



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTA DE MEDICINA**  
**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**  
**INSTITUTO DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN**

**TÍTULO:**

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y TRATAMIENTO DE PACIENTES CON HIPERCOLESTEROLEMIA  
FAMILIAR HETEROCIGOTA EN EL INSTITUTO DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN  
SALVADOR ZUBIRÁN**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

**ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGÍA**

**P R E S E N T A :**

**KAREN GRISELDA CLAROS ESPINOZA**

**DIRECTORA DE TESIS:**

**Dra. ROOPA PRAVIN MEHTA**

**CIUDAD UNIVERSITARIA, CDMX.**

**FEBRERO 2017**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



**UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE CIENCIAS**

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y TRATAMIENTO DE PACIENTES  
CON HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR HETEROCIGOTA EN  
EL INSTITUTO DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN  
SALVADOR ZUBIRÁN**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

**ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGÍA**

**P R E S E N T A:**

**KAREN GRISELDA CLAROS ESPINOZA**



**DIRECTORA DE TESIS:  
Dra. ROOPA PRAVIN MEHTA  
FEBRERO 2017**

**Dra. Roopa Pravin Mehta**  
**Directora de Tesis**  
**Adscrita del departamento de Endocrinología y Metabolismo**  
**Instituto Nacional de Ciencia Médicas**  
**Y Nutrición Salvador Zubirán**

**Dr. Francisco Javier Gómez Pérez**  
**Jefe del Departamento de Endocrinología y Metabolismo**  
**Instituto Nacional de Ciencia Médicas**  
**Y Nutrición Salvador Zubirán**

**Dr. Sergio Ponce de León Rosales**  
**Jefe de Enseñanza**  
**Instituto Nacional de Ciencia Médicas**  
**Y Nutrición Salvador Zubirán**

## *Agradecimientos*

*A Dios por la oportunidad de continuar mi formación académica.*

*A mis padres por su apoyo incondicional.*

*A la Dra. Rocca por su apoyo en la presente tesis y durante los años de estudio.*

*Al Instituto de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán por permitirme formarme dentro de la institución.*

## ÍNDICE

|  |    |
|--|----|
| 1. Título de la tesis:.....  | 1  |
| 2. DEFINICIÓN DE PROBLEMA .....  | 1  |
| 3. MARCO TEÓRICO.....  | 1  |
| 1. Definición.....   | 1  |
| 2. Fisiopatología.....   | 1  |
| 3. Cuadro clínico .....  | 2  |
| 4. Epidemiología .....   | 2  |
| 5. Diagnóstico .....   | 3  |
| 6. Hipercolesterolemia familiar y riesgo cardiovascular .....            | 3  |
| 7. Tratamiento y Adherencia al tratamiento .....                         | 3  |
| 4. MARCO METODOLÓGICO .....  | 6  |
| 1. Justificación.....  | 6  |
| 2. Pregunta de investigación .....                                       | 6  |
| 3. Hipótesis .....   | 6  |
| 4. Objetivo general .....  | 7  |
| 5. Objetivos específicos .....   | 7  |
| 6. Tipo de estudio: .....  | 7  |
| 5. DISEÑO:.....  | 7  |
| 1. Definición del Universo:.....   | 7  |
| 2. Muestra: .....  | 7  |
| 3. Criterios .....   | 8  |
| Criterios de inclusión: .....  | 8  |
| Criterios de exclusión: .....  | 8  |
| 4. Métodos de selección de la muestra:.....                              | 8  |
| 5. Variables: .....  | 9  |
| 6. Análisis estadístico.....   | 11 |
| 7. Recursos y logística:.....  | 12 |
| 8. Consideraciones éticas: .....   | 12 |
| 6. RESULTADOS .....  | 12 |
| Características generales de la población de estudio .....               | 12 |
| Criterios diagnósticos .....   | 13 |
| Eventos cardiovasculares y otros factores de riesgo cardiovascular ..... | 14 |
| Estudio de mutaciones .....  | 15 |

|  |    |
|--|----|
| Comparación de probandos y familiares de acuerdo con presencia de mutaciones en LDLR o ApoB100 ..... | 16 |
| Seguimiento y tratamiento.....   | 17 |
| DISCUSIÓN .....  | 20 |
| CONCLUSION.....  | 22 |
| BIBLIOGRAFÍA .....   | 22 |
| ANEXOS.....  | 25 |

## **1. Título de la tesis:**

**Características y tratamiento de la población con Hipercolesterolemia familiar en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.**

## **2. DEFINICIÓN DE PROBLEMA**

La hipercolesterolemia familiar (HF) es una enfermedad que conlleva un riesgo cardiovascular incrementado. Actualmente se dispone de pocas terapias para alcanzar objetivos de control (LDL menor a 100 mg/dl o reducción mayor del 50% de LDL basal) y así reducir el riesgo de complicaciones. Un porcentaje importante de pacientes no alcanza dichas metas, en algunos casos debido a que aún dosis máximas de los medicamentos disponibles actualmente no son suficientes para conseguir un control adecuado. Sin embargo, frecuentemente la situación es más bien de bajo apego a la medicación. El objetivo del estudio: describir las características de la población y el tratamiento de los pacientes con hipercolesterolemia familiar en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

## **3. MARCO TEÓRICO**

### **1. Definición**

La hipercolesterolemia familiar es un desorden genético autosómico dominante caracterizado por la elevación en plasma de colesterol LDL, acumulación de lípidos en los tejidos y un riesgo cardiovascular incrementado.

### **2. Fisiopatología**

Se han determinado como causas mutaciones en diferentes genes: mutaciones asociadas al receptor de LDL (producción, transporte, unión a apoB, internalización, separación del receptor y el ligando), mutaciones en la apolipoproteína B, mutaciones en la proproteína subtilisin/kexin convertasa tipo 9



(1, 2, 3, 4, 5), además se ha descrito una forma recesiva con mutación del gen ARH (6).

En la base de la British Heart Foundation, actualizada en julio 2016, se reúnen 1943 mutaciones identificadas, 1741 del receptor de LDL, 39 de la proteína adaptadora del receptor de LDL-1, 163 de PCSK9. (<http://www.ucl.ac.uk>).

### **3. Cuadro clínico**

Las manifestaciones clínicas más frecuentes son depósitos de colesterol LDL en los tejidos, en forma de xantomas tendinosos y arco corneal. Sin embargo la expresión clínica es muy variable (7). También se ha propuesto la variabilidad en la concentración de PCSK9 como otro factor influyendo en la variabilidad fenotípica en estos pacientes (8).

### **4. Epidemiología**

La prevalencia de HF heterocigota en población general es de 1 en 400-500 habitantes, la prevalencia de HF homocigota es de 1 en 1 millón de habitantes. La prevalencia es mayor en poblaciones africanas (prevalencia 1 en 70 para HF heterocigota), las regiones francófonas de Canadá, Finlandia, Líbano. En Latinoamérica no se cuenta con estudios de prevalencia de HF. En una publicación reciente de la encuesta nacional en salud de Estados Unidos (NANHES) se identificó en adultos estadounidenses la prevalencia global de HF probable/definitiva fue de 0,40% (IC 95%: 0,32-0,48) o 1 de cada 250 (IC 95%, 1 en 311-209). FH probable se estimó que afecta a 0,38% (IC 95%: 0,30-0,45) o 1 de cada 267 (IC del 95%, 1 en el 334 a la 222), mientras que la prevalencia de FH definitiva fue de 0,02% (IC 95%, 0,01-0,04) o 1 en 4023 (CI 95%: 1 de cada 15 652-2309). Con la extrapolación a la población de Estados Unidos, 834 500 (IC del 95%, 834 300 a 834 600) adultos  $\geq 20$  años de edad tenían FH probable o definitiva (9).

