

## Caracterización clínica de pacientes con hipercolesterolemia familiar

### Clinical characterization of patients with familial hypercholesterolemia

Alfredo Herrera González, Josanne Soto Matos, Teddy Osmin Tamargo Barbeito, Ladimir Bermúdez Manga

Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras". La Habana, Cuba.

---

#### RESUMEN

**Introducción:** la hipercolesterolemia familiar es el trastorno genético asociado con la enfermedad coronaria prematura por concentraciones de colesterol LDL elevadas.

**Objetivo:** caracterizar la hipercolesterolemia familiar.

**Métodos:** estudio retrospectivo de una serie de casos. Se les aplicó la escala de OMS-MEDPED a 538 pacientes atendidos en la consulta de dislipidemias en el período 2008-2013. La muestra final quedó conformada por 393 pacientes con puntaje de dicha escala  $\geq 3$ .

**Resultados:** predominó el sexo femenino y los menores de 60 años de ambos sexos. Se halló diferencia significativa entre los diferentes estratos según los antecedentes familiares, no así para los factores de riesgo. La enfermedad coronaria precoz y las manifestaciones clínicas como los xantomas fueron más frecuentes en los pacientes positivos.

**Discusión:** la detección temprana es la clave del éxito para prevenir enfermedades cardiovasculares entre individuos afectados por HF. De modo general, debe plantearse la sospecha diagnóstica en las situaciones siguientes: familiares de primer grado de pacientes diagnosticados de HF, pacientes con historia familiar de cardiopatía isquémica precoz, pacientes con historia personal de cardiopatía isquémica precoz, cifras de LDLc  $> 4,9$  mmol/L o  $> 4,1$  mmol/L en niños y adolescentes, detección de arco corneal antes de los 45 años de edad, presencia de xantomas tendinosos, pobre respuesta a tratamiento médico con las estatinas.

**Conclusión:** la frecuencia de hipercolesterolemia familiar fue alta. Las manifestaciones clínicas son más evidentes en los pacientes con criterios positivos del trastorno objeto de estudio. La aterosclerosis subclínica está presente significativamente en pacientes con criterios positivos de hipercolesterolemia familiar.

**Palabras clave:** hipercolesterolemia familiar; dislipidemias primarias; OMS-MEDPED.

---

## ABSTRACT

**Introduction:** familial hypercholesterolemia is a genetic disorder associated with premature coronary disease due to elevated LDL cholesterol.

**Objective:** characterize familial hypercholesterolemia.

**Methods:** this is a retrospective case series study. WHO - MedPed scale was applied to 538 patients and the final sample was composed of 393 patients with score  $\geq 3$ .

**Results:** there was female predominance and ageds under 60 of both sexes. Significant difference between the different strata was found by family history, but not for the risk factors. Early coronary disease and clinical manifestations as xanthomas were more frequent in the positive patients.

**Conclusion:** the frequency of familial hypercholesterolemia was high. Clinical manifestations are more evident in patients with positive criteria for the disorder under study. Subclinical atherosclerosis is significantly present in patients with positive criteria of familial hypercholesterolemia.

**Keywords:** familial hypercholesterolemia; primary dyslipidemia; WHO-MedPed.

---

## INTRODUCCIÓN

La hipercolesterolemia familiar (HF) es el trastorno genético más frecuente asociado con enfermedad coronaria prematura (ECP). Su mecanismo de transmisión es autosómico dominante. Se produce principalmente por mutaciones en el gen del receptor LDL (LDLr) y menos frecuentemente por mutaciones del gen de la apolipoproteína B (APOB) y del gen *Proprotein Convertase Subtilisin/kexin type 9* (PCSK9).<sup>1</sup> El diagnóstico clínico se basa en concentraciones elevadas de LDLc, historia familiar de hipercolesterolemia, antecedentes de ECP y la presencia de xantomas y/o arco corneal.

