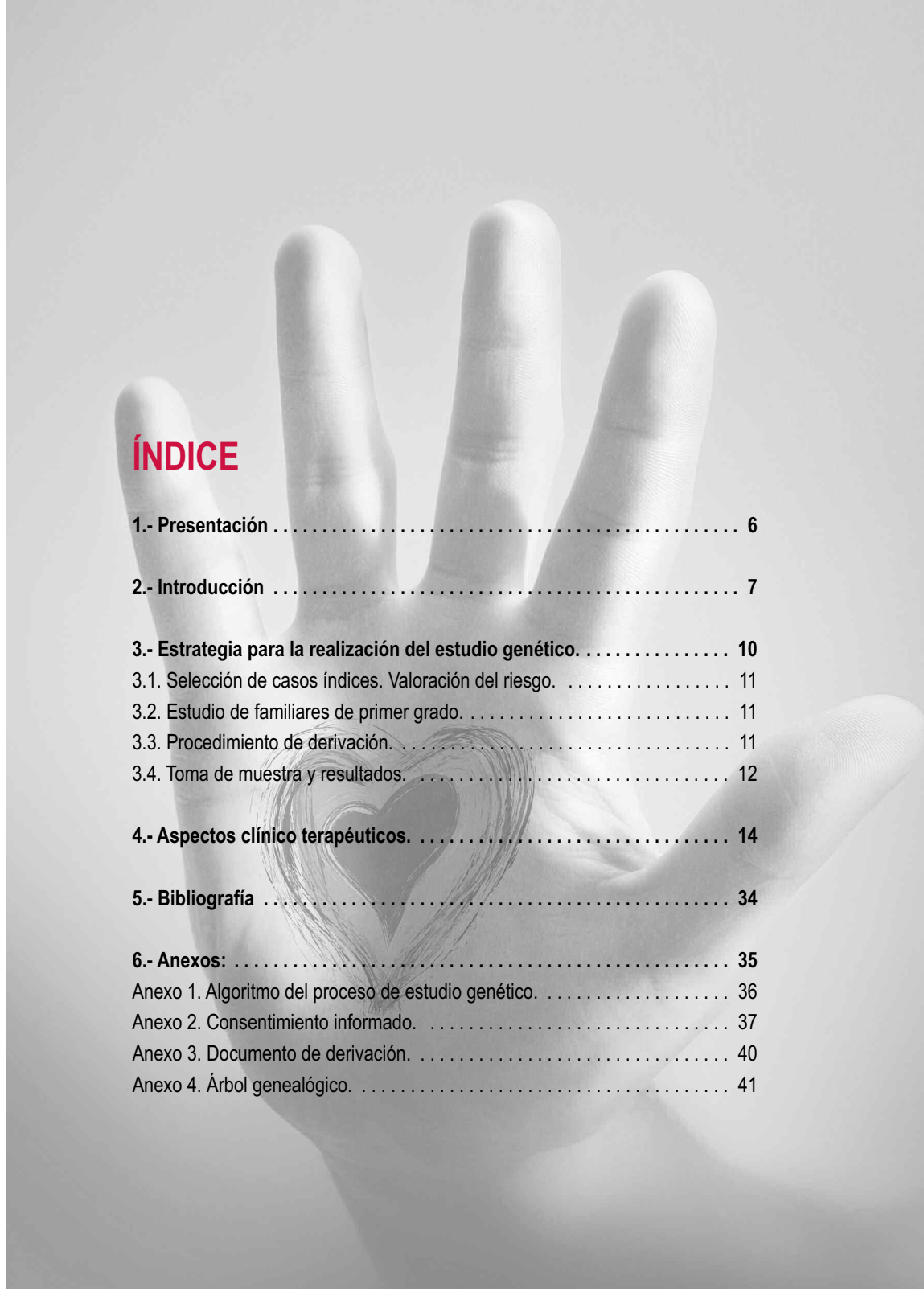
© Junta de Castilla y León

Consejería de Sanidad

Primera Edición

Depósito Legal: ZA-137-2008

Imprime: Cícero Artes Gráficas - Zamora



ÍNDICE

1.- Presentación	6
2.- Introducción	7
3.- Estrategia para la realización del estudio genético.	10
3.1. Selección de casos índices. Valoración del riesgo.	11
3.2. Estudio de familiares de primer grado.	11
3.3. Procedimiento de derivación.	11
3.4. Toma de muestra y resultados.	12
4.- Aspectos clínico terapéuticos.	14
5.- Bibliografía	34
6.- Anexos:	35
Anexo 1. Algoritmo del proceso de estudio genético.	36
Anexo 2. Consentimiento informado.	37
Anexo 3. Documento de derivación.	40
Anexo 4. Árbol genealógico.	41

1.- PRESENTACIÓN

Los Sistemas de Salud tienen en la prevención, la protección y la promoción de la salud individual y colectiva, sus ejes principales de actuación.

La importancia de la prevención está avalada por la evidencia científica y por los criterios de racionalidad en la organización eficiente de un sistema sanitario. Por eso, para la Sanidad de Castilla y León este principio es una referencia ineludible, convirtiéndose en un compromiso para esta legislatura desarrollar protocolos adecuados que permitan una prevención más eficaz de determinadas enfermedades.

Desde esta perspectiva se ha puesto en marcha el Programa de Detección Precoz de la Hipercolesterolemia Familiar, como una de las estrategias incluidas en el III Plan de Salud de Castilla y León y del que se podrían beneficiar unas cinco mil personas en esta Comunidad.

La Hipercolesterolemia Familiar es una enfermedad hereditaria que afecta a 1 de cada 500 personas. Se transmite al 50% de los miembros de una familia, tanto hombres como mujeres, y manifiesta sus síntomas desde la infancia. Se asocia con un elevado riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular prematura y se caracteriza por unos niveles de colesterol-LDL en sangre elevados, con riesgo de muerte a edad temprana.

Alrededor de un 50% de los varones y el 20% de las mujeres con HF sin tratamiento presentarán un episodio coronario a la edad de 50 años. Por lo tanto el diagnóstico precoz y el tratamiento adecuado son fundamentales para prevenir la enfermedad cardiovascular. Actualmente existe la posibilidad de realizar un diagnóstico de certeza. En concreto se trata de localizar a la persona con máxima sospecha clínica de tener HF a partir de unos datos clínicos. Cuando se identifica al paciente, y se hace el diagnóstico genético de certeza, conocido como caso índice, habrá que hacer la detección genética en cascada familiar (familiares de primer grado) ya que el 50% de los miembros van a estar afectados.

En esta actuación es preciso destacar y agradecer el papel de los profesionales sanitarios de los servicios de Atención Primaria, Especializada y de Salud Pública, cuyo trabajo resulta esencial.

El Consejero de Sanidad
Francisco Javier Álvarez Guisasola

2.- INTRODUCCIÓN

Las Hipercolesterolemias Familiares son un grupo de enfermedades caracterizadas por un aumento en la concentración sérica de colesterol total, a expensas del transportado en las lipoproteínas de baja densidad (LDL), con una transmisión autosómica dominante y un elevado riesgo de desarrollar enfermedad coronaria prematura. Constituyen un importante problema de salud pública y se estima que al menos un 5% de la población general presenta un trastorno heredado del metabolismo de las lipoproteínas.

Se distinguen 2 grupos de hipercolesterolemias familiares:

- 1) Aquellas que cursan con hipercolesterolemia pura (fenotipo IIa, elevación en el colesterol LDL (c-LDL) con el resto de parámetros lipídicos normales) como la Hipercolesterolemia Familiar por defecto en el receptor de las LDL (HF) y la Apo B100 defectuosa familiar (BDF).
- 2) Aquellas que se presentan como hiperlipemias mixtas o combinadas, con elevación de colesterol total y de triglicéridos dando fenotipos IIb como la Hiperlipemia Familiar Combinada (HFC).

El término Hipercolesterolemia Familiar o Hipercolesterolemia Familiar Monogénica suele reservarse para las formas de hipercolesterolemia pura dependientes del c-LDL (fenotipo IIa).

Solamente la Hipercolesterolemia Familiar y la Apo B100 Defectuosa Familiar tienen diagnóstico genético

Hipercolesterolemia Familiar y Apo B-100 Defectuosa Familiar

La HF está causada por mutaciones en el gen del receptor de las lipoproteínas de baja densidad (r-LDL) localizado en el cromosoma 19, lo que produce una reducción importante en el número de receptores funcionalmente activos a nivel hepático, y por tanto una elevación del c-LDL de al menos dos veces el valor normal. Se transmite de forma autosómica dominante con penetrancia completa, lo que significa que al menos el 50% de la descendencia heredará el trastorno (figura 1).

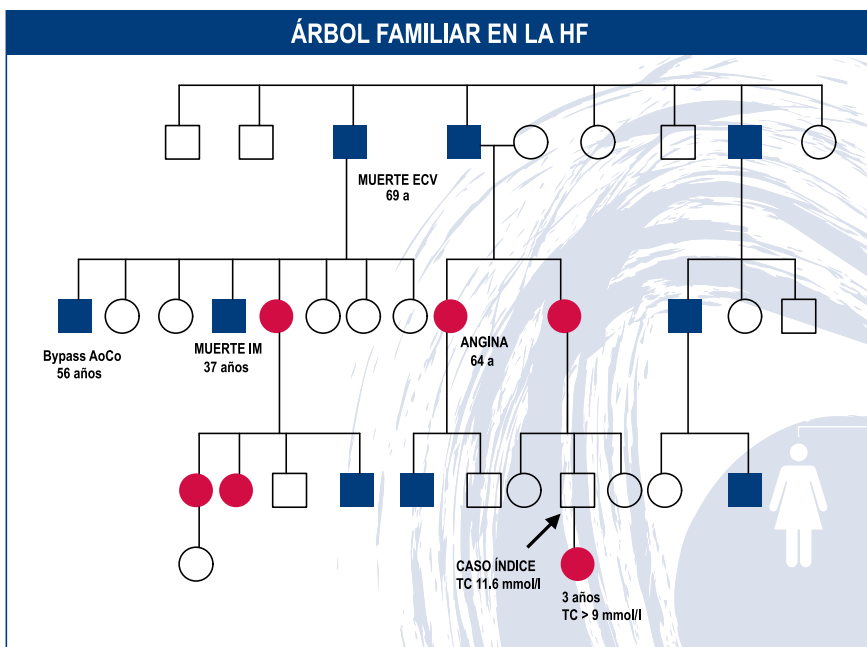


Figura 1. Árbol familiar en la Hipercolesterolemia Familiar Heterocigota con mutación en el gen del r-LDL (313 + 1G/A). Cedido por P. Mata y R. Alonso.