## **5. Diagnóstico**

Existen varios criterios clínicos para el diagnóstico de HF. Los más utilizados son los criterios US MEDPED (Make Early Diagnosis to Prevent Early Death) MEDPED, Simon Broome, y el Dutch Lipid Clinic (10). Además existen criterios validados en poblaciones específicas como la japonesa (27) o la española (28). Recientemente Besseling et. al., publicó una escala desarrollada en Países Bajos y validada en una cohorte canadiense, con una sensibilidad de 86.1% y un VPN 86.8% para determinar la presencia de una mutación causante de HF (29).

## **6. Hipercolesterolemia familiar y riesgo cardiovascular**

La HF heterocigota es el desorden genético más frecuente asociado a riesgo cardiovascular con una herencia autosómica dominante. La esperanza de vida está reducida en 20-30 años en estos individuos. Sin embargo, la mayor importancia de este desorden es el riesgo cardiovascular incrementado de estos individuos desde una edad temprana (11).

## **7. Tratamiento y Adherencia al tratamiento**

En sujetos con alto riesgo cardiovascular, las guías actuales recomiendan una reducción de colesterol LDL mayor al 50% del nivel basal previo al tratamiento. La Sociedad Europea de Cardiología (EAS) recomienda que en caso de no ser posible alcanzar los objetivos, debe obtenerse el máximo nivel de reducción de colesterol LDL sin causar efectos adversos.

Además de considerarse el infradiagnóstico de HF (menor al 1% de los casos en la mayoría de los países), la persistencia del incremento de eventos cardiovasculares en pacientes en tratamiento con estatinas sugiere que no se alcanzan las metas indicadas de colesterol LDL o que el tratamiento sería iniciado tarde (12). Pijlman, 2010 (13) ha reportado que sólo el 3.4-21% de los pacientes obtienen un c-LDL menor a 100 mg/dl, mientras que 47% consigue una reducción mayor del 50% de c-LDL. De aquellos pacientes que no alcanzaron las metas de c-LDL, el 73% no recibían la dosis máxima de estatina.

La adherencia al tratamiento farmacológico en enfermedades crónicas no es fácil de evaluar, ya que se no se cuentan con métodos precisos (14), siendo los más utilizados los cuestionarios de auto-cumplimiento y el conteo de píldoras.

Marzola 2014 (15) reportó que el 50% de pacientes con dislipidemia tratados abandonan la medicación en un plazo de 5 años. En una muestra de 55 mil pacientes de población abierta en tratamiento con hipolipemiantes, el grupo con menor adherencia a estatinas presentó con mayor frecuencia enfermedad coronaria (OR 1.07; 95% CI, 1.01– 1.13), enfermedad cerebral vascular (OR 1.13; 95% CI 1.03–1.25), y falla cardíaca crónica durante un seguimiento de tres años (OR 1.13; 95% CI 1.01– 1.26) (16). Mata 2011 (25) en una cohorte de 1852 pacientes con HF describió una prevalencia de 3,2% de enfermedad cardiovascular.

En paciente con HF la baja adherencia fue relacionada por Galema-Boers (17) con una edad menor (OR=10.64, 95 % CI 2.86–39.68), nivel elevado de colesterol total durante el tratamiento (OR=4.29, 95 % CI 1.86–9.89) y un nivel relativamente bajo de colesterol total previo al tratamiento (OR=3.94 95 % CI 1.39–11.14).

Diferentes estudios se han realizado determinando las causas o situaciones relacionadas con el bajo apego al tratamiento hipolipemiante, basados en Health Belief Model (HBM) (18, 19), podrían resumirse en los siguientes puntos:

- La existencia de una motivación suficiente (o problema de salud) para hacer los problemas de salud relevantes o pertinentes. Este punto se ha asociado con la relación médico-paciente y la información que obtiene de su sistema de salud (20).
- Aspectos demográficos: La edad tuvo una relación en forma de U con la adhesión; el grupo de mayor edad ( $\geq 70$  años) y jóvenes ( $<50$  años) tenían adherencia menor que los de edad mediana (50-69 años). Las mujeres y las personas con ingresos más bajos eran más propensos a ser no adherente que los hombres [probabilidades de no adherencia de 1,07 (IC

95% 1.4 a 1.11)] y los que tienen mayores ingresos [probabilidades de no adherencia de 1,18 (IC 95% 1,10 - 1,28)], respectivamente, según los datos presentados por Mann 2010 (21). La revisión de Chan 2010 (22) presenta datos bastante similares.

- La creencia de que uno es susceptible (vulnerable) a un grave problema de salud o de las secuelas de la misma enfermedad o condición. Esto a menudo se denomina percepción de amenaza. La percepción de la dislipidemia como “benigna” puede ser una barrera importante para considerar la necesidad del tratamiento hipolipemiante. Mann también refirió que una historia de enfermedad cardiovascular predijo una mejor adherencia a las estatinas [probabilidades de no adherencia de 0,68 (IC del 95%: 0,66-0,78)]. Del mismo modo, el diagnóstico de la hipertensión o la diabetes se asoció con una mejor adherencia.
- La creencia de que a raíz de una recomendación de salud particular sería beneficioso para reducir la amenaza que se percibe, y con un coste subjetivamente aceptable. Los costos se refiere a la percepción de barreras que deben superarse con el fin de seguir la recomendación de salud; que incluye, pero no se limita a, los desembolsos financieros. Este punto puede estar influenciado por la relación del paciente con el sistema de salud al que pertenece.

Por otra parte, Hollmann 2007 (23) no encontró que los pacientes con HF tuvieran menor calidad de vida valorada por The Quality of Life Index (QLI), o mayor incidencia de depresión/ansiedad valorados por The Hospital Anxiety and Depression Scale (HAD), pero sí parecen experimentar culpa y vergüenza en relación con la dificultad para alcanzar las metas de tratamiento según describe Frich en un estudio de 2006 (24).

En el grupo SAFEHEART en España (25), el 84% de los paciente recibían tratamiento con estatinas, el 51,5% recibía tratamiento que teóricamente debía conseguir una reducción de C-LDL de al menos el 50%, sólo 13,6% recibía una

dosis máxima de estatina combinada con ezetimibe. La media de C-LDL fue de 186.5 mg/dl (SD: 65.6), sólo 3,4% de los pacientes alcanzó C-LDL menor a 100 mg/dl.

## **4. MARCO METODOLÓGICO**

### **1. Justificación**

La información disponible sobre las características clínicas y de tratamiento de pacientes con HF es diversa y heterogénea. No se cuenta con datos sobre adherencia al tratamiento farmacológico en esta población, siendo este un punto de suma importancia por el alto riesgo cardiovascular que conlleva la HF, y la eficacia demostrada por las estatinas para reducir dicho riesgo. El presente estudio es la primera aproximación para la formación de una cohorte de pacientes con HF y el análisis de su tratamiento y consecución de las metas de c-LDL realizado en México.

