

Criterios predictores en el diagnóstico de la hipercolesterolemia familiar

Predictive criteria in the diagnosis of familial hypercholesterolemia

Alfredo Herrera González^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-9370-2818>

Yudith Peña Garcel¹ <https://orcid.org/0000-0002-7096-4708>

Josanne Soto Matos¹ <https://orcid.org/0000-0002-0606-3737>

Isabel Mora Díaz¹ <https://orcid.org/0000-0002-8974-8087>

¹Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”, La Habana, Cuba.

* Autor para correspondencia: aherreraglez1@gmail.com

RESUMEN

Introducción: La hipercolesterolemia familiar es una enfermedad con alta prevalencia, no tratada acorta la esperanza de vida, por lo que el diagnóstico a edades tempranas resulta fundamental. Las pruebas genéticas constituyen el *gold standard* para el diagnóstico de hipercolesterolemia familiar, sin embargo, la no disponibilidad del test genético no debe constituir un impedimento para la adecuada conducta en estos casos.

Objetivo: Identificar criterios clínicos predictores en el diagnóstico por pesquisa de la hipercolesterolemia familiar.

Métodos: Se realizó un estudio descriptivo prospectivo a partir de una muestra de 393 pacientes (casos índices) de HF en el Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras” durante el período 2008-2018.

Resultados: En la pesquisa familiar fueron identificados 177 (15,66 %) nuevos casos de hipercolesterolemia familiar, de ellos se clasifican como casos positivos 35 (19,77 %), casos probables 58 (32,77 %) y casos posibles 84 (47,46 %). Las categorías del estrato *Make early diagnosis to prevent early death* MEDPED y la edad del caso índice resultaron ser las variables clínicas de interés con mayor probabilidad para identificar nuevos casos de hipercolesterolemia familiar.

Conclusiones: los criterios clínicos estandarizados de la escala *make early diagnosis to prevent early death P* y la edad del caso índice resultaron ser indicadores predictivos de gran valor para identificar y estratificar casos con variantes fenotípicas de hipercolesterolemia familiar.

Palabras clave: dislipidemia; hipercolesterolemia familiar; variables lipídicas; enfermedad cardiovascular; diagnóstico en cascada.

ABSTRACT

Introduction: Familial hypercholesterolemia is a disease with high prevalence; it shortens life expectancy if it is not treated, so early diagnosis is essential. Genetic tests are the gold standard for the diagnosis of familial hypercholesterolemia, however, the unavailability of the genetic test should not be an obstacle to proper conduct in these cases.

Objective: To identify predictive clinical criteria in the diagnosis by screening of familial hypercholesterolemia.

Methods: A prospective descriptive study was carried out from a sample of 393 patients (index cases) of FH at Hermanos Ameijeiras Surgical Clinical Hospital from 2008 to 2018.

Results: In the family investigation, 177 (15.66%) new cases of familial hypercholesterolemia were identified, 35 of them (19.77%) are classified as positive cases, 58 (32.77%) as probable cases and 84 as possible cases (47.46%). The stratum categories of Make Early Diagnosis to Prevent Early Death (MEDPED) and the age of the index case turned out to be the clinical variables of interest with the greatest probability to identify new cases of familial hypercholesterolemia.

Conclusions: The standardized clinical criteria of the make early diagnosis to prevent early death P scale and the age of the index case turned out to be highly valuable predictive indicators to identify and stratify cases with phenotypic variants of familial hypercholesterolemia.

Keywords: dyslipidemia; familial hypercholesterolemia; lipid variables; cardiovascular disease; cascade diagnosis.

Recibido: 25/10/2021

Aceptado: 28/10/2021

Introducción

La hipercolesterolemia familiar (HF) es un trastorno genético del metabolismo lipídico de transmisión autosómica dominante, caracterizado por la presencia de altas concentraciones plasmáticas de colesterol vehiculizado en lipoproteínas de baja densidad (cLDL), arcos corneales, xantomas tendinosos por lo general en el tendón de Aquiles y una alta incidencia de enfermedad cardiovascular precoz, a nivel coronario, se requiere para su diagnóstico la exclusión de las principales causas secundarias de dislipoproteinemias y en muchas ocasiones demostrar un componente familiar. Se produce por mutaciones genéticas disimiles que alteran el metabolismo normal de las cLDL.^(1,2,3,4,5)

La HF no tratada acorta la esperanza de vida en una media de 25 años con respecto a la población general, por lo que la identificación de estos pacientes a edades tempranas y su tratamiento adecuado con modificaciones de los estilos de vida y fármacos hipolipemiantes con un enfoque de medicina personalizada, resultan fundamental.^(6,7)

La incidencia y prevalencia de la HF es muy elevada en la población mundial, se estima que existan entre 14-34 mil millones de personas afectadas con una prevalencia de una entre 200-500 personas. Se considera que del total de pacientes que padecen de HF, menos del (10 %) están diagnosticados y menos del (5 %) son tratados con fármacos que disminuyen las concentraciones de cLDL. La HF es un problema de salud global debido a la alta incidencia de enfermedad cardiovascular precoz, aproximadamente el (85 %) de los hombres y el (50 %) de las mujeres sufrirán un evento coronario antes de los 65 años si no son tratados.^(8,9,10)

La ausencia de un diagnóstico crea una barrera para una prevención eficaz de la enfermedad coronaria prematura, además de afectar la calidad de vida, también se afecta la contribución económica y social de las personas y familias en general. Los países que han desarrollado programas encaminados a la detección precoz y el manejo de la HF, han logrado tener claridad del problema real existente en sus poblaciones. Sin embargo, en Cuba, no se han realizado estudios poblacionales para determinar la prevalencia de HF.