La forma homocigótica tiene una frecuencia de 1 en 1 millón de personas, mientras que las formas heterocigóticas se presentan en 1 de cada 500. El gen que codifica el receptor de LDL se divide en 18 exones que codifican diferentes aminoácidos responsables de diferentes funciones del LDLr. Se han descrito más de 1 000 mutaciones en LDLr en pacientes con HF. Las mutaciones causantes de HF en el LDLr se han clasificado en 5 clases funcionales.<sup>2</sup>

---

Un comité de expertos en HF de la *National Lipid Association* (NLA) de los Estados Unidos de Norteamérica ha recomendado la pesquisa universal de hipercolesterolemia en edades entre 9 y 11 años<sup>3</sup> y en niños mayores de 2 años con historia de hipercolesterolemia familiar o enfermedad cardiovascular prematura. El diagnóstico de certeza se establece en pacientes con historia personal y familiar de hipercolesterolemia severa y la presencia de una mutación funcional. Sin embargo, esta concurrencia de datos no puede concretarse en todos los pacientes, por lo que se han establecido índices diagnósticos basados en aspectos clínicos.

Existen tres herramientas para diagnosticar HF: el programa *Make Early Diagnosis to Prevent Early Death* (MedPed) en Estados Unidos,<sup>4</sup> *The Simon Broome Register Group* en Inglaterra<sup>5</sup> y la *Dutch Lipid Clinic Network*.<sup>6</sup>

En Cuba no se conoce la prevalencia de HF, al menos no ha sido previamente reportada. Se realizó un estudio de aproximación a la prevalencia de la HF y se han identificado 3 mutaciones del gen del receptor de la LDL, dos de ellas proveniente de nuestros ancestros procedentes del flujo migratorio de personas del continente Europeo, específicamente de España y del continente africano (de donde se traían los esclavos) y una tercera mutación que es autóctona y que no ha sido reportada en ningún otro país.<sup>7</sup>

La investigación realizada se propuso dar respuesta a las interrogantes científicas generadas por el desconocimiento de la frecuencia de la HF en la consulta y la necesidad de caracterizar los pacientes según variables demográficas, clínicas y lipídicas. Por lo que se planteó como objetivo caracterizar la HF en la consulta de dislipidemias, en el período 2008 - 2013.

## MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo de una serie de casos en la Consulta de Dislipidemias Primarias del Hospital "Hermanos Ameijeiras" por altas sospechas de tener una causa genética de sus trastornos lipídicos, en el periodo comprendido entre los años 2008 y 2013. Se incluyeron pacientes dislipidémicos por sospecha de dislipidemia primaria en los que se demostró la existencia de niveles de colesterol total (CT)  $\geq 5,2$  mmol/L y de triglicéridos (TAG)  $\leq 2,3$  mmol/L y se excluyeron los pacientes con IMC  $> 30$ , consumo habitual de alcohol o prescripción de medicamentos que causen elevaciones de niveles de cualquiera de las lipoproteínas, consumo de medicamentos que eleven CT y pacientes con enfermedades que causen dislipidemia secundaria, hipotiroidismo, enfermedad renal crónica, síndrome nefrótico, diabetes mellitus.

De la historia individual de cada paciente se empleó la información necesaria para responder cada uno de los acápites de la escala de Criterios del Programa Internacional de OMS, MEDPED para diagnóstico de hipercolesterolemia familiar (cuadro) que incluye: historia familiar, antecedentes personales, examen físico, estudios bioquímicos (niveles de LDLc) y los *tests* genéticos no fueron realizados por no contar con esta técnica.

**Cuadro.** Escala de Criterios del Programa Internacional de OMS, MEDPED para diagnóstico de hipercolesterolemia familiar

<b>1 Historia familiar</b>	
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 LDLc > 3,8 mmol/L	2
<b>2 Antecedentes personales</b>	
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
<b>3. Examen físico</b>	
Xantomas tendinosos	6
Arco corneal antes de los 45 años	4
<b>4. Estudios bioquímicos</b>	
LDLc > 330 mg/ dL (> 8,5 mmol/L)	8
LDLc entre 250-329 mg/ dL (6,5- 8,5 mmol/L)	5
LDLc entre 190-249 mg/ dL (4,9- 6,4 mmol/L):	3
LDLc entre 155- 189 mg/dL (4-4,8 mmol/L)	1

De acuerdo con la puntuación obtenida (puntaje en caso de respuesta afirmativa), los resultados fueron clasificados del modo siguiente: 8 puntos, diagnóstico positivo; 6 - 7 puntos, diagnóstico probable; 3 - 5 puntos, diagnóstico posible; 0 - 2 puntos, diagnóstico improbable.