### **2. Pregunta de investigación**

¿Cuáles son las características clínicas y de tratamiento de los pacientes con hipercolesterolemia familiar en el Instituto de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán?

### **3. Hipótesis**

La adherencia al tratamiento en el manejo de las dislipidemias puede ser complejo debido a la poca sintomatología que conllevan, lo que resulta en ausentismo en la consulta externa y bajo porcentaje de pacientes que alcanzan las metas terapéuticas.

#### **4. Objetivo general**

Describir las características clínicas y de tratamiento de los pacientes con hipercolesterolemia familiar en el Instituto de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

#### **5. Objetivos específicos**

- Describir las características demográficas de los pacientes con HF.
- Describir la relación de mutaciones de LDLR y apoB 100 presentes en probandos y familiares de probandos.
- Identificar otros factores de riesgo cardiovascular presentes en pacientes con HF.
- Identificar a los pacientes actualmente en seguimiento en el Instituto.
- Describir las características del tratamiento hipolipemiante.
- Definir la consecución de los objetivos de c-LDL (reducción mayor o igual al 50%, <100 mg/dl)

#### **6. Tipo de estudio:**

Estudio transversal, descriptivo.

### **5. DISEÑO:**

#### **1. Definición del Universo:**

Todos los pacientes con diagnóstico de HF por criterios de Dutch Lipid Clinic atendidos en clínica de dislipidemias.

#### **2. Muestra:**

Casos índice mayores de 18 años que cumplan los criterios de Dutch Lipid Clinic. Familiares de casos índice mayores de 18 años que cumplan los criterios requeridos.

### **3. Criterios**

Criterios de inclusión:

- Mujeres y hombres mayores de 18 años de edad
- Con hipercolesterolemia familiar diagnosticada por genotipo y/o criterios de Simo Broome y Dutch.
- Con o sin antecedentes de cardiopatía isquémica o evento vascular cerebral
- Con o sin otras comorbilidades
- Con o sin otros tratamientos además de hipolipemiantes
- Con o sin registro en el Instituto.
- Que cuenten con al menos una consulta en cualquier servicio del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán desde el 1 de enero de 2015 hasta el momento de la recolección de datos, para el análisis de tratamiento y cumplimiento de objetivos de C-LDL.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con diagnóstico de otra dislipidemia primaria diferente a la de estudio.
- Pacientes que no cumplan con los criterios requeridos por Dutch clinic y cuya información disponible no permita su ingreso en el grupo de diagnóstico definitivo o probable.

### **4. Métodos de selección de la muestra:**

A partir del registro de pacientes atendidos en la consulta de clínica de lípidos se estudió a los pacientes con colesterol LDL mayor a 190 mg/dl, sometiéndose a criterios de Dutch clinic. Aquellos que cumplieran con dichos criterios fueron estudiados para mutaciones en LDLR y apoproteína B100. Además se realizó screening de familiares de los casos identificados.

## 5. Variables:

Se recogieron datos sobre las características demográficas y clínicas de los pacientes a partir del expediente clínico o mediante entrevista directa con el paciente, se determinó el antecedente de eventos cardiovasculares y otros factores de riesgo asociados (hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus, tabaquismo, sobrepeso/obesidad). Se tomó en cuenta los estudios de perfil de lípidos (triglicéridos, colesterol total, C-HDL, C-LDL), apo B, glucosa, CPK, ALT, AST en sangre, solicitados en las consultas o se solicitaron y realizaron en el Departamento de Endocrinología en pacientes sin registro en el Instituto que pudieron ser contactados por vía telefónica.

### Variables independientes

| Variable   | Conceptualización   | Tipo de Unidad  | Tipo de variable |
|--|---|---|------------------|
| <b>EDAD</b>  | Medida de cantidad de tiempo que ha pasado desde el nacimiento de una persona   | Años.   | Razón            |
| <b>SEXO:</b>                                       | Caracteres sexuales secundarios   | femenino o masculino  | Nominal          |
| <b>Diagnóstico de hipercolesterolemia familiar</b> | Valorado por Dutch Clinic de acuerdo con el puntaje obtenido. Incluye presencia de xantomas en el paciente o familiares, concentración de colesterol, antecedentes personales o familiares de enfermedad cardiovascular prematura, mutación relacionada positiva. | Definitivo (>8)<br>Probable (6-7)<br>Posible (3-5)<br>Descartado (<3) | Nominal          |
| <b>Tabaquismo</b>                                  | Referencia en el expediente de tabaquismo en cualquier momento, de cualquier intensidad.  | Presente<br>Ausente   | Nominal          |
| <b>Obesidad</b>                                    | Índice de masa corporal mayor a 30 kg/m <sup>2</sup> .  | Presente<br>Ausente   | Nominal          |
| <b>Hipertensión arterial sistémica</b>             | Referencia en el expediente de Hipertensión arterial sistémica o  | Presente<br>Ausente   | Nominal          |



tratamiento antihipertensivo.

### Variables dependientes

| Variable                              | Conceptualización   | Tipo de Unidad   | Escala  |
|---------------------------------------|---|--|---------|
| <b>C- Total</b>                       | Un colesterol total menor a 200 mg/dl se considera normal.  | mg/dl  | Razón   |
| <b>C-HDL</b>                          | El colesterol de alta densidad se considera un factor de protección cardiovascular cuando se encuentra por encima de 40 mg/dl en sangre.  | mg/dl  | Razón   |
| <b>C-LDL</b>                          | El colesterol de baja densidad se asocia a riesgo cardiovascular cuando se encuentra elevado. El nivel ideal de C-LDL depende del riesgo cardiovascular basal. Siendo el objetivo C-LDL menor de 100 mg/dl en pacientes de alto riesgo. | mg/dl  | Razón   |
| <b>Triglicéridos</b>                  | El nivel óptimo de triglicéridos es menor a 150mg/dl  | mg/dl  | Razón   |
| <b>Enfermedad coronaria prematura</b> | Presente o no de acuerdo a lo consignado en el expediente clínico.  | Presente<br>Ausente  | Nominal |
| <b>Clasificación de pacientes</b>     | 6 grupos de acuerdo a mutación y relación con el probando.  | Grupo 1: probandos con mutación del receptor de LDL o apo B positiva, grupo 2: familiares de probandos con mutación positiva, grupo 3: probandos con mutación negativa, grupo 4 familiares de probandos con mutación negativa, grupo 5: probandos sin resultado de mutación, grupo 6: familiares sin resultados de mutación. | Nominal |
| <b>“dosis máxima” de estatina</b>     | simvastatna 80 mg/día, pravastatina 40 mg/día, lovastatina 80 mg/día,   | Sí<br>No   | Nominal |

|                                   |   |                               |         |
|-----------------------------------|---|-------------------------------|---------|
| <b>(Mata 2011).</b>               | fluvastatina 80 mg/día, atorvastatina 80 mg/día, rosuvastatina 20-40 mg/día.  |                               |         |
| <b>“terapia combinada máxima”</b> | La dosis máxima de estatina combinada con 10 mg/día de ezetimibe.   | Sí<br>No                      | Nominal |
| <b>Adherencia al tratamiento</b>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cumplimiento con las consultas.</li> <li>- Reducción de LDL</li> <li>- Toma de medicamentos: en primera instancia se clasificará en las últimas tres consultas como: 0-&gt; no toma ningún medicamento hipolipemiente, 1-&gt; toma la medicación de la forma prescrita, 2-&gt; toma la medicación en una dosis o de un tipo diferente al prescrito.</li> </ul> | Adherente<br><br>No adherente | Nominal |