El diagnóstico de la hipercolesterolemia familiar se basa en criterios clínicos, bioquímicos y genéticos, y aunque el diagnóstico genético es inequívoco no siempre es posible identificar la mutación causal en el gen del receptor de cLDL por diversos motivos, entre ellos: que los estudios de genética molecular no están accesible en muchas regiones del mundo no desarrollado; en los países desarrollados tienen costes elevados y en muchos de ellos los sistemas de seguro no cubren el total de estos estudios.

Diferentes grupos de trabajo^(11,12,13) han creado herramientas para diagnosticar HF, para ello utilizan variables que les permiten dar un puntaje global de cada enfermo, de ellas la escala MEDPED⁽¹⁴⁾ (*Make early diagnosis to prevent early death*), ha sido certificada y su uso recomendada por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Un análisis de los diferentes criterios aportados por estos grupos y apoyados en estudios⁽¹⁵⁾ que correlacionan la clínica con los resultados genéticos de HF, demostró que se puede, con el uso del MEDPED realizar una modificación y excluir el criterio genético que por sí solo le otorga la máxima puntuación para clasificar al individuo como positivo a HF, ya que al tener en esta escala una gama de variables clínicas, permitiría una mayor utilidad de la misma en las regiones en vías de desarrollo para estratificar a los pacientes.

La HF constituye un importante problema de salud a nivel mundial, debido a su elevada prevalencia y según las estimaciones de su frecuencia representan un factor importante en el incremento de la morbilidad y mortalidad por enfermedades cardiovasculares, las cuales constituyen la primera causa de muerte prematura en Cuba.⁽¹⁶⁾

Si bien existen pistas diagnósticas que permiten la sospecha de dislipidemias genéticas, en Cuba, en la práctica médica diaria no se utilizan criterios que permiten estratificar el grado de probabilidad de padecer la HF y no existen las condiciones para la realización de los estudios moleculares que son las pruebas de referencia para el diagnóstico de HF.

La presente investigación tiene como objetivo identificar criterios clínicos predictores para estratificar a los enfermos con HF y hacer diagnóstico en cascada sin necesidad de test genético.

Métodos

Se realizó una investigación con un diseño descriptivo prospectivo a partir de 393 pacientes (casos índices) atendidos en la consulta de dislipoproteinemias primarias del servicio de medicina interna del Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras” durante el período de 2008 a 2018.

El universo de estudio lo conformaron pacientes con hipercolesterolemia familiar, colesterol total mayor de 5,2 mmol/L, elevación de los niveles de cLDL por encima de 4,0 mmol/L, niveles de triglicéridos menor de 2,3 mmol/L, y que obtuvieron un valor ≥ 3 puntos en la

escala de Criterios del Programa Internacional de la Organización Mundial de la Salud (MEDPED). Se excluyeron los pacientes con índice de masa corporal mayor de 30, consumo habitual de alcohol o prescripción de medicamentos que causen elevación del nivel de cualquiera de las lipoproteínas, pacientes con diagnóstico de enfermedades que causen dislipidemia secundaria; embarazadas y pacientes con dislipidemias mixtas.

Se estudiaron las variables: edad; sexo; diagnóstico clínico de HF según los criterios clínicos estandarizados de la escala MEDPED (caso positivo 8 puntos, caso probable 6-7 puntos, caso posible 3-5 puntos, caso improbable 0-2); las variables lipídicas colesterol total y cLDL medidas en mmol/L; la presencia de aterosclerosis subclínica se consideró si: presencia de placa de ateroma y /o grosor de la íntima media (GIM) >1,0 mm; el diagnóstico de nuevos casos en la cascada se consideró en identifica y no identifica cuando a partir del caso índice (CI) fue posible detectar nuevos casos en la pesquisa familiar.

De la historia individual, examen físico y lipídico de cada paciente se obtuvo la información necesaria para responder a cada acápite de la escala MEDPED para diagnóstico de hipercolesterolemia familiar que incluye: historia familiar, antecedentes personales, examen físico, estudios bioquímicos (niveles de cLDL), excepto el puntaje del test genético (Anexo 1).

El cribado en cascada fue realizado mediante un contacto directo del profesional sanitario con los familiares. A los casos ya diagnosticados (casos índices), se les solicitó que informaran a sus familiares de primer grado (padre, madre, hermanos e hijos) el interés de ser evaluados en la consulta del protocolo y una vez que están en la primera consulta por acto voluntario, se les solicitó su consentimiento para proceder a realizar la historia clínica y los análisis médicos correspondientes.

Las determinaciones de lípidos se realizaron en sangre venosa tras al menos 12 horas de ayuno. Los valores de referencia considerados fueron: colesterol total (3,3- 5,2 mmol/L), cHDL (0,9-2,2 mmol/L), cLDL (0-3,4 mmol/L), triglicéridos (0,5-2,3 mmol/L). Además se obtuvo la información de los estudios ecográficos de carótidas considerándose dos elementos: grosor de la íntima media (>1,0 mm) y placas de ateromas.