Se reconocen dos variantes de la enfermedad: una heterocigota (HF, se hereda un alelo defectuoso y el otro es normal), con una incidencia de al menos 1 por cada 400 - 500 personas en la población general en la mayoría de los países occidentales, y otra homocigota (se heredan ambos alelos defectuosos), que es grave, pero muy rara, con una prevalencia estimada de un caso por millón de habitantes.

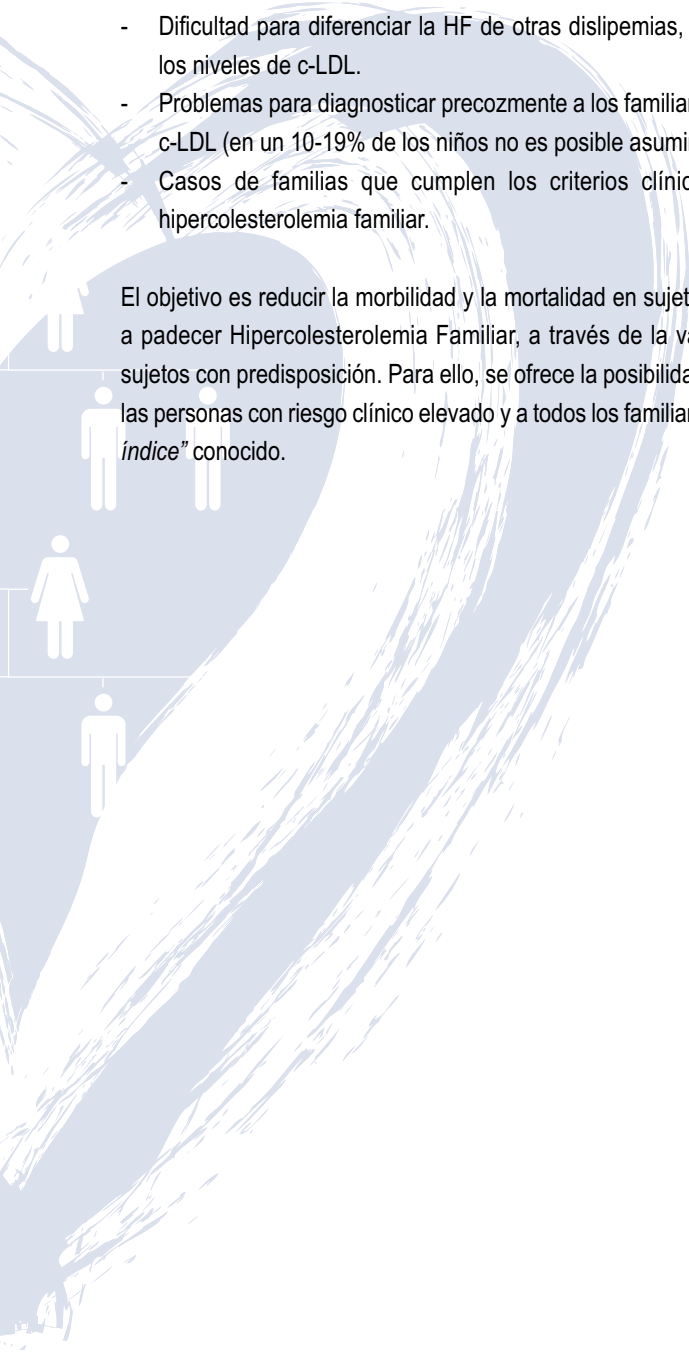
La importancia del diagnóstico precoz de la HF radica en la elevada incidencia de desarrollo de enfermedad coronaria en edades tempranas de la vida tanto en varones como en mujeres.

Las evaluaciones clínica y de laboratorio son muy valiosas para identificar individuos con elevada sospecha de tener una HF. Sin embargo, el diagnóstico clínico tiene una serie de limitaciones:



DETECCIÓN PRECOZ DE HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR

- Dificultad en la obtención de una adecuada historia familiar.
- Dificultad para diferenciar la HF de otras dislipemias, basándose exclusivamente en los niveles de c-LDL.
- Problemas para diagnosticar precozmente a los familiares en función de los niveles de c-LDL (en un 10-19% de los niños no es posible asumir un diagnóstico clínico de HF).
- Casos de familias que cumplen los criterios clínicos y que no presentan una hipercolesterolemia familiar.



El objetivo es reducir la morbilidad y la mortalidad en sujetos con predisposición genética a padecer Hipercolesterolemia Familiar, a través de la valoración del riesgo en dichos sujetos con predisposición. Para ello, se ofrece la posibilidad de realizar un test genético a las personas con riesgo clínico elevado y a todos los familiares de primer grado de un “caso índice” conocido.

3.- ESTRATEGIA PARA LA REALIZACIÓN DEL ESTUDIO GENÉTICO

El estudio genético de la Hipercolesterolemia Familiar es un proceso por el cual se informa a las personas susceptibles de padecer la enfermedad sobre el riesgo de complicaciones cardiovasculares, la posibilidad de transmitirlo a sus descendientes, así como de las opciones de estilo de vida y terapéuticas disponibles para reducir el riesgo de muerte prematura.

El Programa de Detección Precoz de Hipercolesterolemia Familiar permite garantizar en toda la Comunidad de Castilla y León el acceso al estudio genético a todas las personas susceptibles de padecer dicha enfermedad, según el algoritmo del proceso de estudio genético (Anexo 1).

La primera valoración la realiza el médico de Atención Primaria o Especializada y consiste en la búsqueda de casos, su valoración de alto riesgo y en su caso, previo *Consentimiento Informado* (Anexo 2) y cumplimentación del *Documento de Derivación* (Anexo 3), solicitar el estudio genético mediante el envío de una muestra de saliva al Servicio Territorial de Sanidad correspondiente, para su remisión al laboratorio de referencia.

Una vez realizado el estudio de laboratorio, el Servicio Territorial de Sanidad emitirá un informe con el resultado que será enviado al médico solicitante del estudio.

Los criterios de selección de pacientes susceptibles de valoración de alto riesgo se aplican únicamente para la búsqueda de “casos índice”, resultando imprescindible respetar escrupulosamente esta valoración con el fin de conseguir la mejor efectividad y eficiencia de las pruebas.

Cuando se ha diagnosticado un “caso índice” se procederá a ofrecer a los familiares de primer grado (hijos/as, hermanos/as, padre, madre) el estudio del test genético, sin necesidad de la valoración mediante criterios diagnósticos (OMS MedPed) (Make Early Diagnoses Prevent Early Deaths in Medical Pedigrees) (Tabla 1).

3.1.- Selección de casos índices. Valoración del riesgo

El diagnóstico genético es un proceso que requiere seleccionar adecuadamente a las personas a las que se puede realizar el estudio genético, para lo cual se seguirán los criterios diagnósticos de la OMS MedPed (Tabla 1) y la cumplimentación del *Documento de Derivación* que incluye dichos criterios.

3.2.- Estudio de familiares de primer grado

Se realizará a partir de un caso índice conocido, no precisando la valoración de los criterios diagnósticos (OMS MedPed), pero condicionado al algoritmo diagnóstico en cascada familiar teniendo en cuenta si es menor o mayor de 18 años y su perfil lipídico.

3.3.- Procedimiento de derivación

Cuando una persona reúne los requisitos OMS MedPed con una puntuación **igual o mayor de 6**, es susceptible de inicio del estudio genético, para lo cual se seguirá el siguiente proceso:

1. Ofrecer la posibilidad del estudio genético, explicando en qué consiste y sus beneficios.
2. Informar del contenido del *Consentimiento Informado* y en caso de aceptación del paciente, cumplimentar y firmar dicho consentimiento (Anexo 2).
3. Cumplimentar el *Documento de Derivación*, (Anexo 3), que recoge los siguientes apartados:
 - Identificación del paciente:
 - Nombre, apellidos, NIF y fecha de nacimiento.
 - Valoración de alto riesgo, imprescindible cuando se trate de la búsqueda de un caso índice.
 - Identificación del médico:
 - Nombre, Apellidos y NIF.
 - Centro Sanitario (Centro de Salud, Hospital), Área de Salud.

- Espacio reservado para las etiquetas identificativas.

El *Documento de Derivación* está constituido por un original y dos copias. Se colocará una etiqueta de identificación en cada una de las tres hojas (original y copias) y la cuarta etiqueta en el recipiente de recogida de la muestra de saliva.

Las dos primeras hojas del *Documento de Derivación* se remitirán, junto con el recipiente de la muestra de saliva, al Servicio Territorial de Sanidad (Sección de Promoción y Protección de la Salud) y la tercera hoja se adjuntará a la Historia Clínica del paciente.

Los criterios OMS MedPed se aplicarán solamente para casos índice mayores de 18 años.

Si se trata de un familiar de primer grado de un caso índice conocido documentalmente, se procederá de igual modo, pero **no es necesaria la valoración con criterios diagnósticos OMS MedPed**, aunque si se debe considerar el diagnóstico en cascada familiar.

4. Fecha de petición
5. Instrucciones

Una vez cumplimentado el *Consentimiento Informado* y el *Documento de Derivación*, se procederá a la recogida de la muestra de saliva tal como se describe a continuación y ambos, *Documento de Derivación* y la muestra de saliva se enviarán al Servicio Territorial de Sanidad a la Sección de Promoción y Protección de la Salud de lunes a miércoles.

3.4.- Toma de muestra y resultados

Antes de proceder a la recogida de una muestra, el médico deberá transmitir al paciente toda la información y aclarar cuantas dudas le pueda plantear.