## 6. Análisis estadístico

Se realizará un análisis estadístico descriptivo de forma inicial con la totalidad de pacientes incluidos en el estudio, con números y porcentajes para las variables cualitativas y medias y desviación estándar para las variables cuantitativas con distribución normal. Para las variables cuantitativas que no presenten una distribución normal se calculará mediana y rango intercuartil. Las comparaciones entre variables cualitativas se harán utilizando el test de chi-cuadrado. Las medias de las variables cuantitativas se compararán con test t-Student para variables independientes en caso de las variables con distribución normal. Las medianas se compararán con test no paramétricos con test de U de Mann-whitney. Las relaciones entre variables se considerarán estadísticamente significativas si obtienen un valor de p menor a 0.05.

Se realizará un análisis de regresión logística para determinar las variables asociadas con la obtención de c-LDL menor a 100 mg/dl. La magnitud de la asociación será estimada por odds ratio (OR) con intervalo de confianza (CI) del 95%.

Se utilizó SPSS versión 19 como programa para realizar el análisis de los datos.

## **7. Recursos y logística:**

Los estudios de laboratorio de los pacientes con registro en el Instituto Salvador Zubirán fueron realizados como parte del seguimiento habitual de los pacientes. Los estudios de laboratorio de los pacientes sin registro en el Instituto se realizaron en el Departamento de Endocrinología sin costo para el paciente. El estudio genético de los pacientes corrió a cargo del Instituto.

## **8. Consideraciones éticas:**

El presente estudio no implica ningún riesgo para los pacientes. Se tomaron datos que forman parte del seguimiento habitual de los pacientes de la consulta de dislipidemias.

Ninguno de los investigadores refirió conflicto de intereses para la realización del presente estudio.

## **6. RESULTADOS**

### **Características generales de la población de estudio**

A partir de la base de datos de pacientes de la consulta de dislipidemias, se seleccionó pacientes con diagnóstico definitivo o probable de HF según los criterios de Dutch Clinic, se identificaron 63 probandos. Se realizó estudio en cascada de 33 familias. Entrevistándose 285 familiares, en quienes se realizó laboratorios de perfil de lípidos, de los cuales 86 cumplieron criterios diagnósticos de HF. El total de pacientes incluidos en el análisis son 149 pacientes).

El 70,5% (105) de los pacientes incluidos fueron mujeres, 29,5% (44) hombres. La mediana de edad al momento del diagnóstico fue de 41 años (RIC: 24-54).

Al momento del diagnóstico la mediana de la concentración de lípidos fue: triglicéridos 127 mg/dl (RIC: 90-170,5), Colesterol total 337 mg/dl (RIC: 296,5-396),

colesterol HDL 43 mg/dl (RIC: 38-53,2), colesterol LDL 261 mg/dl (RIC: 223,8-307,1). La mediana de IMC fue de 24,45 (RIC: 21,54-29).

El 69,9% de los pacientes presentaba xantomas tendinosos, 12,1% arco corneal <45años, 6,0% xantelasma.

### Criterios diagnósticos

Los pacientes incluidos fueron seleccionados por cumplir con los criterios de Dutch Clinic. Se comparó la aplicación de los criterios de Simon Broome y Dutch clinic modificado (se excluyó el diagnóstico genético) a la población con resultado de estudio genético disponible (81 pacientes). En la Tabla 1 se muestran los resultados.

**Tabla 1: Criterios diagnósticos**

| CRITERIOS  | Familias con mutación establecida         |   |  | Familias negativas para mutación en LDLR y apoB100 |   |
|--|---|---|--|--|---|
|  | Probandos<br>Mutación<br>positiva<br>n: 9 | Familiares<br>mutación<br>positiva<br>n: 12 | Familiares<br>Mutación<br>negativa<br>n: 2 | Probandos<br>mutación<br>negativa<br>n: 21         | Familiares<br>mutación<br>negativa<br>n: 24 |
| <b>Dutch clinic modificado (sin considerar mutación)</b> |   |   |  |  |   |
| - Mediana de puntaje (RIC)                               | 12 (8.25-14)                              | 6 (1-11)                                    | 4.5 (3-6)                                  | 9 (8.5-13.5)                                       | 9 (8-12)                                    |
| - Definitivo   | 7   | 5   | 0  | 19   | 20  |
| - Probable   | 2   | 1   | 1  | 2  | 4   |
| - Posible  | 0   | 0   | 1  | 0  | 0   |
| - <3 puntos  | 0   | 6   | 0  | 0  | 0   |
| <b>Simon Broome (sin considerar mutación)</b>            |   |   |  |  |   |
| - Definitivo   | 5   | 2   | 1  | 15   | 21  |
| - Probable   | 2   | 5   | 0  | 3  | 3   |
| - No cumple  | 2   | 5   | 1  | 3  | 0   |

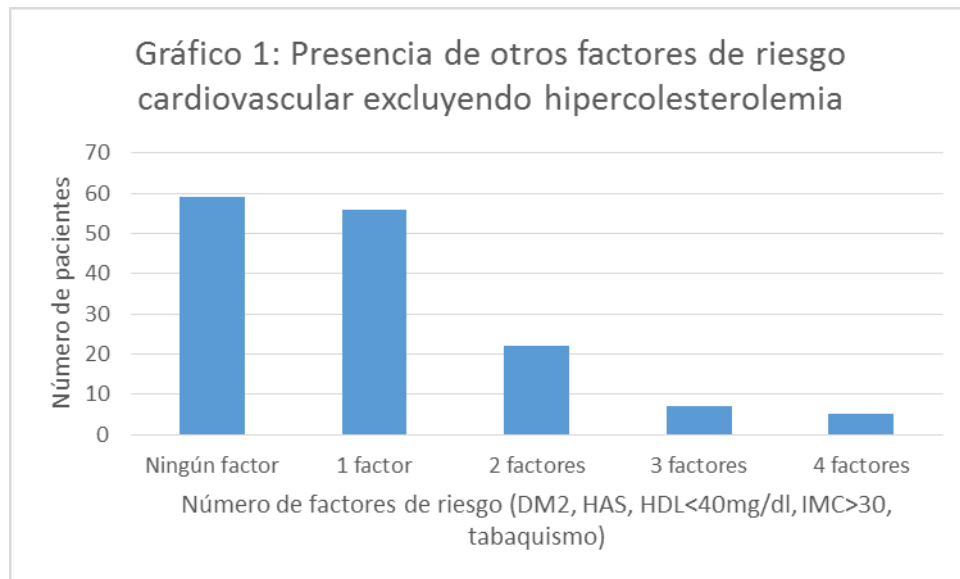
Los pacientes estudiados cumplieron con mayor frecuencia los criterios de Dutch Clinic como casos definitivos o probables en probandos (mutación positiva y

negativa) y en familiares de probandos con mutación negativa. Mientras que los familiares con mutación positiva tuvieron puntuaciones menores tanto con Dutch Clinic como por Simon Broome.