El análisis estadístico fue realizado con el paquete estadístico *Statistical Package Social Science* (Spss) versión 20. Se utilizaron medidas de resumen para variables cualitativas (números absolutos y porcentajes) y en variables cuantitativas media (desviación estándar). Para la asociación entre variables categóricas se utilizó la prueba Chi-cuadrado (χ^2) y para el análisis de medias la prueba *T-student* para dos muestras. En todas las pruebas de hipótesis se fijó un nivel de significación de 0,05. Se utilizaron 2 métodos estadísticos, a manera de confirmar las ventajas de los criterios clínicos evaluados. Primero se empleó un modelo de árbol de clasificación, se utilizó la técnica de algoritmos *Chi-square automatic interaction detector* (CHAID) dada la naturaleza de la variable a segmentar. En el segundo análisis, se realizó un análisis multivariado mediante un modelo de regresión logística binaria donde se estimó la probabilidad con sus respectivos intervalos de confianza al 95 %. En ambos análisis estadísticos se consideró la variable dependiente de identificar nuevos casos de HF y como variables independientes se incluyeron: la edad del caso índice, los niveles de colesterol total, la presencia de aterosclerosis subclínica y el diagnóstico clínico por estratos

de HF por su importancia clínica. En todas las pruebas de hipótesis se utilizó un nivel de significación de 0,05.

Resultados

A partir de los 393 casos índices que conforman la muestra de estudio, se realizó un diagnóstico en cascada donde fueron encuestados 1130 familiares, con una media aproximada de 3 familiares por CI, de ellos, 812 (71,8 %) familiares derivan de un caso índice *posible*, 130 (11,5 %) de un caso índice *probable* y 188 (16,6 %) de un caso índice *positivo*. Como resultado de la pesquisa, fueron identificados 177 nuevos casos de HF que representan el 15,66 % del total de familiares encuestados. Respecto a la frecuencia de HF en los familiares según estratos del MEDPED del CI, fueron identificados con hipercolesterolemia familiar 97 (12 %) familiares que derivan de un CI *posible*, a partir de un caso índice *probable* se diagnosticaron 29 (22,3 %) nuevos casos y derivados de un CI *positivo* se diagnosticaron 51 familiares afectados de HF para un 27,1 %. (Tabla 1).

Tabla 1-Diagnóstico en familiares según estrato de los casos índices

Diagnóstico en cascada	Estratos MEDPED del CI						Total	
	Posible		Probable		Positivo		No.	%
	No.	%	No.	%	No.	%		
Casos diagnosticados	97	12,0	29	22,3	51	27,1	177	15,6
Casos negativos	715	88,0	101	77,6	137	72,8	953	84,4
Total	812	71,8	130	11,5	188	16,6	1 130	100,0

De los 177 nuevos casos de familiares afectados de HF se clasifican como casos *positivos* 35 (19,77 %), casos *probables* 58 (32,77 %) y casos *posibles* 84 (47,46 %). (fig.1).

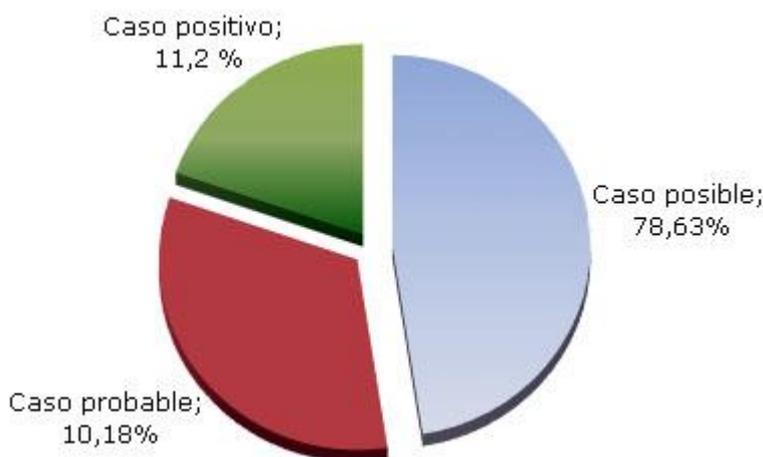


Fig.1- Familiares con diagnóstico de HF según estrato MEDPED.

La relación entre las variables clínicas de interés y la probabilidad de identificar nuevos casos de HF resultó significativa para el diagnóstico clínico por estratos del MEDPED, la edad del CI y los niveles de colesterol total. (tabla 2). Estas variables fueron evaluadas como

posibles predictores de nuevos casos de hipercolesterolemia familiar, se utilizó dos métodos estadísticos.

Tabla 2- Variables clínicas y diagnóstico en cascada de nuevos casos

Variables clínicas	Diagnóstico de nuevos casos				p
	No identifica (n=243)		Identifica (n=150)		
Estrato MEDPED					0,000*
<i>Posible</i>	225	92,6 %	84	56 %	
<i>Probable</i>	13	5,3 %	27	18 %	
<i>Positivo</i>	5	2,1 %	39	26 %	
Aterosclerosis subclínica					0,000*
<i>No</i>	137	56,4 %	53	35,3 %	
<i>Si</i>	106	43,6 %	97	64,7 %	
Edad del CI (años) (Media±SD)	57,22±9,11		49,93±12,63		0,000**
Colesterol total (mmol/L) (Media±SD)	7,22±1,10		8,16±1,19		0,000**

*Prueba Chi-cuadrado **Prueba T-student para dos medias

Mediante el análisis de árboles de clasificación como muestra la figura 2, los familiares identificados con HF se derivan de 150 (38,2 %) casos índices estudiados (nodo 0). El diagnóstico clínico según estrato MEDPED y la edad del caso índice fueron los criterios clínicos principales para identificar nuevos casos de HF. El estrato MEDPED al que clasifica el CI estudiado, resultó ser la mejor variable clínica de interés para identificar nuevos casos y las categorías *positivos* y *probables* ofrecen la mejor probabilidad; a partir de un caso índice *positivo* la probabilidad es de (88,6 %), para un CI con categoría *probable* es de (67,5 %). Para los casos índices con categoría *posible* el modelo incluye la edad del caso índice como mejor predictor: la probabilidad de identificar nuevos casos es mayor cuando el CI es menor de 50 años (53,8 %), para edades mayores de 54 años la probabilidad de detectar un nuevo caso es aproximadamente de un (20 %).