El CT, colesterol HDL, colesterol LDL y triglicéridos fueron medidos usando métodos directos enzimáticos estándares con reactivos Roche en el autoanalizador Hitachi.

A los pacientes clasificados en algún estrato de posibilidad de padecer de HF se les realizó una ecografía Doppler de las carótidas para determinar el grosor de la íntima media (GIM), en 10 mm de extensión de la arteria, que se consideró positivo cuando el valor fue > 0,75 mm y negativo, cuando fue inferior a este valor. También se evaluó la existencia de placa de ateroma en cualquier localización durante el estudio Doppler carotídeo. Los casos con GIM positivo y placa de ateroma, sin manifestaciones clínicas, fueron considerados con aterosclerosis subclínica, al existir evidencia de lesión estructural de la pared arterial.

Se utilizaron medidas de resumen para variables cuantitativas (media y desviación estándar) y en las cualitativas, los porcentajes. Para la comparación de más de dos medias se utilizó la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis por la diferencia y el tamaño de las muestras lo que hace que las variables no tengan una distribución normal. Para la comparación de proporciones se utilizó la prueba ji cuadrado ( $\chi^2$ ). En todas las pruebas de hipótesis se fijó un nivel de significación de 0,05.

## RESULTADOS

Se revisaron 1 306 historias clínicas de pacientes referidos con sospecha de causa primaria. La muestra quedó conformada por 538 de cuyas historias clínicas se obtuvo la información necesaria para cumplimentar los requerimientos de la escala de OMS-MEDPED para diagnóstico de hipercolesterolemia familiar.

Del total de la muestra, en 393 pacientes los valores de dicha escala fueron  $\geq 3$  puntos. Es decir, adquirieron la condición de caso posible, probable o positivo y en 145 la clasificación fue de improbable lo que representó el 27 % de los pacientes.

La media de la edad fue  $57,0 \pm 11,2$  años; fueron más frecuentes los pacientes con edades superiores a 60 años de edad (44,0 %) y predominio del sexo femenino con 305 pacientes lo que aportó el 77,6 % de los casos. La mayoría de los pacientes clasificaron como posible (309; 78,6 %), le siguió en orden de frecuencia el positivo (44; 11,2 %) y, por último, el probable, con 40 (10,2 %).

No existieron diferencias significativas desde el punto de vista estadístico ( $p = 0,301$ ) en relación con la distribución del sexo. En todos los estratos predominó el sexo femenino, pero de forma bastante similar.

Hubo diferencias en cuanto a la existencia de antecedentes en familiares de primer grado de enfermedad coronaria y/o vascular precoz y ubicación por estratos (20,1 % vs. 42,5 % vs. 59,1 %;  $p < 0,001$ ); familiares de primer grado con LDLc  $> 210$  mg/dL (8,1 % vs. 35 % vs. 40,9 %;  $p < 0,001$ ) y familiares de primer grado con xantomas y/o arco corneal (8,1 % vs. 37,5 % vs. 27,3 %).

En los estratos posible y probable no se encontró ningún paciente con antecedente de familiar de primer grado menor de 18 años con LDLc  $> 150$  mg/dL, sin embargo, para el positivo hubo 12 casos lo que representó el 27,3 %, pero no se pudo aseverar diferencias desde el punto de vista estadístico por limitaciones de la prueba ji cuadrado.

El antecedente personal de enfermedad coronaria precoz fue más frecuente en el estrato positivo con 70,5 % y se presentó en menor cuantía en el posible con 8,4 %, lo cual fue estadísticamente significativo ( $p < 0,001$ ). La enfermedad vascular periférica o cerebral precoz también prevaleció en el estrato positivo con 36,4 %, pero no se pudo demostrar si las diferencias fueron significativas por limitaciones con la prueba ji cuadrado.