### Eventos cardiovasculares y otros factores de riesgo cardiovascular

El 14,8% (22) de los pacientes tenían antecedente de cardiopatía isquémica, 6% (9) de infarto de miocardio, 3,4% (5) de enfermedad vascular cerebral, 1,3% (2) enfermedad arterial periférica.

La presencia de otros factores de riesgo cardiovascular se encontró en un porcentaje significativo de los casos. Se reportó tabaquismo en 26,8% (40) pacientes, diabetes mellitus 47% (70), hipertensión arterial 20,8% (31), hipoalfalipoproteinemia definida por C-HDL < 40 mg/dl en 30.2% (45).



En el gráfico 1 vemos la frecuencia de asociación entre factores de riesgo cardiovascular excluyendo la hipercolesterolemia, se tomó en cuenta diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial sistémica, obesidad (IMC> 30kg/m<sup>2</sup>), colesterol HDL <40mg/dl y tabaquismo. Se encontró que 59 pacientes (39.6%) no reportó ningún factor agregado, 56 (37.6%) pacientes con 1 factor, 22

(14.8%) pacientes con 2 factores, 7 (4.7%) pacientes con 3 factores, 5 (3.4%) pacientes con 4 factores, en ningún paciente se reportó la presencia de los cinco factores considerados.

### Estudio de mutaciones

Se realizó búsqueda de mutaciones específicas en 81 pacientes, 21 pacientes presentaron mutaciones (15 pacientes con mutaciones ligadas a LDLR y 6 pacientes de una familia con mutación de apo B 100). Los datos sobre las mutaciones fueron publicados previamente (Archives of Medical Research 37 (2006) 102–108). Tabla 2.

**TABLA 2: Pacientes con mutación positiva**

| Mutaciones               | Probandos (n:9) | Familiares (n:12) |
|--------------------------|-----------------|-------------------|
| <b>Receptor LDL</b>      |                 |                   |
| <b>E80K (E3)</b>         | 1               | 1                 |
| <b>Fs92,ter108 (E4A)</b> | 2               | 2                 |
| <b>E256K (E6)</b>        | 1               | 2                 |
| <b>C268R (E6)</b>        | 1               | 1                 |
| <b>C343R (E8)</b>        | 1               | 0                 |
| <b>Q718X (E15)</b>       | 1               | 0                 |
| <b>V776M (E16)</b>       | 1               | 1                 |
| <b>Apoproteína B 100</b> |                 |                   |
| <b>apoB100 R3500Q</b>    | 1               | 5                 |

La distribución de las mutaciones identificadas en el receptor de LDL fue dispersa, encontrándose sólo dos pacientes con la misma mutación en Fs92,ter108 (E4A). Entre los probandos 1 pacientes tuvo mutación en el exón 3, 2 en exón 4, 2 en exón 6 a diferentes niveles, 1 en exón 8, 1 exón 15 y 1 en exón 16. Entre los familiares de los probandos se encontró 1 mutación en exón 3, 2 en exón 4, 3 en exón 6 en dos puntos diferentes, 1 mutación en exón 16. Además se identificó un

probando con mutación en apoproteína B 100 y 5 familiares afectados por la misma mutación.

### Comparación de probandos y familiares de acuerdo con presencia de mutaciones en LDLR o ApoB100

En la distribución por grupos, 9 pacientes se incluyeron en el grupo 1 (probandos con mutación positiva), 12 en el grupo 2 (familiares con mutación positiva), 21 en el grupo 3 (probandos con mutación negativa), 24 en el grupo 4 (familiares mutación negativa), 33 en el grupo 5 (probandos sin estudio genético) y 50 en el grupo 6 (familiares sin estudio genético).

En la tabla 3 se describen las características basales de los pacientes en quienes se realizó prueba genética, divididos en los grupos antes descritos.

**TABLA 3: CARACTERÍSTICAS BASALES**

| Características                                 | Probandos                            |                                       | Familiares                            |                                       |
|---|--------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
|   | Mutación positiva<br>Grupo 1<br>n: 9 | Mutación negativa<br>Grupo 3<br>n: 21 | Mutación positiva<br>Grupo 2<br>n: 12 | Mutación negativa<br>Grupo 4<br>n: 24 |
| Género (mujeres).- n (%)                        | 5 (55,6%)                            | 19 (90,5%)                            | 6 (50%)                               | 20 (83,3%)                            |
| Mediana de edad al diagnóstico (años) (RIC)     | 43 (26,7-48,2)                       | 36 (30-51)                            | 31 (18-48,5)                          | 41 (19-59,7)                          |
| Historia de cardiopatía isquémica.- n (%)       | 0 (0%)                               | 5 (23,8%)                             | 1 (8,3%)                              | 0 (0%)                                |
| IAM.- n (%)                                     | 0 (0%)                               | 3 (14,2%)                             | 0 (0%)                                | 0 (0%)                                |
| Edad de presentación IAM (mediana años) (rango) | -                                    | 38 (22-38)                            | -                                     | -                                     |
| Enfermedad vascular cerebral.- n (%)            | 0 (0%)                               | 1 (4,7%)                              | 0 (0%)                                | 0 (0%)                                |
| Enfermedad arterial periférica.- n (%)          | 0 (0%)                               | 1 (4,7%)                              | 0 (0%)                                | 1 (4,2%)                              |
| Xantomas tendinosos.- n (%)                     | 5 (55,6%)                            | 14 (66,6%)                            | 3 (25%)                               | 9 (37,5%)                             |
| Arco corneal.- n (%)                            | 1 (11,1%)                            | 2 (9,5%)                              | 1 (8,3%)                              | 1 (4,2%)                              |
| Xantelasma.- n (%)                              | 1 (11,1%)                            | 0 (0%)                                | 1 (8,3%)                              | 3 (12,5%)                             |
| Triglicéridos (mg/dl) Mediana (RIC)             | 147,5 (109,2-183,2)                  | 138,5 (84,5-189,5)                    | 93 (78-122)                           | 108,5 (76,5-142)                      |

|  |                        |                        |                   |                      |
|--|------------------------|------------------------|-------------------|----------------------|
| <b>Colesterol total (mg/dl) Mediana (RIC)</b>  | 391,5<br>(371,7-416,7) | 336<br>(312,5-405)     | 263 (251-400)     | 334,5<br>(305-397,2) |
| <b>C-HDL (mg/dl) Mediana (RIC)</b>             | 41 (33,7-48,2)         | 43 (36,5-51,7)         | 45 (42-55)        | 50 (38,2-55,5)       |
| <b>C-LDL (mg/dl) Mediana (RIC)</b>             | 323 (294-342)          | 247,5<br>(230,5-349,7) | 188 (183-314)     | 252 (225-293)        |
| <b>Tabaquismo.- n (%)</b>                      | 1 (11,1%)              | 3 (14,3%)              | 1 (8,3%)          | 8 (33,3%)            |
| <b>Hipertensión arterial sistémica.- n (%)</b> | 1 (11,1%)              | 4 (19%)                | 1 (8,3%)          | 3 (12,5%)            |
| <b>Diabetes mellitus.- n (%)</b>               | 0 (0%)                 | 1 (4,7%)               | 0 (0%)            | 0 (0%)               |
| <b>IMC.- Mediana (RIC)</b>                     | 22,5<br>(20,28-25)     | 25,3 (23,1-26,9)       | 24,8<br>(22,8-28) | 22,5<br>(20,5-25,8)  |

En la comparación entre probandos y familiares encontramos un predominio del género femenino en todos lo grupo. En cuanto a la edad de diagnóstico, en los pacientes con mutación positiva, la edad fue mayor en probandos (mediana: 43 años, RIC: 26,7-48,2) en comparación con los familiares identificados (mediana: 31 años, RIC: 18-48,5), mientras que en el grupo con mutación negativa los probandos (mediana: 36 años, RIC: 30-51) fueron más jóvenes que los familiares identificados (mediana: 41 años, RIC: 19-59,7). La historia de cardiopatía isquémica e infarto de miocardio fue prácticamente exclusiva del grupo de probandos con mutación negativa.