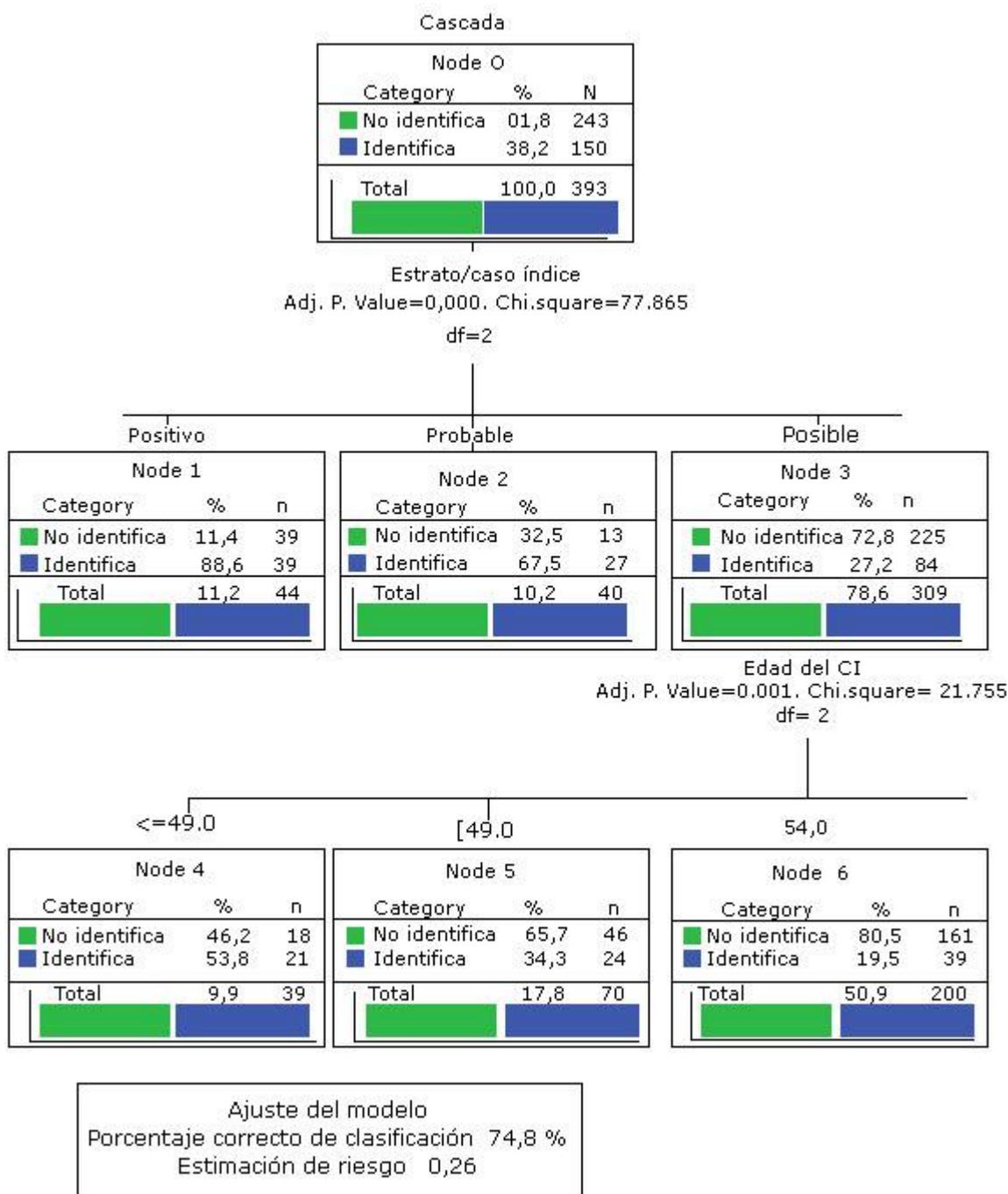


Fig. 2 - Árbol de clasificación para estimar probabilidad de identificar nuevos casos de HF según variables clínicas.

En un segundo paso, los resultados del análisis multivariado muestran una relación significativa de la categoría *positivo* y *probable* del estrato MEDPED y la edad del CI con la probabilidad de identificar nuevos casos de HF. La categoría *positivo* mostró mayor probabilidad de identificar familiares afectados (OR=13,67, IC95 %=5,02-37,35), para la edad del CI la relación es inversa y la probabilidad es menor (OR=0,96, IC95 %=0,94-0,98), cuanto más joven es el CI mayor es la probabilidad de identificar nuevos casos afectados de HF (Tabla 3).