En relación con los signos clínicos, los pacientes del estrato positivo fueron los que mayor frecuencia de signos clínicos presentaron, prevalecieron el xantoma tendinoso con 75,0 %, el tuberoso con 29,05 % y el arco lipoideo antes de los 45 años.

La aterosclerosis subclínica fue más frecuente en los pacientes del estrato positivo, para el engrosamiento del complejo íntima media (CIM) con 90,9 % de los pacientes y la placa de ateroma tuvo al 59,1 % de los casos (tabla 1). Se corroboraron diferencias significativas entre los diferentes estratos y las variables que representan la aterosclerosis subclínica ( $p < 0,001$ ).

**Tabla 1.** Distribución de pacientes según estratos de la escala MEDPED y diferentes variables demográficas y clínicas

Variables	Estratos						p*	
	Posible n= 309		Probable n= 40		Positivo n= 44			
	No.	%	No.	%	No.	%		
<b>Sexo</b>							p= 0,301	
Masculino	64	20,7	11	27,5	13	29,5		
Femenino	245	79,3	29	72,5	31	70,5		
<b>Antecedentes familiares</b>								
Familiar de primer grado con enf. coronaria y/o vascular precoz	62	20,1	27	42,5	16	59,1		< 0,001
Familiar de primer grado con cLDL > 210 mg/dL	25	8,1	14	35,0	18	40,9		< 0,001
Familiar de primer grado con xantomas y/o arco corneal	25	8,1	15	37,5	12	27,3		< 0,001
Niño (hijo o hermano) < 18 años con cLDL > 150 mg/dL	0	0,0	0	0,0	12	27,3		**
<b>Antecedentes personales</b>								
Enfermedad coronaria precoz	26	8,4	11	27,5	31	70,5		< 0,001
Enfermedad vascular periférica o cerebral precoz	12	3,9	1	2,5	16	36,4		**
<b>Signos clínicos</b>								
Xantoma tuberoso	0	0,0	0	0,0	13	29,5		**
Xantoma cutáneo eruptivo	1	0,3	0	0,0	2	4,5		**
Xantelasma	21	6,8	6	15,0	7	15,9		**
Arco lipoideo (antes 45 años)	0	0,0	2	5,0	12	27,3		**
Pliegues palmares	0	0,0	0	0,0	1	2,3		**
Xantoma tendinoso	0	0,0	0	0,0	33	75,0		**
<b>Aterosclerosis subclínica</b>								
Engrosamiento de la CIM	111	35,9	20	50,0	40	90,9		< 0,001
Placa de ateroma	44	14,2	10	25,0	26	59,1		< 0,001

CIM: complejo íntima media.

\*Prueba ji cuadrado.

\*\* No se calcula por 25 % o más de frecuencias esperadas < 5.

Para todas las variables lipídicas se evidenciaron diferencias significativas entre los estratos del MEDPED. Se observó un incremento de las medias del colesterol total y de la LDL-colesterol a medida que se transita del estrato posible al positivo, excepto para la HDL-colesterol son bastante similares, aunque desde el punto de vista estadístico hubo diferencias, el valor de la probabilidad estuvo bastante cercano al nivel de significación de 0,05 ([tabla 2](#)).

**Tabla 2.** Estadísticos descriptivos de las variables lipídicas. Según estratos del MEDPED

Variables lipídicas	Estratos del MEDPED	Media $\pm$ DE (mmol/L)	Mínimo	Máximo	p*
Colesterol total	Posible	7,5 $\pm$ 0,8	5,5	10,5	< 0,001
	Probable	8,1 $\pm$ 0,9	6,4	9,8	
	Positivo	10,2 $\pm$ 2,0	6,7	14,5	
LDL-colesterol	Posible	5,6 $\pm$ 0,8	3,8	8,5	< 0,001
	Probable	6,2 $\pm$ 1,1	4,2	8,1	
	Positivo	8,4 $\pm$ 2,1	5,0	13,1	
HDL-colesterol	Posible	1,1 $\pm$ 0,3	0,3	2,7	0,049
	Probable	1,0 $\pm$ 0,3	0,6	2,0	
	Positivo	1,0 $\pm$ 0,3	0,3	1,5	

\*Prueba de Kruskal Wallis.