### **Seguimiento y tratamiento**

Entre el total de pacientes incluidos, se encontró que 86 (57,7%) no cuentan con datos de seguimiento en el Instituto (36 pacientes) o, a pesar de contar con registro en el Instituto, carecen de notas en los sistemas digitales de notas y en el expediente físico durante los últimos dos años (49 pacientes). Este es un dato indirecto de no adherencia al manejo. Se obtuvo información en los expedientes o por medio de familiares de 7 defunciones.

Se consideró de forma arbitraria como “pacientes en seguimiento actual” aquellos pacientes con o sin registro en el instituto que contaban con alguna consulta en el



Instituto (Clínica de dislipidemias, consulta de Medicina interna, departamento de Endocrinología, principalmente) durante 2015 y 2016. En el grupo de pacientes con seguimiento se incluyó a 63 (42,3%) personas.

En cuanto al tratamiento, 55 pacientes (87.3%) se encuentran actualmente en tratamiento con estatinas (1 paciente sin estatina por embarazo y 7 pacientes sin datos del último tratamiento). Las estatinas indicadas con mayor frecuencia fueron: atorvastatina (37 pacientes), rosuvastatina (11 pacientes), simvastatina (2 pacientes). En 21 pacientes (33.3%) se indicó dosis máxima de estatina, sólo 12 pacientes cumplieron con esta indicación. A 23 pacientes (36.5%) se le indicó ezetimibe, habiéndose indicado terapia farmacológica máxima (dosis máxima de estatina más ezetimibe 10 mg) en 14 pacientes (22.2%), 7 pacientes cumplieron con la indicación.

En el grupo de seguimiento, la mediana de lípidos fue: triglicéridos 118 mg/dl (RIC: 91-168), colesterol total 214 mg/dl (RIC: 172-273), C-LDL 155 mg/dl (RIC: 108-213), C-HDL 49 mg/dl (RIC: 39.5-57), porcentaje de reducción de C-LDL 39.73% (RIC: 17.2-56).

La tabla 4 reúne las características de los pacientes en seguimiento y su relación con la consecución de los objetivos de tratamiento hipolipemiante (C-LDL <100 mg/dl y reducción de C-LDL  $\geq$  50%). Sólo 12 (19%) pacientes logró una concentración de colesterol LDL <100 mg/dl. Fueron 20 (31.7%) pacientes lo que consiguieron una reducción de colesterol LDL igual o mayor al 50% con respecto a la concentración basal y 21 (33.3%) pacientes cumplió con cualquiera o ambos criterios. No se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre el logro de colesterol LDL < 100 mg/dl y el género, mutación, presencia de xantomas, historia de eventos cardiovasculares, otros factores de riesgo cardiovascular ni el tratamiento farmacológico indicado. Sólo se encontró asociación entre la consecución de colesterol LDL <100 mg/dl con reducción de 50% o más del colesterol LDL.

Sólo 28 (44.4%) pacientes indicaron tomar la medicación indicada en cuento al tipo y dosis de fármaco prescrito en la última previa, mientras que más de la mitad de los pacientes tomaron una dosis menor o abandonaron la medicación.

**TABLA 4: Comparación de pacientes que alcanzaron o no la meta terapéutica de LDL <100 mg/dl**

|  | <b>C-LDL &lt; 100mg/dl<br/>(n: 12)</b> | <b>C-LDL &gt; 100mg/dl<br/>(n: 49)</b> |
|--|--|--|
| <b>Género masculino/femenino (%)</b>           | 3/9                                    | 12/37                                  |
| <b>Probandos</b>                               | 10                                     | 21                                     |
| <b>Familiares de probandos</b>                 | 2                                      | 28                                     |
| <b>Mutación positiva</b>                       | 1                                      | 3                                      |
| <b>Xantomas</b>                                | 7                                      | 38                                     |
| <b>Historia de cardiopatía isquémica (%)</b>   | 4                                      | 9                                      |
| <b>Historia IAM</b>                            | 2                                      | 1                                      |
| <b>Historia EVC</b>                            | 1                                      | 1                                      |
| <b>Historia enfermedad arterial periférica</b> | 0                                      | 1                                      |
| <b>DM2</b>                                     | 1                                      | 4                                      |
| <b>Tabaquismo</b>                              | 6                                      | 16                                     |
| <b>HAS</b>                                     | 5                                      | 6                                      |
| <b>&gt;50% reducción C-LDL</b>                 | 11                                     | 9 (p:0.000)                            |
| <b>Dosis máxima de estatina</b>                | 2                                      | 10                                     |
| <b>Terapia máxima</b>                          | 1                                      | 6                                      |
| <b>Adherencia al tratamiento</b>               | 7                                      | 21                                     |

En cuanto a los efectos adversos, no se identificó elevación de transaminasas ni CPK, el grupo en seguimiento tuvo una mediana de ALT de 25 (RIC: 15-38), AST de 23 (RIC: 17-31) y CPK de 94 (RIC: 67.7-131). El único motivo de discontinuación referido en los expedientes fue embarazo en 1 paciente.

## DISCUSIÓN

La edad de diagnóstico en los probando fue mayor que en familiares, similar a lo descrito en otras series. Sin embargo, no la edad de los familiares identificados con mutación negativa fue mayor a la de los probandos del mismo grupo, lo que podría estar en relación con el bajo número de pacientes que fueron incluidos en el screening y a que se excluyeron de este análisis a los pacientes menores de 18 años. Aunque la diferencia de edad en estudios como Safe Heart fue estadísticamente significativa (25).

El grupo de probandos presentó con mayor frecuencia antecedente de evento cardiovascular, en relación a la mayor exposición a hiperlipidemia. En otros estudios (25) la prevalencia de eventos cardiovasculares fue del 14%, en el presente estudio la prevalencia fue mayor (25%) probablemente asociado a los pocos familiares incluidos en el screening, por lo que el número de pacientes jóvenes y sin otros antecedentes patológicos fue menor que en otros estudios. Además la prevalencia de otros factores de riesgo cardiovascular fue alta en este grupo, muy por encima de la prevalencia en población abierta reportadas en la Encuesta Nacional en Salud 2012 (31). Habiéndose identificado por Silva que la presencia de diabetes mellitus tipo 2 (OR: 7.97; 95% CI: 2.07-30.66), tabaquismo (OR: 3.70; 95% CI: 1.09-12.50) y HDL (OR: 0.95; 95% CI: 0.90-0.99) se asocian a un mayor riesgo en población con HF (30).