Tabla 3 - Resultados de la regresión logística para estimar posibles predictores clínicos de nuevos casos de HF

Variables	B	(p)	OR	IC 95 %	
				Mínimo	Máximo
Aterosclerosis subclínica	0,239	0,330	1,27	0,78	2,056
Estrato CI (positivo)	2,615	0,000	13,67	5,02	27,35
Estrato CI (probable)	1,355	0,000	3,87	1,84	8,16
Colesterol total	0,000	0,912	1,00	0,99	1,00
Edad del CI	- 0,038	0,001	0,96	0,94	0,98
Constante	0,952	0,360	2,59		

Discusión

A diferencia de lo que ocurre con otros tipos de hipercolesterolemias motivadas por conductas no saludables y factores modificables, la HF es el trastorno genético más frecuente, que conlleva a un incremento considerable del cLDL en sangre y representa un importante problema de salud por la elevada carga de morbilidad y mortalidad cardiovascular que tiene asociada. Se publica que la verdadera prevalencia de la HF está subestimada a nivel poblacional, se tiene en cuenta la dificultad de obtener datos fiables sobre el total de población afectada así como la heterogeneidad para clasificarla.^(10, 15)

La OMS considera la hipercolesterolemia como uno de los mayores factores de riesgo para desarrollar enfermedad cardiovascular y se estima que acelera la enfermedad aterosclerótica coronaria de una a cuatro décadas. Se estima que alrededor de un (5 %) de los ataques cardíacos por debajo de los 60 años y un (20 %) en los menores de 45 años son debidos a la HF. En España, el (55 %) de los varones y el (24 %) de las mujeres con HF de 50 a 59 años han sufrido manifestaciones de enfermedad cardiovascular, (EC) como infarto de miocardio y angina de pecho.^(8, 10)

En un trabajo anterior, el análisis multivariado objetivó una asociación positiva entre las concentraciones del cLDL elevadas y la existencia de placa de ateroma, que indica la relación de este parámetro lipídico con las fases más avanzadas de aterosclerosis subclínica, la frecuencia de la existencia de placa de ateroma en la población estudiada fue de (26,9 %) y en relación con las variables lipídicas, el promedio de los valores de la cLDL es superior en los pacientes con placa de ateroma ($4,34 \pm 1,75$ vs $3,95 \pm 1,54$)⁽¹⁷⁾

La detección temprana es la clave del éxito para la prevención de enfermedades cardiovasculares entre individuos afectados por HF. Desde el punto de vista clínico, muchos pacientes sufren eventos cardiovasculares sin tener conocimiento de padecer una alteración genética en el metabolismo lipídico y de que otros miembros de la familia también se encuentran en riesgo. De ahí la importancia de tomar conciencia y tener una visión de la prevención para tomar medidas, ya sea de forma individual ante un enfermo al que se le sospecha la HF y/o al nivel macrosocial.⁽¹⁸⁾

Internacionalmente se ha adoptado un grupo de criterios para el diagnóstico de la HF, tres grupos diferentes han desarrollado herramientas diagnósticas para la hipercolesterolemia familiar: el *Simon Broome Register Group* (SBR) del Reino Unido,⁽¹²⁾ el *Make Early*

Diagnosis to Prevent Early Death (MEDPED) de EE.UU.⁽¹³⁾ y el *Dutch Lipid Clinic Network* (DLCN) de Holanda.⁽¹⁹⁾

Los criterios holandeses coinciden con los del programa MEDPED recomendados por la OMS, que pretende identificar y tratar a aquellas personas con altos niveles de colesterol y que tiene como prioridad aproximarse al diagnóstico de HF con cierta sensibilidad y especificidad; basados en estos criterios con una puntuación igual o superior a 8, se considera un diagnóstico *positivo* de HF, *probable* de 6-7; *posible* de 3-5.^(10,15) En esta investigación se ha realizado el diagnóstico según los criterios del MEDPED, donde se encontró un predominio de casos índices *posibles*, y en menor cuantía *casos positivos* y *probables*.

La literatura reporta resultados similares a los de esta serie. En una investigación publicada por *Romero Viamonte* y otros,⁽²⁰⁾ a partir de un universo de 465 pacientes, el (6,7 %) correspondió a casos con criterios de diagnóstico *positivo* de hipercolesterolemia familiar; (62,2 %) tuvieron un diagnóstico *probable* y un (31,1 %) fueron casos *posibles*. *Begoña Gallardo*⁽²¹⁾ en su estudio aplicó la puntuación de los criterios holandeses para identificar HF y reportó que un (15,8 %) de los pacientes obtuvieron 8 puntos o más para un diagnóstico *positivo*, un (21,1 %) obtuvieron un diagnóstico de *probable* y un (63,2 %) obtuvo entre 3 y 5 puntos y un diagnóstico de *posible* HF.

Se recomienda establecer la detección desde la infancia en edades entre 9 y 11 años de edad y en la edad adulta: en hombres mayores de 40 años y mujeres con edad superior a 50, como es habitual en países como España, por cascada diagnóstica a punto de partida de un caso índice o de modo oportunista.^(7, 10, 22)

Para maximizar la detección de adultos con HF no diagnosticados se deben emplear 2 estrategias complementarias: la pesquisa directa de casos índice entre adultos con hipercolesterolemia y la pesquisa en cascada de parientes de primer grado del caso índice para detectar nuevos casos afectados, los cuales a su vez se convierten en casos índice. Debe recordarse que debido a la transmisión autosómica dominante de la HF, se estima que el (50 %) de los parientes de primer grado pueden estar afectados.^(7, 23)

Las pruebas genéticas (no disponibles en nuestro medio) constituyen el *gold standard* para el diagnóstico de HF. Sin embargo, la no disponibilidad del test genético no debe constituir un impedimento para la adecuada conducta en estos casos. En el análisis genético solo se detectan mutaciones conocidas o mutaciones nuevas en genes ya conocidos en aproximadamente el (60 %) de los pacientes con diagnóstico clínico *positivo* (> 8 puntos) y en el (30 %) con diagnóstico clínico *probable* (6-7 puntos), también se pueden observar mutaciones hasta en el (16 %) de pacientes con escasa probabilidad de HF según los criterios clínicos (< 3 puntos). Estos hallazgos reflejan la diversidad etiológica de la HF.^(5, 10, 24) Los pacientes deben ser tratados acorde a sus niveles de cLDL y no a su genotipo.