Una vez realizado esto, se solicitará al Servicio Territorial de Sanidad el número de recipientes de recogida de muestras que sean precisos. Para obtener una muestra de saliva

el médico deberá indicar al paciente:

1. Que se enjuague la boca con agua y espere al menos 30 segundos.
2. Que deposite saliva líquida en el recipiente y cerrarlo bien.

A algunas personas les resulta difícil acumular tanta saliva. Se puede recurrir a colocar $\frac{1}{4}$ de cucharadita de azúcar blanca común sobre la lengua y terminar la recolección de saliva dentro de los 30 minutos siguientes.

No debe ingerirse el líquido del recipiente y si entra en contacto con los ojos o piel, lavarse con agua.

Consérvese a temperatura ambiente entre 15 y 30 ° C.

Una vez recogida la muestra y previa cumplimentación del *Consentimiento Informado*, del *Documento de Derivación*, y el etiquetado del *Documento de Derivación* se pega una etiqueta identificativa en el contenedor de saliva y se envían ambas, muestra y *Documento de Derivación*, con las etiquetas de códigos pegadas, al Servicio Territorial de Sanidad. Desde allí se enviarán al laboratorio para su estudio y posterior emisión de resultados.

El *Consentimiento Informado* se guardará en la Historia Clínica del paciente junto con la copia del *Documento de Derivación*.

Desde los Servicios Territoriales de Sanidad correspondientes se remitirá el resultado de las determinaciones (Informe de Resultado) al médico solicitante del estudio.

Un paciente con una alteración genética, tiene un alto riesgo de desarrollar, de forma precoz, una enfermedad cardiovascular y, por tanto, una mayor incidencia de muerte prematura.

Un resultado positivo en el estudio genético implica la posibilidad de hacer extensivo el estudio genético a los familiares de primer grado. Para facilitar este estudio, se dispone del *Árbol Genealógico* aplicable a cada caso (Anexo 4).

En los casos en que los **estudios genéticos** hayan resultado **negativos**, el enfoque va dirigido a mantener un estilo de vida saludable y seguimiento normalizado de su valoración clínica habitual, ya que la hiperlipemia podría tener otra causa.

El fomento de estilos de vida saludables en cuanto a alimentación saludable, ejercicio físico regular y abstinencia del tabaco, junto con el tratamiento farmacológico en pacientes con la mutación genética, hace que la intervención sobre este problema de salud sea de las más rentables en cuanto a eficacia.

4.- ASPECTOS CLÍNICOS DIAGNÓSTICOS Y TERAPÉUTICOS DE LA HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR

4.1 Clínica de la Hipercolesterolemia Familiar (HF)

Además de la hipercolesterolemia, cuyos valores están de 2 a 4 veces por encima del valor normal, existen una serie de síntomas y signos en la exploración que hay que buscar, como son los signos de enfermedad aterosclerótica, el arco corneal y los xantomas para apoyar el diagnóstico mientras no se disponga del estudio genético.

4.1.1 Aumento en la concentración plasmática de c-LDL

Es la manifestación más temprana de la HF y está presente desde el nacimiento. En distintas series, la concentración media de colesterol es alrededor de 350 mg/dl. A pesar de una relativa homogeneidad en las concentraciones lipídicas de los grupos con HF, existe una importante variabilidad en la concentración de c-LDL de unos sujetos a otros, pudiendo haber solapamiento con personas afectas de otros tipos de hipercolesterolemia, e incluso presentar variaciones dentro de la misma familia.

Se han relacionado con esta variabilidad diferentes factores genéticos y ambientales, como son:

El tipo de mutación causal de HF y el grado de actividad residual del receptor, que explican parte de las diferencias clínicas entre los sujetos. En este sentido, aquellas mutaciones de tipo alelo nulo, donde no se produce ninguna proteína identificable, se acompañan de fenotipos lipídicos más severos que aquellos causados por alelos defectuosos.

El sexo, la edad y el índice de masa corporal (IMC) también producen un efecto en las concentraciones de c-LDL y c-HDL en los pacientes con HF.

La dieta ejerce un papel importante en las concentraciones de c-LDL en los sujetos con HF. El contenido en grasa saturada y colesterol de la dieta puede explicar hasta un 20% de la concentración de c-LDL, aunque con importantes diferencias entre los sujetos. El efecto relativo de la dieta es semejante al esperable para la población general.

4.1.2 Depósitos Lipídicos Extracoronarios

El depósito de colesterol en los tendones, párpados y córnea son característicos de esta enfermedad (Figuras 2 y 3).

Los xantomas son depósitos de ésteres de colesterol, que se acumulan en el espacio intersticial de los tejidos blandos y tendones produciendo deformidades, engrosamientos y tumoraciones superficiales. Los sitios característicos de aparición de los xantomas, son los tendones extensores de la mano, aquileos, de los codos y rotulianos. Los pacientes, muchas veces, refieren dolor en los tendones, llegando incluso a una tendinitis recurrente. Los xantomas no son visibles en etapas iniciales y por eso es importante palpar los tendones, y determinar si existen o no irregularidades y asimetría.

Los xantomas tendinosos son muy poco sensibles aunque son específicos y patognomónicos de Hipercolesterolemia Familiar (HF)

Siempre que se sospeche una hiperlipemia familiar debe buscarse la presencia de un arco corneal y xantelasmas.

Respecto al **arco corneal**, su valor clínico es tanto mayor cuanto más joven es el sujeto que lo presenta. Así, tiene valor como signo de HF cuando aparece antes de los 45 años de edad. Un arco corneal verdadero, está separado del limbo corneal por una banda clara, ya que el depósito de colesterol no sobrepasa el borde de la membrana de Bowman.



Figura 2: Xantomas aquileos



Figura 3: Arco corneal en la HF

Los xantelasmas, son depósitos de colesterol en los párpados, y suelen ser planos y de coloración anaranjada ya que son más superficiales que los tendinosos. Si bien se observan con relativa frecuencia en la HF, no son patognomónicos de esta enfermedad, ya que se presentan en otros trastornos lipídicos en un porcentaje importante.

4.1.3 Enfermedad Cardiovascular en la HF

La enfermedad coronaria ocurre con una antelación de unos 20 años respecto a los pacientes sin HF. Distintas cohortes han demostrado que si los pacientes no reciben tratamiento farmacológico, aproximadamente el 75% de los varones con HF, presentará un episodio coronario antes de los 60 años de edad. Por otra parte, la HF se asocia con una disminución en la esperanza de vida de 20 a 30 años, siendo la principal causa de mortalidad la enfermedad cardiovascular. El patrón de enfermedad cardiovascular en los heterocigotos es más variable que en los homocigotos. La edad de comienzo de la aterosclerosis coronaria, según las ecuaciones de regresión obtenidas de estudios coronariográficos realizados en población de HF en Japón, es de 17 años en los varones y a partir de los 25 en las mujeres.

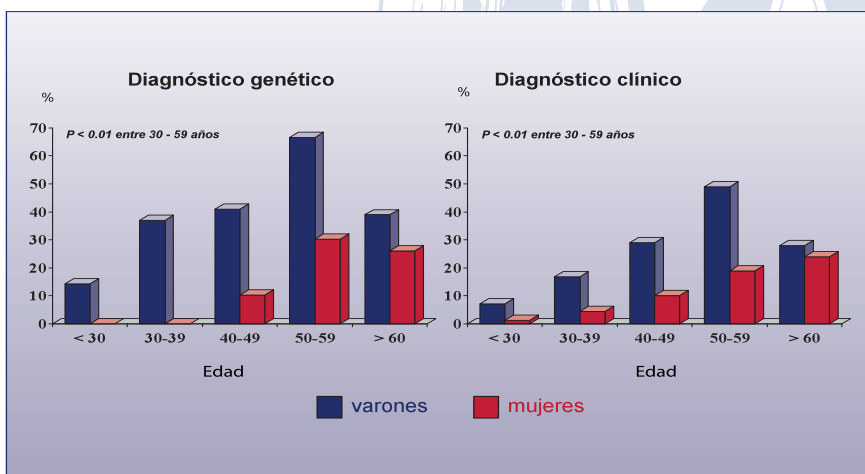


Figura 4. Enfermedad cardiovascular en la hipercolesterolemia familiar, de acuerdo al diagnóstico. Adaptado de R. Alonso y cols (18)

En el registro español de HF, el 55% de los varones y el 24% de las mujeres en la década de los 50 años, han presentado manifestaciones de enfermedad coronaria (Figura 4). La edad media de aparición de los primeros síntomas ocurre al menos 9 años antes en los varones que en las mujeres (43 y 52 años respectivamente). Además, la enfermedad es más severa en los varones que en las mujeres, ya que predominó el infarto de miocardio

como primera manifestación en los varones, y la angina en las mujeres. También se observó que al menos un 14 % de los sujetos tuvieron como primera manifestación de enfermedad cardiovascular una localización extracoronaria (ictus isquémico o enfermedad vascular periférica) lo que indica una aterosclerosis sistémica.

Sin embargo, hay pacientes que llegan a edades muy avanzadas sin evidencias de ECV, incluso compartiendo la misma mutación, lo que sugiere, que incluso dentro de esta población, el desarrollo y el pronóstico de la ECV varía considerablemente por razones no del todo conocidas. Entre los factores conocidos destacan principalmente factores genéticos propios de la mutación causal y de otros polimorfismos involucrados en el metabolismo lipídico y factores ambientales y metabólicos. Al igual que el c-LDL, existe una gran variabilidad en la presentación de la enfermedad cardiovascular entre los sujetos con HF. La enfermedad coronaria tiende a asociarse en determinadas familias lo que sugiere una contribución genética importante.

CRITERIOS DE SOSPECHA CLÍNICA:

Persona con c-LDL >250 mg/dl y al menos uno de los siguientes criterios:

1. Familiar <18 años con c-LDL >150 mg/dl.
2. Familiar >18 años con c-LDL >190 mg/dl.
3. Presencia de enfermedad cardiovascular prematura en el *caso índice* y/o en familiar de primer grado.
4. Presencia de xantomas en el *caso índice* y/o en familiar de primer grado.