## DISCUSIÓN

La detección temprana es la clave del éxito para prevenir enfermedades cardiovasculares entre individuos afectados por HF. No pocos países desarrollados practican una pesquisa universal para la detección precoz de esta afección. De modo general, debe plantearse la sospecha diagnóstica en las situaciones siguientes: familiares de primer grado de pacientes diagnosticados de HF, pacientes con historia familiar de cardiopatía isquémica precoz, pacientes con historia personal de cardiopatía isquémica precoz, cifras de LDLc > 4,9 mmol/L o > 4,1 mmol/L en niños y adolescentes, detección de arco corneal antes de los 45 años de edad, presencia de xantomas tendinosos, pobre respuesta a tratamiento médico con las estatinas.

Para maximizar la detección de adultos con HF no diagnosticados se deben emplear 2 estrategias complementarias: 1. pesquisa directa de casos índice (probandos) entre adultos con hipercolesterolemia con al menos un hallazgo adicional como historia personal o familiar de estigmas clínicos o enfermedad cardiovascular prematura o historia familiar de hipercolesterolemia significativa y 2. pesquisa en cascada de parientes de primer, segundo, y eventualmente de tercer grado, del probando para detectar afectados, los cuales a su vez se convierten en casos índice.

En la presente serie se encontró alta frecuencia de HF, pero pueden existir dos interpretaciones opuestas a este fenómeno; por una parte puede que esté elevado el número de enfermos con alta sospecha HF, ya que se trata de una consulta especializada en trastornos lipídicos y no estamos evaluando a los pacientes en su área de salud, donde la frecuencia pudiera ser menor. Por otra parte, lo negativo de lo antes expuestos es que existen elementos importantes que faltan en la investigación como el tamizaje genético que brinda una puntuación muy alta y seguro nos modificaría el número de casos con alta probabilidad de HF. Se publica que la verdadera prevalencia de la HF está subestimada al nivel poblacional. Un trabajo reciente<sup>8</sup> de la *European Atherosclerosis Society* (EAS) notó una gran inconsistencia en el diagnóstico de dicha alteración, por ejemplo en los Países Bajos se diagnosticó al 71 % cifra similar a la de esta investigación, en Noruega el 43,0 % y en España, el 6,0 %.



Si bien en esta investigación más de la mitad de los pacientes que presentaron HF fueron menores de 60 años, no es despreciable la cifra de los mayores o iguales a dicha edad. Eso es un reflejo de la expectativa de vida en Cuba que, en la actualidad se encuentra en 78,3 años.<sup>9</sup> Además, tenemos una cobertura médica al nivel nacional que garantiza la atención primaria. Aún sin identificar que se trata de un paciente con una HF, este recibe medidas de prevención primaria y secundaria dirigidas a la reducción del riesgo cardiovascular, por lo cual los pacientes con HF alcanzan la sexta década de la vida sin complicaciones derivadas de la gran crisis aterosclerótica (infarto agudo de miocardio, enfermedad cerebro vascular, enfermedad renal crónica, insuficiencia arterial periférica).

Autores como *Najam* y *Ray*<sup>10</sup> han publicado que históricamente las manifestaciones clínicas de la HF y sus consecuencias aparecen en las mujeres en la quinta década de la vida y en los hombres, en la cuarta. En este trabajo se encontraron resultados similares a lo antes descrito.

En relación con el sexo, *Soska* y otros,<sup>11</sup> en un grupo de 1 728 adultos con HF, encontraron 600 pacientes del sexo masculino y 1 128 del femenino lo cual concuerda con la presente investigación. Respecto a los antecedentes familiares, existió una presencia creciente y significativa a medida que se progresa de caso posible a probable y a positivo, de antecedentes de familiar de primer grado con enfermedad coronaria y/o vascular precoz, valores de LDLc > 5,4 mmol/L o con hallazgos al examen físico (xantomas y arco corneal en < 45 años). No se pudo demostrar si existían diferencias respecto a elevaciones de LDLc en hijos o hermanos menores de 18 años, quizás por la ausencia de un programa en nuestro país de identificación de alteraciones lipídicas entre niños y adolescentes.