Dada la alta probabilidad de enfermedad subclínica en pacientes afectados de HF, varios estudios^(10,25,26) coinciden en que el diagnóstico de un caso índice debe sugerir una pesquisa familiar para la búsqueda de nuevos casos en los otros miembros de la familia. *Plana* y otros,⁽²⁵⁾ en su revisión citan un estudio realizado en España, donde a partir de 768 casos índices fueron identificados un total de 1 984 familiares nuevos con hipercolesterolemia familiar, o sea, el (25 %) de los familiares detectados desconocían ser portadores de la

enfermedad. *Rubio Marín P* y otros.⁽²⁷⁾ consideran necesarias la detección precoz y el cribado en cascada familiar, en su estudio se diagnosticó un aproximado del 4 % de la población con HF y la búsqueda activa de casos en los familiares anticipa su diagnóstico en 11,4 años, lo que contribuirá a iniciar un tratamiento más precoz.

Una revisión de la bibliografía en PUBMED⁽²⁸⁾ se utiliza como primer filtro el término hipercolesterolemia familiar, muestran que el uso de cribado en cascada permite la identificación de entre 1,8 a 8 nuevos casos por caso índice y concluyen que el diagnóstico en cascada permite realizar una intervención temprana en pacientes con HF en ausencia de manifestaciones fenotípicas, así como retardar los desenlaces por enfermedad cardiovascular. En el presente estudio el cribado en cascada realizado identificó un (15,66 %) de familiares afectos de HF y de ellos el (19,77 %) con diagnóstico positivo.

Varios países realizan programas de cribado a partir del análisis de la población con criterios clínicos, ya sea la utilización de los criterios de MEDPED, DLCN o los criterios de *Simon Broome*, sin llegar a realizar estudios genéticos, debido probablemente a que en muchos países éstos no se encuentran financiados por su sistema sanitario.^(2, 15)

Según la guía de práctica clínica sobre el manejo de lípidos⁽¹⁵⁾ se evaluó la validez de las pruebas diagnósticas (SBR, MEDPED y DLCN) en el diagnóstico de la HF, comparado con el análisis genético molecular de rutina que se tomó como prueba de referencia. Los criterios MEDPED basados en cLDL mostraron una alta sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo con una precisión del (76,7 %). Los criterios holandeses (DLCN) fueron altamente específicos (82,6 %) y sensibles (88,7 %) y son comparables a los obtenidos con el MEDPED basados solo en el cLDL. El estudio MEDPED propone unas cifras de cLDL para establecer el diagnóstico de sospecha de HF en función de la edad y los antecedentes familiares de HF, en el caso de parientes de primer grado, los criterios MEDPED tienen una sensibilidad del (87 %) y una especificidad del (98 %), respectivamente para el diagnóstico de HF.

En el presente estudio, la finalidad de utilizar dos métodos estadísticos fue para corroborar que los criterios clínicos estandarizados de la escala MEDPED son un indicador de gran valor en la determinación de nuevos casos de hipercolesterolemia familiar, los estratos *positivo* y *probable* resultaron ser los mejores predictores para identificar nuevos casos de HF. La edad del caso índice como segunda variable de interés en el diagnóstico de nuevos casos ratifica la importancia de identificar los casos en edades tempranas; primero, porque la posibilidad de conservar familiares de primer grado vivos disminuye a medida que la edad de los casos índices aumenta; por otra parte, es un hecho demostrado el riesgo muy alto de enfermedad cardiovascular ECV prematura que tienen los pacientes con HF lo que supone un reto asistencial por su significativo impacto sobre el pronóstico cardiovascular tanto de las personas portadoras como de sus familiares afectos.

Los tratamientos médicos actuales pueden revertir este riesgo en la mayoría de los casos, pero solo si se implementan temprano, por lo que, el escenario ideal es aquel en que el primer diagnóstico no se produce a raíz de un evento cardiovascular, sino en la prevención primaria. La situación real es que muchos pacientes con HF aún no están diagnosticados ni tratados. Una de las principales oportunidades de la implementación de un programa

nacional homogéneo y la detección en cascada familiar sería el aumento de identificaciones de niños y adolescentes con esta patología.

Se concluye que el diagnóstico en cascada permitió detectar la enfermedad tanto en pacientes como en sus familiares y los criterios clínicos estandarizados para el diagnóstico y la pesquisa de hipercolesterolemia familiar resultaron ser indicadores predictivos de gran valor para identificar y estratificar casos con variantes fenotípicas de hipercolesterolemia familiar, por lo que pueden ser aplicados a la atención de rutina en los pacientes para una detección temprana de la enfermedad lo cual tendría un impacto positivo en la economía del país.