Llama la atención que la concentración de triglicéridos fue mayor en probandos a pesar de tener una mediana de IMC menor que los familiares, lo que podría estar asociado a otros factores asociados a Hipertrigliceridemia como alteraciones en el metabolismo de glucosa diferentes a diabetes mellitus, fármacos como betabloqueadores, consumo de alcohol, entre otros que no fueron estudiadas de forma sistemática.

En el grupo de pacientes incluidos en el presente estudio se encontró que el 31,8% de los pacientes con estudio genético presentaron una mutación, siendo un porcentaje más bajo que el reportado en otros estudios. Sin embargo, aún está pendiente el resultado de más de la mitad de los pacientes identificados por criterios clínicos como afectados definitivos o probables de hipercolesterolemia familiar heterocigota. Hasta el momento sólo dos pacientes familiares de probandos con mutación positiva tuvieron resultado negativo quizá el número bajo de familiares incluidos en muchas familias. El desarrollo de nuevos instrumentos como los criterios desarrollados por Besseling (29) para aproximarnos a la posibilidad de encontrar una mutación positiva, ayudarán a realizar el estudio en la población con mayor probabilidad de estar afectada.

El seguimiento de los pacientes identificados con HF fue posible en menos de la mitad de los pacientes.

La indicación de dosis máxima de estatina y dosis máxima de tratamiento hipolipemiante fue baja, alrededor del 20% con un apego adecuado sólo en la mitad de esos pacientes. De forma similar a otros estudios (25) no se encontró asociación entre estas terapias y el logro de las metas terapéuticas. Ninguno de estos parámetros analizados se asoció con el cumplimiento de las metas terapéuticas, pero el cumplimiento con las indicaciones en cuanto a dosis y tipo de medicamento sí se asoció a la obtención de dichas metas. Esto refleja la complejidad de situaciones y motivos que llevan al paciente a tener una baja adherencia al tratamiento como la ausencia de síntomas, el costo de los medicamentos, ausencia de beneficio percibido por el paciente, etc., que requieren su identificación precisa para el desarrollo de estrategias adecuadas para mejorar la misma.

Entre las limitaciones del presente estudio podemos mencionar que sólo se realizó estudio en cascada en 33 familias de probandos, considerando 5 o más familiares

estudiados. El resto de los probando no cuentan con dicho estudio o se estudió un pequeño número de familiares. Además, un gran número de pacientes perdió seguimiento en el Instituto.

## CONCLUSION

El seguimiento de los pacientes con hipercolesterolemia familiar es esencial por el alto riesgo cardiovascular asociado. Un porcentaje bastante bajo alcanza la meta de C-LDL <100mg/dl, en relación al bajo apego al esquema terapéutico indicado en la consulta. No todos los pacientes con HF requieren una dosis máxima de estatina o terapia hipolipemiente máxima, pero el cumplimiento con la terapéutica indicada por el médico sí se asocia a mayor probabilidad de alcanzar el objetivo de reducción de al menos 50% del C-LDL.

Se requieren estudios prospectivos a largo plazo para definir el impacto en morbi-mortalidad cardiovascular en pacientes con hipercolesterolemia familiar en población mexicana y los factores que influyen en ésta. Además de dilucidar las barreras para el apego al tratamiento farmacológico.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Melissa A. Austin, Carolyn M. Hutter, Ron L. Zimmern, and Steve E. Humphries. Genetic Causes of Monogenic Heterozygous Familial Hypercholesterolemia: A HuGE Prevalence Review. *Am J Epidemiol* 2004;160:407–420.
2. Anne K Soutar and Rossi P Naoumova. Mechanisms of Disease: genetic causes of familial hypercholesterolemia. *Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine*. APRIL 2007 VOL 4 NO 4
3. Akl C Fahed and Georges M Nemer. Familial Hypercholesterolemia: The Lipids or the Genes *Nutrition & Metabolism* 2011, 8:23
4. Robles L, Huerta A, Ordoñez ML, et al. Mutational and genetic linkage analyses of autosomal dominant hypercholesterolemia in Mexico: Evidence for further genetic heterogeneity. *Arch Med Res* 2006;37:102-108.
5. Vaca G, Vazquez A, Magaña MT, et al. Mutational analysis of the LDL receptor and APOB genes in Mexican individuals with autosomal dominant hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2011;218 (2):391-6
6. Garcia CK, Wilund K, Arca M, et al: Autosomal recessive hypercholesterolemia caused by mutations in a putative LDL receptor adaptor protein. *Science* 2001, 292:1394-8
7. Simon N. Pimstone, Xi-Ming Sun, Christele du Souich, Jiri J. Frohlich, Michael R. Hayden, Anne K. Soutar. Phenotypic Variation in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998;18:309-315