Si no se dispone de datos familiares se debe sospechar una Hipercolesterolemia Familiar en personas con c-LDL >300 mg/dl.

4.2. Diagnóstico de la Hipercolesterolemia Familiar (HF)

Para el diagnóstico de la HF, es fundamental una anamnesis exhaustiva, interrogando por las alteraciones lipídicas en el *caso índice* y en los familiares cercanos. Una distribución bimodal en los niveles de colesterol (sobre ciertos niveles, P-95) junto a una agregación familiar vertical, sumado a los signos clínicos, especialmente xantomas tendinosos y arco corneal antes de los 45 años, apoyará el diagnóstico clínico de Hipercolesterolemia Familiar

Heterocigota (Tabla 1) La confirmación sólo se puede obtener mediante el estudio genético del paciente.

4.2.1 Diagnóstico Clínico de Hipercolesterolemia Familiar (HF)

Tabla 1.- Criterios diagnósticos de Hipercolesterolemia Familiar Heterocigota (Programa Internacional de la OMS, MedPed), aplicables a mayores de 18 años.

BÚSQUEDA DE CASO ÍNDICE			
CRITERIOS DE DIAGNÓSTICO (OMS MedPed) (Cumplimentar sólo para búsqueda de casos <i>índice</i> en mayores de 18 años).			
Historia familiar		Puntuación en caso afirmativo	
I.- Familiar de primer grado con enfermedad coronaria y/o vascular precoz	☐ SI ☐ NO	☐ SI ☐ NO	1
II.- Familiar de primer grado con c-LDL > 210mg/dl	☐ SI ☐ NO	☐ SI ☐ NO	2
III.- Familiar de primer grado con Xantomas y/o Arco Corneal	☐ SI ☐ NO	☐ SI ☐ NO	
IV.- Familiar menor de 18 años con c-LDL ≥ 150 mg/dl	☐ SI ☐ NO	☐ SI ☐ NO	
Historia Personal			
I.- Antecedentes de enfermedad coronaria precoz	☐ SI ☐ NO	☐ SI ☐ NO	2
II.- Antecedentes de enfermedad vascular periférica o cerebral precoz (Precoz: ≤ de 55 años en varones y ≤ de 60 años en mujeres)	☐ SI ☐ NO	☐ SI ☐ NO	1
Examen Físico			
I.- Xantomas tendinosos	☐ SI ☐ NO	☐ SI ☐ NO	6
II.- Arco Corneal precoz (antes de los 45 años)	☐ SI ☐ NO	☐ SI ☐ NO	4
Analítica en ayunas, con triglicéridos < 200 mg/dl (*)			
I.- c-LDL ≥ 330 mg/dL	☐ SI ☐ NO	☐ SI ☐ NO	8
II.- c-LDL 250 - 329 mg/dL	☐ SI ☐ NO	☐ SI ☐ NO	5
III.- c-LDL 190 - 249 mg/dL	☐ SI ☐ NO	☐ SI ☐ NO	3
IV.- c-LDL 155 - 189 mg/dL	☐ SI ☐ NO	☐ SI ☐ NO	1
Análisis Genético del r-LDL		8	
TOTAL PUNTOS:			
(*) La concentración del colesterol LDL para el cálculo de la puntuación es SIN TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO SE PUEDE SOLICITAR EL ESTUDIO GENÉTICO A PARTIR DE UNA PUNTUACIÓN IGUAL O MAYOR A 6			

La confirmación genética supone por sí misma 8 puntos.

Diagnóstico Clínico de Hipercolesterolemia Familiar (HF)

Cierto: ≥ 8 puntos

Probable: 6 - 7 puntos

Familiar de primer grado: padre, madre, hermanos(as), hijos(as).

Enfermedad coronaria (infarto de miocardio, angina de pecho, angioplastia, revascularización coronaria) o **vascular** (claudicación intermitente; enfermedad carotídea sintomática, ictus, crisis isquémica transitoria; aneurisma de aorta abdominal, estudio de imagen vascular positivo, angioplastia vascular, cirugía de revascularización) **precoz:** es cuando ocurre antes de los 55 años en varones y antes de los 60 años en mujeres. La presencia de **xantomas tendinosos** no incluye los xantelasma palpebrales.

La concentración de colesterol LDL para el cálculo de la puntuación es SIN TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO Y HABIENDO DESCARTADO CAUSAS SECUNDARIAS.

En el apartado de Historia Familiar, la contestación afirmativa de I y/o II, se puntúa con 1 punto (sean uno o ambos positivos). De igual manera, la contestación afirmativa de III y/o IV, se puntúa con 2 puntos.

4.2.2 Diagnóstico Genético de la Hipercolesterolemia Familiar (HF)

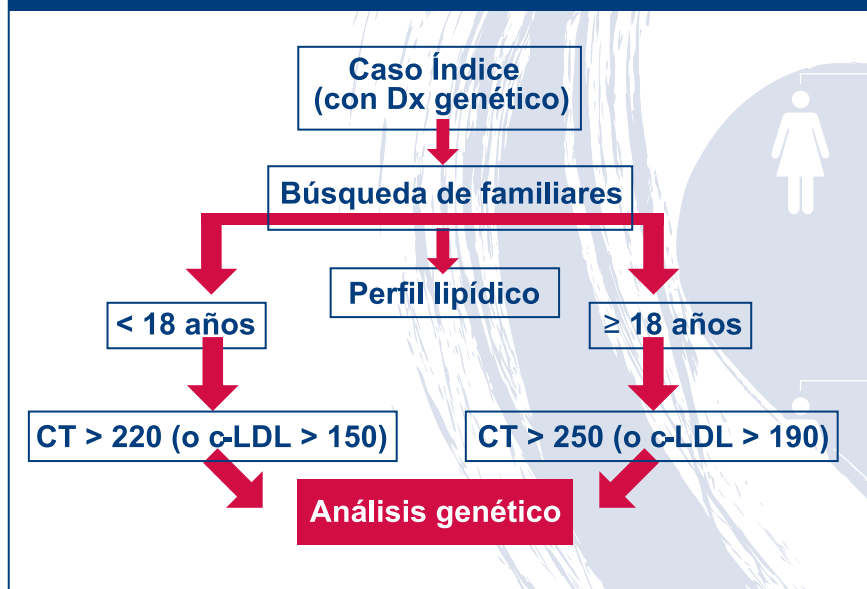
Constituye el diagnóstico definitivo

Los métodos de diagnóstico basados en el análisis del gen del r-LDL son altamente específicos. Y son los métodos recomendados por el programa internacional OMS MedPed. La elevada heterogeneidad genética de la HF y el gran tamaño del gen responsable de la enfermedad, han dificultado hasta hace unos años el abordaje de su análisis genético y la aplicación de un cribado genético masivo. En España, se han identificado hasta la fecha, más de 260 mutaciones funcionales distintas en el gen del r-LDL que se asocian al desarrollo de HF. La mayoría de ellas corresponden a mutaciones puntuales, aunque en algunas regiones, como es el caso de Asturias, los grandes reordenamientos pueden explicar cerca del 50% de los casos de HF. Por esto, deben utilizarse todos los recursos disponibles para el estudio genético completo.

Además de confirmar la presencia del trastorno genético, el conocimiento de la mutación causal puede ayudar en la toma de decisiones terapéuticas. La heterogeneidad que

presentan los pacientes con HF, en cuanto a los niveles plasmáticos de c-LDL y la incidencia de enfermedad coronaria, se debe en parte al tipo de mutación causal. Por otra parte, la respuesta hipolipemiente al tratamiento con estatinas, que se obtiene en pacientes HF heterocigotos y en algunos homocigotos, también depende en parte del tipo de mutación en el gen del r-LDL.

Algoritmo para el diagnóstico en cascada familiar de HF



4.3 Tratamiento de la Hipercolesterolemia Familiar (HF)

Debido al elevado riesgo cardiovascular, y a que la mayoría de las personas adultas con HF tienen concentraciones de c-LDL superiores a 250 mg/dL, prácticamente todos van a necesitar tratamiento farmacológico crónico a lo largo de su vida. Sin embargo, la realización de una dieta adecuada junto con otros hábitos de vida saludable, y el control de otros factores de riesgo, como el tabaquismo son fundamentales para prevenir el desarrollo de la enfermedad cardiovascular en esta población.

4.3.1 Objetivo terapéutico en HF

De acuerdo con las últimas Guías Europeas de Prevención de la Enfermedad Cardiovascular, estos pacientes deben ser considerados de “alto riesgo”, por lo que está justificado el tratamiento farmacológico hipolipemiante en personas jóvenes asintomáticas desde el momento de su diagnóstico.

4.3.2 Objetivo terapéutico en c-LDL

El objetivo en c-LDL debería ser inferior a 100 mg/dl. Sin embargo, éste nivel es muy difícil de conseguir en la mayoría de las personas con este trastorno genético, y si bien es el objetivo en aquellas personas que ya han sufrido un episodio cardiovascular, se plantea que en niños, jóvenes y mujeres premenopáusicas con HF sin otros factores de riesgo cardiovascular (FRCV), puede ser un c-LDL < de 160 mg/dL. Sin embargo, la mayoría de los sujetos con HF tienen 2 o más FRCV, por lo que el objetivo terapéutico en c-LDL debe ser inferior a 130 mg/dL en prevención primaria (Tabla 3).

En el caso de no poder alcanzar estas cifras con las medidas terapéuticas disponibles, sería necesario una reducción porcentual de al menos un 45-50% en c-LDL.