Referencias bibliográficas

1. Masana Marín L, Plana Gil N, Ibarretxe Gerediaga D, Rodríguez Borjabad C. Aspectos generales. En: Botet Montoya JP, Millan Nuñez Cortes J. Lipidología clínica. España: Permanyer; 2017.p.1-57.
2. Arbelo A, Baldizzoni M, Bruno G, Gambogi R, Huarte A, Lissmann S, *et al.* Guía nacional para el abordaje de las dislipemias en el adulto. Uruguay: Ministerio de salud. 2019[acceso: 18/12/2020]. Disponible en: https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/sites/ministerio-salud-publica/files/documentos/publicaciones/MSP_GUIA_NACIONAL_DISLIPEMIAS_ADULTO_17_10_19.pdf
3. Garmendia Lorena F. Obesidad y dislipoproteinemia. An Fac. Med. 2017;78(2):196-201. <http://dx.doi.org/10.15381/>
4. Civeira F, Cenarro A. Hipercolesterolemias. En: Botet Montoya JP, Millan Nuñez-Cortes J. Lipidología clínica. España: Permanyer; 2017.p. 58-99.
5. Stoll Mario, Dell'Oca Nicolás. Genética de la hipercolesterolemia familiar Rev. Urug. Cardiol. 2019 [acceso: 18/12/2020];34(3):324-32. Disponible en: <http://www.scielo.edu.uy/pdf/ruc/v34n3/1688-0420-ruc-34-03-239.pdf>
6. Gambetta JC, Araujo MB, Chiesa P. Dislipemias en la edad pediátrica. Importancia del diagnóstico y tratamiento precoces. Rev. Urug Cardiol. 2019 [acceso: 18/12/2020];34(3)313-23. Disponible en: <http://www.scielo.edu.uy/pdf/ruc/v34n3/1688-0420-ruc-34-03-208.pdf>
7. Arroyo Díez FJ. Aproximación al diagnóstico y al tratamiento farmacológico de las hiperlipemias. Rev. Esp. Endocrinol Pediatr. 2021[acceso: 18/12/2020];12 (Suppl 2):68-79. Disponible en: <https://www.endocrinologiapediatrica.org/revistas/P1-E37/P1-E37-S3080-A645.pdf>
8. Urtaran Laresgoiti M, Nuño Solinís R. Hipercolesterolemia: una llamada a la acción. Una revisión integral del impacto de la hipercolesterolemia. Bilbao: Sanofi España. 2017 [acceso: 18/12/2020]. Disponible en: <https://dbs.deusto.es/cs/Satellite?blobcol=urldata&blobheader=application%2Fpdf&blobheadername1=Expires&blobheadername2=content-type&blobheadername3=MDT-Type&blobheadername4=Content-Disposition&blobheadervalue>

9. Merchan A, Ruiz AJ, Campo R, Prada CE, Toro JM, Sánchez R, *et al.* Hipercolesterolemia familiar: artículo de revisión. Rev. Colomb. Cardiol. 2016;23(S4):4-26. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rccar.2016.05.002>
10. Sociedad Española de Cardiología. SEC-PRIMARIA. Hipercolesterolemia Familiar. 2017 [acceso: 18/12/2020]. Disponible en: https://secardiologia.es/images/institucional/sec-calidad/SEC_AP_Hipercolesterolemia_Familiar.pdf
11. Singh S, Bittner V. Familial hypercholesterolemia. Epidemiology, diagnosis and screening. Curr Atheroscler Rep. 2015[acceso: 18/12/2020];17:482-5. Disponible en: <PubMed:PMID:25612857>
12. Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. BMJ. 1991;303:893-6.
13. William RR, Hunt SC, Schumacher MC, Hegele RA, Leppert MF, Ludwig EH, *et al.* Diagnosing heterozygous familial hypercholesterolemia using new practical criteria validated by molecular genetics (MEDPED). Am J Cardiol. 1993;72:171-6.
14. World Health Organization. Familial hypercholesterolemia –report of a second WHO Consultation. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1999. (WHO publication no. WHO/HGN/FH/CONS/99.2)
15. Guía de práctica clínica sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular. España: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad 2017 [acceso: 18/12/2020]. Disponible en: https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2018/12/GPC_567_Lipidos_Osteba_compl.pdf
16. Cuba. Ministerio de salud Pública. Anuario estadístico de Salud 2020. La Habana. Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. 2021 [acceso: 18/12/2020]. Disponible en: <http://www.who.int/classification/icd/icd10updates/en/>
17. Herrera González A, González Díaz D, Tamargo Barbeito TO, Soto Matos J, Peña Garcell Y. Factores pronósticos de aterosclerosis subclínica en pacientes dislipidémicos. Rev. Cub. Med. 2020[acceso: 21/05/2021];59(4):e1663. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232020000400003
18. Herrera González A. El método clínico en el diagnóstico de la hipercolesterolemia familiar como medio para suplir grandes recursos económicos. Rev. Cub. Med. 2016 [acceso: 18/12/2020];55(2):94-6. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232016000200001
19. Civeira F. Guidelines for the diagnosis and management of heterozygous familial hypercholesterolemia. Atherosclerosis. 2004;173(1):55-68.
20. Romero Viamonte K, Chamorro Oña CR, Pimienta Concepción I, Morales Molina T. Diagnóstico de hipercolesterolemia familiar. Criterios holandeses de la Organización Mundial de la Salud. Rev. Digital. Cienc Tecnol Innovac. 2018 [acceso: 18/12/2020];5(1):16-26. Disponible en: <file:///C:/Users/biblio1/AppData/Local/Temp/Dialnet-DiagnosticoDeHipercolesterolemiaFamiliarCriteriosH-6756348.pdf>
21. Gallardo Alguacil B. Implicación del laboratorio clínico en la detección precoz de dislipidemias genéticas en atención primaria. Universidad de Sevilla. [Tesis]. España. 2021 [acceso: 21/05/2021]. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=290378>