8. R. Huijgen, S. W. Fouchier, M. Denoun, B. A. Hutten, M. N. Vissers, G. Lambert, and J. J. P. Kastelein. Plasma levels of PCSK9 and phenotypic variability in familial hypercholesterolemia. *J. Lipid Res.* 2012. 53: 979–983
9. Ferranti, *Circulation.* 2016;133:1067-1072. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018791
10. G. Kees Hovingh, Michael H. Davidson, John J.P. Kastelein, and Anne M. O'Connor. Clinical update Diagnosis and treatment of familial Hypercholesterolaemia. *European Heart Journal* (2013) 34, 962–971
11. Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. *BMJ* 1991;303(6807):893-896.
12. Børge G. Nordestgaard, M. John Chapman, Steve E. Humphries, Henry N. Ginsberg, Luis Masana, Olivier S. Descamps, Olov Wiklund, Robert A. Hegele, Frederick J. Raal, Joep C. Defesche, Albert Wiegman, Raul D. Santos, Gerald F. Watts, Klaus G. Parhofer, G. Kees Hovingh, Petri T. Kovanen, Catherine Boileau, Maurizio Averna, Jan Bore'n, Eric Bruckert, Alberico L. Catapano, Jan Albert Kuivenhoven, Paivi Pajukanta, Kausik Ray, Anton F. H. Stalenhoef, Erik Stroes, Marja-Riitta Taskinen, and Anne Tybjærg-Hansen, for the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease. *European Heart Journal* (2013) 34, 3478–3490
13. Annemarie H. Pijlman, Roeland Huijgen, Sandra Verhagen, Anton F.H. Stalenhoef, Ben P.M. Imholz, An Ho Liem, John J.P. Kastelein, Frank L.J. Visseren. Evaluation of cholesterol lowering treatment of patients with familial hypercholesterolemia: A large crosssectional study in the Netherlands. *Atherosclerosis* 2010;209(1):189-194.
14. J. Dunbar-Jacob, M.K. Mortimer-Stephens. Treatment adherence in chronic disease. *Journal of Clinical Epidemiology* 54 (2001) S57–S60
15. Marsola, A.P.Z.C. and Cesarino, E.J. (2014) Factors Related to Adherence with Treatment of Dyslipidemic Patients on Continuous Use of Oral Lipid-Lowering Drugs. *Health*, 6, 1694-1699.
16. Alice Dragomir, MSc, Robert Côté, MD, FRCP, Michel White, MD, FRCP, Lyne Lalonde, BPharm, PhD, Lucie Blais, PhD, Anick Bérard, PhD, Sylvie Perreault, BPharm, PhD. Relationship between Adherence Level to Statins, Clinical Issues and Health-Care Costs in Real-Life Clinical Setting. *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) 2009; 1098-3015/10/87 87–94*
17. J. M. H. Galema-Boers & M. J. Lenzen & R. T. van Domburg & J. Roeters van Lennep & G. G. van Bruchem-van de Scheur & E. J. Sijbrands & J. G. Langendonk. Predicting non-adherence in patients with familial hypercholesterolemia. *Eur J Clin Pharmacol* DOI 10.1007/s00228-013-1640-3.
18. Rosenstock IM, Strecher VJ, Becker MH. Social learning theory and the Health Belief Model. *Health Educ Q* 1988; 15:175-83.
19. Ying Jie Chee, Hian Hui Vincent Chan, Ngiap Chuan Tan. Understanding patients' perspective of statin therapy: can we design a better approach to the management of dyslipidaemia? A literature review. *Singapore Med J* 2014; 55(8): 416-421
20. Lytsy P, Westerling R. Patient expectations on lipid-lowering drugs. *Patient Educ Couns* 2007; 67:143-50.
21. Mann DM, Woodward M, Muntner P, Falzon L, Kronish I. Predictors of nonadherence to statins: a systematic review and meta-analysis. *Ann Pharmacother* 2010; 44:1410-21.
22. Chan DC, Shrank WH, Cutler D, et al. Patient, physician, and payment predictors of statin adherence. *Med Care* 2010; 48:196-202.
23. G. Hollman, M. Gullberg, A.-C. Ek, M. Eriksson & A. G. Olsson. Quality of life in patients with familial hypercholesterolaemia. *Journal of Internal Medicine* 2002; 251: 331–337
24. Jan C. Frich, Kirsti Malterud, Per Fugelli. Experiences of guilt and shame in patients with familial hypercholesterolemia: A qualitative interview study. *Patient Education and Counseling* 69 (2007) 108–113.
25. Nelva Mata, Rodrigo Alonso, Lina Badimón, Teresa Padró, Francisco Fuentes, Ovidio Muñoz, Francisco Perez-Jiménez, José López-Miranda, Jose L Díaz, Jose I Vidal, A Barba, Mar Piedecausa, Juan F Sanchez, Luis Irigoyen, Eliseo Guallar, José M Ordovas and Pedro Mata. Clinical characteristics and evaluation of LDL-cholesterol treatment of the Spanish Familial Hypercholesterolemia Longitudinal Cohort Study (SAFEHEART). *Lipids in Health and Disease* 2011, 10:94.
26. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. 2006.

27. Teramoto T, Sasaki J, Ueshima H, et al., Japan Atherosclerosis Society (JAS) Committee for Epidemiology and Clinical Management of Atherosclerosis. Diagnostic criteria for dyslipidemia. Executive summary of Japan Atherosclerosis Society (JAS) guideline for diagnosis and prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases for Japanese. *J Atheroscler Thromb* 2007; 14:155–158.
28. Civeira F, Ros E, Estibaliz J, et al. Comparison of genetic versus clinical diagnosis in familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2008; 102:1187-1193.
29. Besseling J, Reitsma JB, Gaudet D, et al. Selection of individuals for genetic testing for familial hypercholesterolaemia: development and external validation of a prediction model for the presence of a mutation causing familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J* 2016; doi: 10.1093/eurheartj/ehw135. [Epub ahead of print]
30. Silva P. R.S. et al. Predictors of cardiovascular events after one year of molecular screening for Familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 250 (2016) 144e150
31. ENSANUT 2012. <http://ensanut.insp.mx>

## ANEXOS

### CRITERIOS DUTCH CLINIC

Criterios diagnósticos de la *Dutch Lipid Clinic Network* (DLCN) para la hipercolesterolemia familiar

|   | Puntos |
|---|--------|
| <i>Historia familiar</i>  |        |
| a) Familiar de primer grado con enfermedad cardiovascular precoz (<55años varón; <60años mujer)                         | 1      |
| b) Familiar de primer grado con cLDL>percentil 95   | 1      |
| c) Familiar de primer grado con xantomas tendinosos o arco corneal  | 2      |
| d) Niños <18 años con cLDL>percentil 95   | 2      |
| <i>Historia personal</i>  |        |
| a) El paciente tiene historia de enfermedad coronaria precoz (<55años varón; <60años mujer)                             | 2      |
| b) El paciente tiene historia de enfermedad cerebrovascular o arterial periférica precoz (<55años varón; <60años mujer) | 1      |
| <i>Examen físico</i>  |        |
| a) Xantomas tendinosos  | 6      |
| b) Arco corneal en pacientes <45años  | 4      |
| <i>Datos bioquímicos (cLDL en mmol/l [mg/dl])</i>   |        |
| >8,5 [330]  | 8      |
| 6,5-8,4 [250-329]   | 5      |
| 5,0-6,4 [190-249]   | 3      |
| 4,0-4,9 [155-189]   | 1      |
| <i>Análisis genético ADN</i>  |        |
| a) Mutación funcional en los genes LDLR, APOB o PCSK9   | 8      |

8 puntos: diagnóstico cierto; 6-7: diagnóstico probable; 3-5: diagnóstico posible; <3: diagnóstico improbable.

### CRITERIOS SIMON BROOME

| Simon Broome criterios diagnósticos para la hipercolesterolemia familiar  |
|---|
| Hipercolesterolemia familiar DEFINITIVA:  |
| Requerido = laboratorio de niveles altos de colesterol:   |
| • Adultos = Total de los niveles de colesterol > 290 mg/dl (7,5 mmol/L) o LDL-C> 190 mg/dl (4,9 mmol/L)                   |
| • Niños menores de 16 años de edad = niveles de colesterol total > 260 mg/dl (6,7 mmol/L) o LDL-C> 155 mg/dl (4,0 mmol/L) |
| Más al menos uno de los dos:  |



1. Examen físico = xantomas tendinosos, o familiares de primer o segundo grado con xantomas tendinosos.  
O
2. Pruebas basadas de ADN con una mutación del receptor de LDL, apo B-100, o una mutación PCSK9.

POSIBLE hipercolesterolemia familiar

Laboratorio = niveles altos de colesterol:

- Adultos = Total de los niveles de colesterol > 290 mg/dl (7,5 mmol/L) o LDL-C > 190 mg/dl (4,9 mmol/L)
- Niños menores de 16 años de edad = niveles de colesterol total > 260 mg/dl (6,7 mmol/L) o LDL-C > 155 mg/dl (4,0 mmol/L)

Más al menos uno de los dos:

1. Historia de la familia de al menos uno de lo siguiente:

Historia familiar de infarto de miocardio en:

- Edad de 60 años o menos en el primer grado
- 50 años de edad o más joven en segundo grado

O

2. Antecedentes familiares de colesterol total elevado

Mayor de 290 mg/dl (7,5 mmol/l) en adultos de primer o segundo grado.

Mayor que 260 mg/dl (6,7 mmol/L) en el niño, hermano o hermana menor de 16 años.

Austin MA, Hutter CM, Zimmern RL, Humphries SE. Genetic causes of monogenic heterozygous familial hypercholesterolemia: a HuGE prevalence review. American journal of epidemiology. 2004;160:407-420.