TABLA 3. GUÍAS INTERNACIONALES PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA HF

FACTORES DE RIESGO MAYORES	CATEGORÍAS DE RIESGO
■ Edad: Varón ≥ 30 Mujer ≥ 45 o Postmenopausia ■ Tabaquismo actual ■ Historia familiar ECV ■ c-LDL muy elevado: > 330 mg/dl ■ c-HDL < 40 mg/dl ■ Hipertensión arterial ■ Diabetes mellitus ■ Lp(a) > 60 mg/dl	■ Riesgo bajo a 10 años: sin FR mayores ■ Riesgo moderado a 10 años: con 1 FR mayor ■ Riesgo elevado a 10 años: a) con 2 ó más FR b) Aterosclerosis subclínica - b.1) Engrosamiento intimal $> 0,1$ cm - b.2) ITB $< 0,9$ c) ECV clínica

Objetivo terapéutico en c-LDL		
Categorías de riesgo	Objetivo óptimo	
	c-LDL	Reducción mínima
Bajo	160 mg/dl	40 %
Moderado	130 mg/dl	50 %
Elevado	100 mg/dl	60 %
<i>Si estos objetivos en c-LDL no se alcanzan, es recomendable lograr al menos una reducción porcentual mínima.</i> Atherosclerosis 2004; 173: 55-68.		

4.3.3 Uso de fármacos hipolipemiantes en la Hipercolesterolemia Familiar (HF)

4.3.3.1 Estatinas

Con las estatinas, se ha conseguido reducir de forma considerable el colesterol en la mayoría de los pacientes con HF, dependiendo esta reducción de la potencia y dosis de cada estatina. La titulación de la estatina debe ser paulatina y en general, la mayoría de los sujetos con concentraciones muy elevadas requerirán las dosis máximas (p. ej. 40-80 mg de simvastatina o atorvastatina). Cuando no se alcanza el objetivo, se puede asociar ezetimiba (un inhibidor selectivo de la absorción intestinal del colesterol), que puede lograr reducciones adicionales de alrededor de un 20%, o bien resinas secuestradoras de ácidos biliares hasta la dosis máxima tolerada. Los pacientes deben ser controlados periódicamente con niveles de transaminasas y CPK. Una vez conseguido el objetivo, estos pacientes necesitan un control cada 6 meses.

Interacción farmacológica

Todas las estatinas, menos Pravastatina y Rosuvastatina (aún no comercializada en

España), se metabolizan por el citocromo P450. Lovastatina, Simvastatina y Atorvastatina lo hacen exclusivamente por el citocromo P450 3A4, y Fluvastatina lo hace por el 2C9. Existe un riesgo de interacción, cuando se administran concomitantemente fármacos que sean inhibidores del citocromo P450 3A4, como son los antibióticos macrólidos, tipo eritromicina y claritromicina, el diltiazem, la fluoxetina, la ciclosporina, el zumo de pomelo y algunos antimicóticos como el itraconazol y el ketokonazol. En estos casos, existe un incremento en los niveles plasmáticos de las estatinas, lo que potencialmente puede producir efectos adversos sobre el músculo.

Efectos adversos

En general, las estatinas son bien toleradas y las tasas de abandono en los ensayos clínicos son inferiores al 10%. Los efectos adversos más frecuentes son la dispepsia, náuseas y dolor gastrointestinal. En < 1% de los casos se produce un aumento de las transaminasas (más de 3 veces el valor normal), que requiere la suspensión del fármaco o la disminución de la dosis y es reversible al suspender el mismo. Los efectos adversos más graves están relacionados con la afectación muscular, incluyendo la rabdomiolisis. La afectación muscular puede manifestarse como mialgia (dolor muscular proximal y/o debilidad muscular con CPK normal o ligeramente aumentada), miositis (debilidad muscular con o sin CPK elevada y con afectación histológica), miopatía (dolor y/o debilidad más la presencia de CPK muy elevada, generalmente > 10 veces el valor normal) y la rabdomiolisis (afectación muscular grave, con debilidad y dolor muscular, presencia de CPK muy elevada, mioglobulinuria y fallo renal). En general, la afectación más frecuente es la mialgia sin elevación de la CPK. La miopatía y la rabdomiolisis son muy raras (< 1% para la primera y < 0,1% para la segunda). En la mayoría de los casos, los efectos adversos se asocian con la administración concomitante de un fármaco inhibidor del citocromo P 450 3A4.

Los principales factores de riesgo para el daño muscular son: el sexo femenino, la edad, el uso de dosis elevadas de estatinas, la administración junto a otros fármacos, el hipotiroidismo y la existencia de insuficiencia renal previa, entre otros. En relación con el tratamiento combinado de estatinas y fibratos, el gemfibrozilo aumenta la concentración de todas las estatinas, razón por la cual, la frecuencia de afectación muscular grave ha sido mayor con esta combinación, y actualmente no está indicada su utilización. Sin embargo,

no se ha evidenciado este problema con el tratamiento combinado, utilizando fibratos de última generación como el fenofibrato. No obstante, es conveniente vigilar la potencial interacción.

Se recomienda un primer control a las 6-8 semanas de instaurar el fármaco para valorar las transaminasas y la CPK. Si es necesario aumentar la dosis o bien asociar un segundo fármaco hipolipemiente, se debe realizar un nuevo control a las 8 semanas de realizado el cambio. Ante la presencia de síntomas musculares, hay que valorar la presencia de algún factor desencadenante de la situación, como es el ejercicio físico intenso y realizar las determinaciones de CPK. En algunos casos, aún ante niveles de CPK normales, es necesario suspender la medicación por el dolor muscular.

4.3.3.2 Inhibidores de la absorción del colesterol

Las estrategias para reducir el colesterol plasmático, incluyen algunas que inhiben la absorción intestinal del colesterol, como son los inhibidores selectivos y los esteroides/estanoles vegetales.

Ezetimiba es el primero de una nueva clase de moléculas que inhibe selectivamente el receptor NPLC-1 encargado de la absorción a nivel intestinal y del colesterol de origen biliar. Ezetimiba no afecta a la síntesis del colesterol, ni a los transportadores intestinales de esteroides, ni al metabolismo de los ácidos biliares ni de los triglicéridos, entre otros. Tampoco afecta la absorción de los triglicéridos ni de las vitaminas liposolubles. No se metaboliza por el citocromo P450, y no se han observado interacciones farmacocinéticas importantes con fármacos que se metabolizan por esta vía.

En terapia combinada, la adición de ezetimiba al tratamiento con estatinas, produce una reducción adicional del 20% sobre el efecto de la estatina sola, independientemente de la estatina utilizada. Gracias a este efecto adicional, un mayor porcentaje de pacientes logran el objetivo en c-LDL. La coadministración de ezetimiba con estatinas es más eficaz para reducir el c-LDL que la monoterapia, en todas las dosis estudiadas.

Se ha evaluado la seguridad de ezetimiba en distintos estudios clínicos. Tanto en

monoterapia como en terapia combinada con estatinas, la tolerancia es buena. La incidencia global de eventos adversos y la tasa de discontinuación, debido a los eventos adversos, es similar a la obtenida en los grupos con placebo.

4.3.3.3 Resinas secuestradoras de ácidos biliares

Otro grupo de hipolipemiantes son las **resinas**, que actúan como secuestradoras de ácidos biliares en el intestino. Después de su administración oral, las resinas no se absorben y se mantienen en el intestino donde se unen a los ácidos biliares, presentes en la luz intestinal, reduciendo la absorción de los mismos y produciendo un aumento de su eliminación fecal. Esto hace que se expresen una mayor cantidad de receptores de c-LDL en el hígado, lo que conlleva una reducción de la concentración del c-LDL. Por otra parte, pueden aumentar la producción de triglicéridos a nivel hepático.

Según los distintos ensayos clínicos, el c-LDL se reduce en el tratamiento con resinas entre un 10% y 25%, dependiendo de la dosis utilizada. Los triglicéridos pueden aumentar en un 10%.

Los principales efectos adversos de las resinas, ocurren a nivel gastrointestinal, lo que hace que su tolerancia no sea buena y que muchos pacientes abandonen el tratamiento. En los distintos estudios en que se han utilizado resinas, hasta un 20% de los pacientes, refieren alguna molestia gastrointestinal de moderada a severa. Por tratarse de resinas de intercambio, éstas pueden interferir con la absorción de numerosos fármacos especialmente los aniónicos, por lo que se recomienda que cualquier medicamento que deba administrarse a pacientes que reciban resinas, se administre una hora antes o bien 4 horas después de la toma de resinas.

4.3.3.4 Fibratos

Los fibratos pueden reducir las concentraciones de triglicéridos hasta un 40% y aumentar las concentraciones de c-HDL hasta un 20%. Los de última generación (bezafibrato y fenofibrato), reducen además las concentraciones de c-LDL hasta un 20%. Además, son los fármacos de primera elección en los casos de c-HDL bajo con o sin hipertrigliceridemia.

En el caso de utilizarse en tratamiento combinado con estatinas, NO puede utilizarse el gemfibrozilo.

En general, los fibratos son seguros y bien tolerados.

Los efectos secundarios más frecuentes son las molestias digestivas, la cefalea, las mialgias y los trastornos del sueño, y en ocasiones erupciones cutáneas y disfunción sexual. Desde el punto de vista bioquímico, se ha descrito un aumento de las transaminasas y creatinquinasa, pero la hepatitis y la miositis son excepcionales. Los fibratos pueden potenciar el efecto de los anticoagulantes orales.

TRATAMIENTO DE LA HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR EN NIÑOS

Existe amplia evidencia de que el proceso aterosclerótico comienza en la niñez y se acelera en presencia de HF. La mayoría de los hipolipemiantes no han sido evaluados en cuanto a su seguridad a largo plazo en la población infantil, por lo tanto deben usarse con precaución.

En la población infantil, el tratamiento farmacológico con estatinas puede comenzarse a partir de los 10 años en los varones y un año después de la menarquia en las niñas, dependiendo de las cifras de c-LDL y del antecedente familiar de Enfermedad Cardiovascular prematura. Como alternativa a las estatinas, se pueden administrar resinas a partir de los 6 años y ezetimiba a partir de los 10 años.

TRATAMIENTO DE LA HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR GRAVE

En aquellos casos de personas con Hipercolesterolemia Familiar muy grave, especialmente aquellos que presentan una Hipercolesterolemia Familiar homocigota, o bien una Hipercolesterolemia Familiar heterocigota resistente al tratamiento farmacológico (c-LDL > 300 mg/dl sin evidencia clínica de enfermedad aterosclerótica; o se trata de una HF con Cardiopatía Isquémica (CI) y con un c-LDL superior a 200 mg/dl después del tratamiento farmacológico), necesitarán la LDL-aféresis. Esta es una técnica muy eficaz, en la que las LDL son eliminadas del plasma por circulación extracorpórea cada 2 semanas y el c-LDL desciende hasta un 70% después del tratamiento. Durante el uso de la LDL - aféresis se debe continuar el tratamiento farmacológico.