22. Wald DS, Wald NJ. Integration of child–parent screening and cascade testing for familial hypercholesterolaemia. *J Med Screen*. 2018 [acceso: 21/05/2021];26(2):71-5. Disponible en: [PubMed:PMID:30319009](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30319009/)
23. Setica N, Saxena R, Swanky JPS, Vermú IC. Familial hypercholesterolemia: cascade screening in children and relatives of the affected. *Indian J Pediatr*. 2018[acceso: 21/05/2021];85(5):339-43. Disponible en: [PubMed.PMID:29450819](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29450819/)
24. Vallejo Vaz AJ, Ray KK. Epidemiology of familial hypercholesterolaemia: community and clinical. *Atherosclerosis*. 2018 [acceso: 21/05/2021];277:289-97. Disponible en: [PubMed:PMID:30270061](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30270061/).
25. Plana N, Rodríguez Borjabad C, Masana L. Hipercolesterolemia familiar en la infancia y la adolescencia: una realidad oculta. *Clin Investig Arterioscler* 2017 [acceso: 18/12/2020];29(3):129-40. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-clinica-e-investigacion-arteriosclerosis-15-articulo-hipercolesterolemia-familiar-infancia-adolescencia-una-S0214916816301711>
26. FH Diagnosis, Management and Family Screening. The FH Foundation. [acceso: 09/11/2020]. <https://thefhfoundation.org/fhdiagnosis-management-and-family-screening>
27. Rubio Marín P, Michán Doña A, Maraver Delgado J, Arroyo Olivares R, Barrado Varea R, Pérez de Isla L, *et al*. Programa de cribado en cascada para la detección de la hipercolesterolemia familiar. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2018 [acceso: 18/12/2020];65(5):280-6. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-endocrinologia-diabetes-nutricion-13-articulo-programa-cribado-cascada-deteccion-hipercolesterolemia-S2530016418300168>
28. Balaguera Mendoza JF. Revisión bibliográfica cualitativa sobre el uso del diagnóstico en cascada con confirmación por pruebas genéticas para la hipercolesterolemia familiar y su utilización como marcador predictivo de enfermedad cardiovascular. Universidad Simón Bolívar. (2020) [Tesis]. Colombia. 2020 [acceso: 18/12/2020]. Disponible en: https://bonga.unisimon.edu.co/bitstream/handle/20.500.12442/7100/Revisi%c3%b3n_Bibliogr%c3%a1fica_Cualitativa_Uso_Diagn%c3%b3stico_Resumen.pdf?sequence=1&isAllowed=y

Anexo 1

Criterios clínicos diagnósticos de hipercolesterolemia familiar (Programa Internacional de la O.M.S. MED-PED)

Historia familiar	
Familiar de primer grado con enfermedad coronaria y/o vascular prematura (varones <55 años, mujeres <65 años)	1
Familiar de primer grado con niveles c-LDL >5,4 mmol/L	1
Familiar de primer grado con xantomas tendinosos o arco corneal antes de los 45 años de edad	2
Familiar de primer grado menor de 18 años con niveles de cLDL >3,8 mmol/L	2
Antecedentes personales	
Pacientes con enfermedad coronaria prematura (varones <55 años, mujeres <60 años)	2
Pacientes con enfermedad arteria cerebral o periférica prematura (varones <55 años, mujeres <65 años)	1
Examen físico	
Xantomas tendinosos	6
Arco corneal antes de los 45 años	4
Estudios bioquímicos	
cLDL > 330 mg/ dL (>8,5 mmol/L)	8
cLDL entre 250-329 mg/ dL (6,5- 8,5 mmol/L)	5
cLDL entre 190-249 mg/ dL (4,9- 6,4 mmol/L)	3
cLDL entre 155- 189 mg/dL (4-4,8 mmol/L)	1
Diagnóstico Clínico de Hipercolesterolemia Familiar: Positivo: >8 puntos Probable: 6-7 puntos Posible: 3-5 (Solo respuesta afirmativa puntúa para el diagnóstico clínico)	

- 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 positiva, angioplastia vascular, cirugía de revascularización) precoz: es cuando ocurre antes de los 55 años en varones y antes de los 65 años en mujeres.
- La presencia de Xantomas tendinosos, no incluye a los xantelasma palpebrales.
- La concentración de colesterol cLDL para el cálculo de la puntuación es sin tratamiento farmacológico y habiendo descartado causas secundarias de hipercolesterolemia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Conceptualización: Alfredo Herrera González.

Curación de datos: Alfredo Herrera González, Yudith Peña Garcell, Josanne Soto Matos, Isabel Mora Díaz.

Análisis formal: Isabel Mora Díaz.

Investigación: Alfredo Herrera González, Yudith Peña Garcell.

Metodología: Alfredo Herrera González. Isabel Mora Díaz.

Administración del proyecto: Alfredo Herrera González.

Visualización: José Luis Pacheco Heredia, Isabel Mora Díaz.

Redacción del borrador original: Alfredo Herrera González, Josanne Soto Matos, Isabel Mora Díaz.

Redacción, revisión y edición: Alfredo Herrera González.