ALGORITMO PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES ADULTOS CON HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR

DIAGNÓSTICO

- Medir perfil lipídico completo. El diagnóstico se basa en los niveles de c-LDL con triglicéridos normales.
- Excluir causas secundarias de hipercolesterolemia (p.ej. hipotiroidismo).
- Utilizar criterios OMS Med Ped para el diagnóstico del caso índice (primer miembro de la familia identificado). No debe usarse para los familiares.
- Historia clínica personal y familiar de hipercolesterolemia y enfermedad cardiovascular.
- Hacer árbol familiar (intentar que sea al menos de 3 generaciones).
- Exploración física: búsqueda de arco corneal (valor en jóvenes) y xantomas tendinosos; exploración vascular.
- Si cumple criterios de probabilidad o certeza, hacer estudio genético del receptor LDL y Apo B.
- En los familiares directos de un caso ya diagnosticado, hacer estudio genético.
- Considerar HF homocigota si c-LDL > 500 mg/dl.

VALORACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR

- Considerar a los individuos con HF (con o sin diagnóstico genético) como sujetos de alto riesgo cardiovascular.
- Evaluar presencia de otros factores de riesgo CV (tabaco, hipertensión arterial, diabetes, etc.).
- No deben utilizarse las ecuaciones de Framingham y el Score para valorar el riesgo CV en estos pacientes.
- Si los pacientes tienen síntomas de ECV, deben ser evaluados por cardiología.
- Objetivo en c-LDL: Pacientes ≥ 18 años sin FRCV considerar objetivo en c-LDL < 160 mg/dL.

Pacientes con 1 FRCV, intentar objetivo en c-LDL < 130 mg/dl.

Pacientes con 2 o más FRCV o evidencia de ECV, objetivo LDL < 100mg/dL.

En el caso en que no se pueda alcanzar el objetivo en LDL, intentar una reducción porcentual de al menos un 50% en c-LDL. La mayoría de los pacientes con HF tienen al menos 1 FRCV. (Atherosclerosis 2004; 173:55-68).

TRATAMIENTO

- Medidas dietéticas y control de todos los FRCV presentes (fomentar actividad física, supresión del tabaco, etc).
- Iniciar tratamiento con Estatinas en función de c-LDL basal y objetivo deseado.
- Tener presente interacciones de los fármacos hipolipemiantes con otros de uso habitual, la edad, co-morbilidad y tolerancia.
- Considerar tratamiento con ezetimiba, resinas o fibratos si hay intolerancia a las estatinas o contraindicación para su uso.
- Vigilar concentraciones de c-LDL y ajustar tratamiento.
- Las mujeres deben suprimir la medicación durante el embarazo y la lactancia. De igual modo deberán suprimirla 2 a 3 meses antes de intentar un embarazo.
- En el caso de embarazo no planeado, la mujer debe suspender de inmediato la medicación hipolipemiante y consultar a su médico.
- LDL-aféresis en HF homocigota y en HF heterocigota con LDL > 200 mg/dl si hay ECV, o > 300 mg/dl sin ECV a pesar del tratamiento con estatinas a dosis máximas y combinado.

OPTIMIZAR TRATAMIENTO

- Aumentar la dosis de estatina hasta el máximo tolerado y permitido para conseguir reducción en c-LDL de al menos un 50%.
- Considerar tratamiento combinado con ezetimiba, resinas o fibratos cuando se precise una reducción adicional de al menos un 15%. **PRECAUCIÓN: el gemfibrozilo no debe usarse con ninguna estatina.**
- Enviar a especialista si hay ECV muy prematura, o presencia de otros FRCV

de difícil control, o no se consigue una respuesta hipolipemiante adecuada.

- Vigilar transaminasas y CPK periódicamente.

ALGORITMO PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES MENORES DE 18 AÑOS CON HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR

DIAGNÓSTICO

- Hacer estudio genético para los familiares de un caso índice ya diagnosticado genéticamente.
- No utilizar los criterios OMS MedPed en los niños(as).
- Utilizar los niveles de c-LDL (c-LDL > 150 mg/dl es de alta sospecha de HF).
- Medir el c-LDL en niños(as) antes de los 8 años.
- Repetir las medidas de c-LDL en niños(as) antes y después de la pubertad.
- Considerar HF homocigota si el c-LDL > 500 mg/dl.

VALORACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR

- Niños con síntomas de ECV, valorar como en adultos.
- Considerar ECV en padre o madre, especialmente edad del episodio, niveles de colesterol LDL en el niño(a) y presencia de otros FRCV.
- Referir los niños(as) a especialistas con experiencia en el manejo de la HF.
- Objetivo en c-LDL: generalmente < 160 mg/dl. Considerar < 130 mg/dl en aquellos niños(as) con antecedentes familiares de ECV muy prematura (< 40 años en uno de los padres), o presencia de otro FRCV como el tabaco.

TRATAMIENTO

- Medidas dietéticas y control de todos los FRCV presentes (fomentar actividad física, supresión de tabaco, etc).

- Medidas dietéticas a partir de los 3 años de edad si se conoce el colesterol. Alimentos enriquecidos con esteroles vegetales a partir de los 6 años de edad.
- Valorar riesgo/beneficio del tratamiento farmacológico en niños(as) y discutirlo con los padres. También, discutir la opción de no tratar.
- Para decidir a que edad comenzar el tratamiento, considerar la edad de comienzo de la ECV en los padres y si tiene un c-LDL >230 mg/dl.
- Antes de los 10 años: usar resinas.
- Después de los 10 años en varones y un año después de la menarquia en niñas, utilizar estatinas autorizadas, comenzando con dosis bajas.
- Considerar ezetimiba o resinas a partir de los 10 años si hay contraindicación o intolerancia a las estatinas.
- Niños(as) homocigotos: LDL-aféresis a partir de los 6 años de edad.

MONITORIZACIÓN Y OPTIMIZACIÓN DEL TRATAMIENTO

- Vigilar crecimiento y maduración sexual de los niños(as) con HF.
- No es necesario estudiar la función cardiovascular rutinariamente.
- Si hay síntomas o signos de ECV derivar a Cardiología.
- Considerar altas dosis de estatinas solo en casos excepcionales (ECV muy prematura).
Considerar tratamiento combinado sólo en casos excepcionales.

HIPERLIPEMIA FAMILIAR COMBINADA (HFC)

Es un trastorno hereditario muy frecuente del metabolismo de las lipoproteínas que también predispone al desarrollo de enfermedad cardiovascular prematura. Se estima que un 1% - 2% de la población general está afectada. Por tanto, puede estimarse de manera conservadora, que hay más de 500.000 personas afectadas con HFC en España, y es la causa de aproximadamente 5.000 a 10.000 infartos de miocardio al año. En nuestro país, del 15 al 20% de los sujetos con Infarto de Miocardio o Enfermedad Coronaria Prematura presentan una Hiperlipemia Familiar Combinada (HFC) y hasta un 40% cuando se consideran todos los supervivientes de un infarto de miocardio. El mecanismo exacto de

transmisión de esta enfermedad hereditaria es complejo y no está completamente definido, pero dada la gran agregación familiar que se observa a través de varias generaciones, parece ser efecto de un gen dominante.

Típicamente, en la HFC se observa una elevación moderada de las concentraciones de colesterol y triglicéridos. Generalmente, la concentración de colesterol plasmático se encuentra entre 260 y 350 mg/dl y la de triglicéridos, aunque varía mucho, entre 250 y 450 mg/dl. A menudo se observa un valor disminuido de c-HDL, inferior a 35 mg/dl. La hiper-apo-beta-lipoproteinemia, definida por concentraciones de apo B > 130 mg/dl, es un hallazgo frecuente en la HFC, y corresponde a un aumento de partículas VLDL y LDL en este trastorno.

La HFC no tiene ninguna prueba diagnóstica genética de certeza, ni unos criterios diagnósticos universalmente aceptados. El diagnóstico debe basarse en el estudio familiar y la exclusión de otras causas de hiperlipemias. El análisis familiar muestra una transmisión autosómica dominante de la hiperlipemia, que se expresa totalmente al final de la segunda década de la vida o al empezar la tercera. Sin embargo, es frecuente que observemos alteraciones en el perfil lipídico en niños y adolescentes de una familia afecta.

En una misma familia pueden existir sujetos con colesterol y/o triglicéridos elevados y la expresión de la hiperlipemia es cambiante, tanto en el propio individuo a lo largo del tiempo, como dentro del grupo familiar.

En la HFC es muy raro encontrar xantomas tendinosos, sin embargo, no es infrecuente la presencia de arco corneal prematuro. Aunque no existe una definición de consenso, la mayor parte de estudios consideran que un paciente presenta una HFC si reúne los criterios clínicos que se muestran en la Tabla 2.

Es frecuente en la HFC la presencia de otras alteraciones metabólicas en el propio individuo o en los familiares. Hasta un 20-30 % tienen diabetes, hipertensión arterial y obesidad de predominio central con resistencia a la insulina. También es frecuente la infiltración grasa del hígado.

Tabla 2. Criterios diagnósticos de Hiperlipemia Familiar Combinada.

FAMILIA AFECTA:

- 1.- Dos o más miembros de primer grado afectados de hiperlipemia mixta, o de combinaciones de fenotipos, entre hipercolesterolemia pura (II a), hiperlipemia mixta (II b) o hipertrigliceridemia (IV).

Exclusión:

- a) Presencia de xantomas tendinosos en la familia.
- b) Concentraciones de colesterol total (CT) > 300 mg/dl en dos o más familiares de primer grado con fenotipo II a.

DIAGNÓSTICO DE MIEMBRO AFECTO:

- 1.- En adultos, CT por encima de 240 mg/dl (o c-LDL>160 mg/dl) y/o triglicéridos (Tg) por encima de 200 mg/dl. En menores de 20 años, CT>200 mg/dl (o c-LDL>130 mg/dl) y/o TG>120 mg/dl
- 2.- Descartar causas secundarias

Exclusión:

- a) Índice de masa corporal (IMC) >35 kg/m²
- b) HbA1C>10% (en sujetos con hiperlipemia mixta o hipertrigliceridemia)
- c) Hipotiroidismo no controlado
- d) Consumo de alcohol>40g/día

Fuente: Red Temática en Investigación ISCIII de Hiperlipemias Genéticas en España.

HIPERCOLESTEROLEMIA POLIGÉNICA (HP)

Es la forma más común de hipercolesterolemia primaria y es la consecuencia de la interacción de numerosos genes con factores ambientales, especialmente una alimentación inadecuada.

La coincidencia en una misma persona de varios genes que tienden a inducir elevaciones moderadas del colesterol plasmático daría lugar a una Hipercolesterolemia Poligénica. La gran mayoría de personas con aumento de colesterol tendrán una Hipercolesterolemia Poligénica. Su frecuencia es de aproximadamente un 4% de la población adulta. A diferencia de la Hipercolesterolemia Familiar y de la Hiperlipemia Familiar Combinada, la historia familiar de hipercolesterolemia y de enfermedad coronaria prematura, es mucho menos frecuente.

Generalmente, en los familiares de las personas afectadas la media de las concentraciones de colesterol están más elevadas que en la población normal. Las personas jóvenes con Hipercolesterolemia Poligénica pueden tener las concentraciones de colesterol normales o ligeramente elevadas y la alteración se suele manifestar por encima de los 20 años.

¿Cómo se diagnostica la Hipercolesterolemia Poligénica (HP)?

El diagnóstico debe sospecharse en cualquier persona con cifras de colesterol de 260 a 320 mg/dl y con concentraciones de triglicéridos normales. Se puede asociar con hipertensión, obesidad y/o diabetes.

5.- BIBLIOGRAFÍA

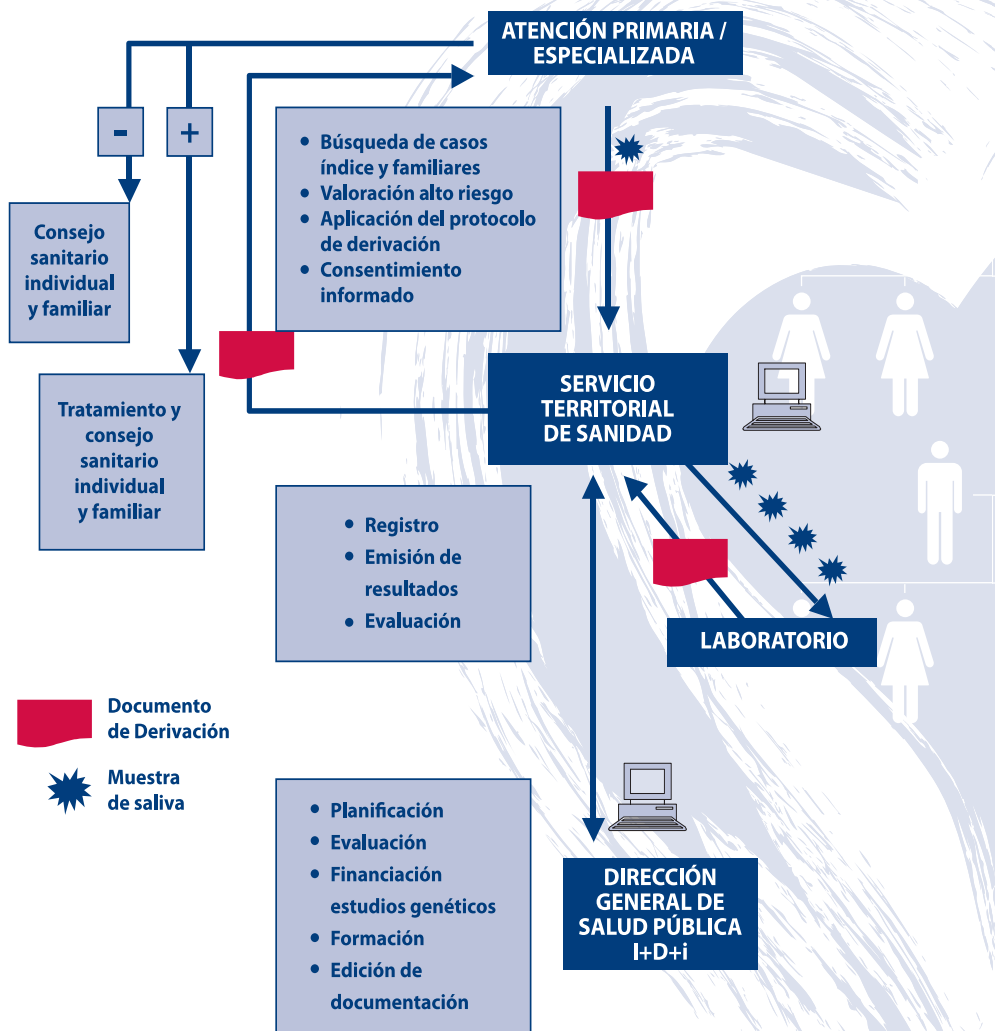
1. Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS. Familial hypercholesterolemia. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. Editores. New York, NY: McGraw-Hill; 2001; 2863-913.
2. Scientific Steering Committee (SSC) in Behalf of the Simon Broome Register Group. Mortality in treated heterozygous familial hypercholesterolaemia: implications for clinical management. Atherosclerosis 1999; 142: 105-112.
3. Sijbrands EJG, Westendorp RGJ, Defesche JC, de Meier PHEM, Smelt AHM, Kastelein JPJ. Mortality over two centuries in large pedigree with familial hypercholesterolaemia: family tree mortality study. BMJ 2001; 322: 1019-1022.
4. Jansen ACM, van Wissen S, Defesche, JC, Kastelein JJP. Phenotypic variability in familia hypercholesterolemia: an update. Curr Opin Lipidol 2002; 13:165-171.
5. Alonso R, Castillo S, Civeira F, et al. Heterozygous familial hypercholesterolemia in Spain. Description of 819 non related cases. Med Clin (Barc). 2002; 13; (118):487-92.
6. Marks D, Thorogood M, Neil AW, Humphries SE. Diagnosis, natural history, and treatment of familial hypercholesterolaemia. Atherosclerosis 2003; 168: 1-14.
7. International Panel on Management of Familial Hypercholesterolemia. Guidelines for the diagnosis and management of heterozygous familial hypercholesterolemia. Atherosclerosis 2004; 173: 55-68.
8. Tejedor D, Castillo S, Mozas P, et al. Reliable Low-Density DNA Array Based on Allele-Specific Probes for Detection of 118 Mutations Causing Familial Hypercholesterolemia Clin Chem. 2005; 51:1137-44
9. Alonso R, Mata N, Castillo S, Fuentes F, Saenz P, Muñiz O, et al. Cardiovascular disease in familial hypercholesterolaemia: Influence of low-density lipoprotein receptor mutation type and classic risk factors. Atherosclerosis 2008; 200:315-21.
10. Rodenburg J, Vissers M, Wiegman A, et al. Statin Treatment in children with familial hypercholesterolemia: The younger, the better. Circulation 2007; 116:664-8.
11. Gaddi A, Cicero A, Odoio F, Poli A, Paoletti R. Practical guidelines for familial combined hyperlipidemia diagnosis: an up-date. Vasc Health Risk Manag. 2007; 3:877-86.
12. Veerkamp M, de Graaf J, Hendriks J, Demacker P, Stalenhoef A. Nomogram to diagnose Familial Combined Hyperlipidemia on the basis of results of a 5-year follow-up study. Circulation 2004; 109:2980-5.

ANEXOS

6.- ANEXOS



ANEXO 1.- ALGORITMO DEL PROCESO DEL ESTUDIO GENÉTICO



ANEXO 2.- CONSENTIMIENTO INFORMADO

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL DIAGNÓSTICO GENÉTICO DE LA HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR HETEROCIGOTA

¿Qué es la Hipercolesterolemia Familiar?

Es una enfermedad que se transmite de padres a hijos, que está presente desde el nacimiento y que cursa con un aumento del colesterol en la sangre. Se estima que 1 de cada 400-500 personas en la población general padece Hipercolesterolemia Familiar. La importancia de su diagnóstico precoz se debe a la alta probabilidad de padecer un infarto de miocardio u otra enfermedad cardiovascular en edades tempranas de la vida. Más de la mitad de las personas con Hipercolesterolemia Familiar pueden presentar un episodio cardiovascular (infarto de miocardio) antes de los 60 años de edad si no reciben tratamiento adecuado.

¿Cuál es la causa de la Hipercolesterolemia Familiar y cómo se hereda?

Está causada por un defecto en el gen que regula el colesterol, que se encuentra en el cromosoma 19, produciendo una elevación del colesterol (colesterol LDL) aumentando el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares a edades tempranas.

Se habla de Hipercolesterolemia Familiar Heterocigota, cuando se hereda el gen anormal de uno de los padres y de Hipercolesterolemia Familiar Homocigota, cuando se heredan los genes anormales de ambos padres.

En ambos casos, el aumento del colesterol en la sangre, favorece su depósito en las arterias y de esta forma, aumenta la probabilidad de presentar una enfermedad cardiovascular precoz (infarto de miocardio,...). El depósito de colesterol es mucho mayor y por tanto más grave en la forma homocigota que en la heterocigota, y la enfermedad cardiovascular puede presentarse en los primeros años de vida. Tanto los hijos como las hijas de las personas con Hipercolesterolemia Familiar tienen el 50% de probabilidades de recibir el gen anormal.

¿Cómo se sabe si se tiene una Hipercolesterolemia Familiar?

Debe sospecharse en cualquier persona que tenga niveles muy elevados de colesterol

(300 – 500 mg/dl), con triglicéridos generalmente normales (inferiores a 200 mg/dl). Además son importantes los antecedentes de colesterol elevado en familiares de primer grado (padre, madre, hermanos, hermanas, hijos e hijas), especialmente en niños, así como de cardiopatía isquémica (infarto de miocardio, angina etc.) en edades tempranas.

En general, uno de los padres, y la mitad de los familiares de primer grado tendrán la enfermedad. Por lo tanto, es muy importante que todos los familiares de una persona con Hipercolesterolemia Familiar se realicen un análisis de colesterol y conozcan sus cifras.

La valoración médica y de laboratorio es muy valiosa para identificar a los individuos con elevada sospecha de tener una Hipercolesterolemia Familiar, pero tiene una serie de limitaciones y por tanto debe confirmarse mediante el estudio genético como recomiendan las guías internacionales.

Actualmente, se dispone de métodos adecuados para realizar el diagnóstico genético de las numerosas mutaciones causantes de la Hipercolesterolemia Familiar a través de sangre o saliva. En Castilla y León el diagnóstico genético se realizará a través de la saliva, que se recogerá para su posterior análisis en el laboratorio.

¿Cómo se trata la Hipercolesterolemia Familiar?

Una vez conocida la enfermedad es muy importante seguir las recomendaciones acerca del estilo de vida y tratamiento farmacológico que los profesionales sanitarios propongan.

Es parte esencial del tratamiento adoptar unos hábitos de vida saludables: hacer una dieta sana y equilibrada, realizar ejercicio físico de forma rutinaria y no fumar.

Muchos pacientes además de lo anterior, necesitarán tomar fármacos toda su vida, bajo prescripción y supervisión médica.

¿Ventajas de someterse al diagnóstico genético?

El diagnóstico genético permite conocer la enfermedad antes de que aparezcan síntomas y por tanto, con el tratamiento adecuado y un estilo de vida saludable, se puede prevenir la enfermedad cardiovascular prematura, especialmente si se hace antes de los siete años de edad.

DATOS DEL MÉDICO Y CENTRO SANITARIO

Nombre y Apellidos.....
 NIF.....CENTRO SANITARIO.....
 Servicio.....Área de Salud.....

DATOS DEL PACIENTE/ O REPRESENTANTE LEGAL, FAMILIAR

Nombre y Apellidos..... NIF.....

DECLARACIÓN

He recibido información de forma verbal y escrita sobre la hipercolesterolemia familiar y sobre como se lleva a cabo el diagnóstico genético.

De acuerdo a esta información he entendido que:

1. Se me va a recoger una muestra de saliva para confirmar el diagnóstico genético de Hipercolesterolemia Familiar.
2. El hecho de no encontrar mutaciones en los genes estudiados no excluye que pueda ser susceptible de padecer la enfermedad.
3. Se me informará de los resultados del estudio y/o a las personas que yo autorice.
4. Los resultados pueden demorarse unos 3 meses.
5. Conocido el resultado, se me informará sobre el riesgo existente y sobre las alternativas de prevención disponibles en la actualidad.
6. Se guardará la confidencialidad de los resultados siguiendo la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de Diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, pudiendo utilizarse dichos resultados, de forma anónima para estudios epidemiológicos de la Consejería de Sanidad o en colaboración con otras instituciones o entidades.
7. Si es mi decisión, puedo ejercer el derecho a revocar el consentimiento y/o decidir no saber el resultado, así como solicitar que se destruya la muestra extraída, de acuerdo con lo previsto en la normativa aplicable, Ley 41/ 2002, de 14 de noviembre y Ley 8/2003, de 8 de abril.

Leído el documento, CONSIENTO que se me recoja una muestra de saliva para realizar el diagnóstico genético de los genes implicados en la Hipercolesterolemia Familiar.

He recibido una copia del documento.

Lugar y fecha

Firma de la persona que presta el consentimiento

Firma del médico

ANEXO 3.- DOCUMENTO DE DERIVACIÓN



Junta de
Castilla y León
Consejería de Sanidad



Sacyl

ETIQUETA
IDENTIFICATIVA

Fecha de petición

DATOS DEL PACIENTE (obligatorios)

Nombre: Primer Apellido: Segundo Apellido:

NIF: Fecha de Nacimiento (dd/mm/aa) Mujer ☐ Varón ☐

TST:

DATOS DEL MÉDICO Y CENTRO (obligatorios)

MÉDICO SOLICITANTE (nombre y apellidos) NIF:

CENTRO DE SALUD/ HOSPITAL ÁREA DE SALUD

BÚSQUEDA DE CASO ÍNDICE

CRITERIOS DE DIAGNÓSTICO (OMS MedPed)

(Cumplimentar sólo para búsqueda de casos índice en mayores de 18 años).

Historia familiar

- I.- Familiar de primer grado con enfermedad coronaria y/o vascular precoz
- II.- Familiar de primer grado con cLDL > 210mg/dl
- III.- Familiar de primer grado con Xantomas y/o Arco Corneal
- IV.- Familiar menor de 18 años con cLDL ≥ 150 mg/dl

Historia Personal

- I.- Antecedentes de enfermedad coronaria precoz
- II.- Antecedentes de enfermedad vascular periférica o cerebral precoz
(Precoz: ≤ de 55 años en varones y ≤ de 60 años en mujeres)

Examen Físico

- I.- Xantomas tendinosos
- II.- Arco Corneal precoz (antes de los 45 años)

Análisis en ayunas, con triglicéridos < 200 mg/dl (*)

- I.- cLDL ≥ 330 mg/dl
- II.- cLDL 250 - 329 mg/dl
- III.- cLDL 190 - 249 mg/dl
- IV.- cLDL 155 - 189 mg/dl

Puntuación
en caso afirmativo

SI	NO	1
SI	NO	2

SI	NO	2
SI	NO	1

SI	NO	6
SI	NO	4

SI	NO	8
SI	NO	6
SI	NO	3
SI	NO	1

TOTAL PUNTOS:

(*) La concentración del colesterol LDL para el cálculo de la puntuación es SIN TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

SE PUEDE SOLICITAR EL ESTUDIO GENÉTICO A PARTIR DE UNA PUNTUACIÓN IGUAL O MAYOR A 6

ESTUDIO DE FAMILIAR DE PRIMER GRADO

PADRE: MADRE: HERMANO: HERMANA: HIJO: HIJA:

COLESTEROL TOTAL: mg/dl cLDL: mg/dl

SI EL CASO ÍNDICE ESTÁ CONFIRMADO POR TEST GENÉTICO:

CÓDIGO MUESTRA CASO ÍNDICE: CÓDIGO DE MUTACIÓN CASO ÍNDICE:

INSTRUCCIONES:

Antes de proceder a la recogida de una muestra, deberá haber hablado con el paciente sobre esta posibilidad, facilitando toda la información y aclarando cuantas dudas le pueda plantear.

- No enviar muestras si no se ha realizado por escrito el Consentimiento Informado.
- No enviar solicitudes de "casos índices" sin la valoración de criterios de diagnóstico (OMS MedPed).

INSTRUCCIONES PARA LA RECOGIDA Y ENVÍO DE LA MUESTRA DE SALIVA:

Indicar al paciente como realizar la recogida de la muestra según la ficha del recipiente.

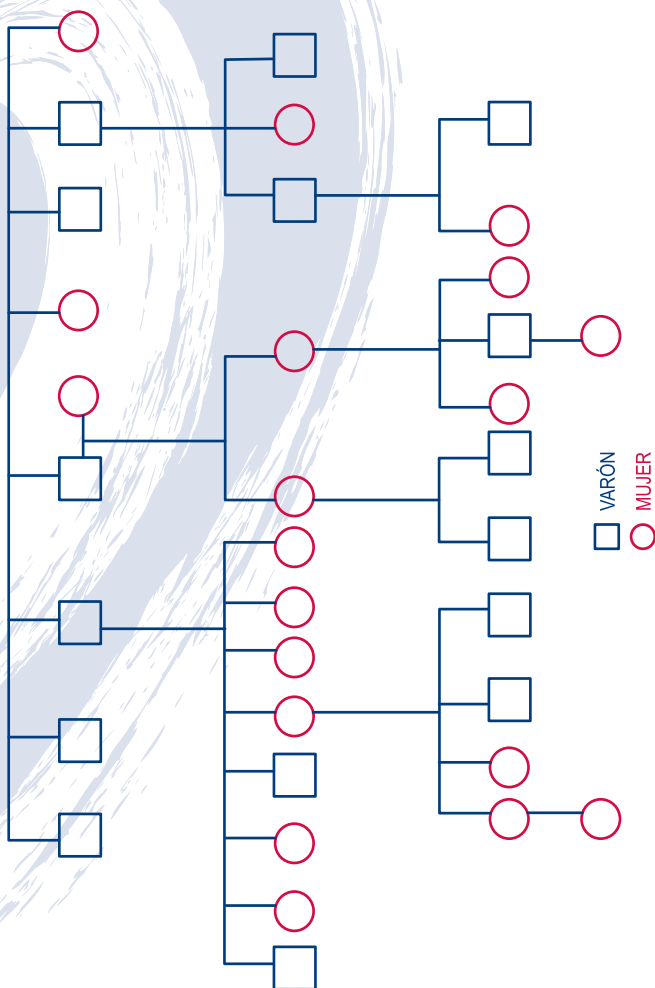
PEGAR UNA ETIQUETA IDENTIFICATIVA EN EL CONTENEDOR DE SALIVA, Y LAS TRES RESTANTES EN LAS TRES HOJAS DEL DOCUMENTO DE DERIVACIÓN.

Enviar las muestras al Servicio Territorial de Sanidad (Sección de Promoción y Protección de la Salud).

En caso de duda contactar con la Sección de Promoción y Protección de la Salud del Servicio Territorial de Sanidad.

ANEXO 4.- ÁRBOL GENEALÓGICO

ÁRBOL GENEALÓGICO A REALIZAR ANTE LA SOSPECHA DE UN CASO DE HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR (H.F.)



prevención del riesgo cardiovascular:
detección precoz de
hipercolesterolemia familiar
información técnica para
profesionales