Sobre los antecedentes personales, se ha descrito que la HF<sup>12</sup> contribuye de manera importante a la aparición temprana de la enfermedad arterial coronaria. En este estudio, en la medida que se produce un cambio de categoría desde posible a positivo se incrementa la proporción de dicha enfermedad, hecho que no es sorprendente pues en muchas ocasiones se detecta el trastorno de los lípidos cuando el paciente sufre una afección cardiovascular.

*Vogt* y otros,<sup>13</sup> en pacientes con HF obtuvieron 41,8 % de enfermedad coronaria arterial, cifra inferior a la de este estudio. *Pereira* y otros<sup>14</sup> hallaron una prevalencia de enfermedad arterial periférica de 17,0 % y 28,2 % de enfermedad cardiovascular, así como una asociación independiente de dichas enfermedades con la HF con un odds ratio (OR) de 2,50 (p= 0,049), lo que significa que el odds (chance u oportunidad) de tener enfermedad arterial periférica y cardiovascular es aproximadamente 3 veces mayor en los que tienen HF.

En esta investigación se encontraron pacientes con HF y manifestaciones clínicas como los xantomas los cuales pueden presentarse alrededor de los párpados (xantasma palpebral) y los tendones de pies, manos y codos (xantoma aquileano más frecuente que los xantomas en los tendones extensores), raramente pueden provocar tendinitis aunque hay reportes de ruptura del tendón aquileano por grandes xantomas.<sup>15,16</sup> La acumulación de remanentes de lipoproteínas ricas en triglicéridos más común en las formas homocigóticas puede conducir a la formación de xantomas tuberosos. Los xantomas pueden ser omitidos en la exploración física o confundidos con lesiones tales como verrugas. Según *Kong* y otros,<sup>15</sup> los xantomas son importantes manifestaciones clínicas de trastornos de metabolismo de los lípidos, que se encuentran principalmente en pacientes con HF. Los xantomas tuberosos y tendinosos con amplia distribución y gran tamaño son poco frecuentes; sin embargo, pueden indicar la gravedad de HF y tienden a ser encontrados en homocigotos HF.



En niños y jóvenes con LDLc  $\geq 4,1$  mmol/L o colesterol no HDL  $\geq 4,9$  mmol/L se debe sospechar con fuerza la HF. En adultos, la sospecha se basa en la detección en ayunas de niveles de LDLc  $\geq 4,9$  mmol/L o colesterol no HDL  $\geq 5,6$  mmol/L. Como promedio entre pacientes heterocigotos no tratados, los niveles de LDLc y el colesterol total tienden a estar entre 5,6 y 14,2 mmol/L, respectivamente. Los rangos en homocigotos de colesterol total están entre 16,7 y 25,8 mmol/L, mientras en tratados y no tratados los niveles de LDLc son  $> 7,7$  y  $> 12,9$  mmol/L, respectivamente.<sup>17</sup>

Este estudio ratifica la utilidad de la detección del CIM en pacientes con HF como evidencia indirecta de enfermedad coronaria y, por ende, de conducta diagnóstica o terapéutica potencialmente agresiva respecto a niveles de LDLc y otros factores de riesgo.

Las pruebas genéticas (no disponibles en nuestro medio) pueden resultar de utilidad para diagnóstico en casos y familias seleccionados, especialmente entre familias recién diagnosticadas cuando la mutación causal no ha sido identificada. La prueba de ADN constituye el "gold standard" para diagnóstico en familias en las que ha sido identificada la mutación.

Existen opiniones divergentes sobre el valor creciente de las pruebas genéticas en pacientes con HF cuando realmente su fenotipo parece resultar más importante. En el presente, dado el elevado costo asociado a estas determinaciones (en especial la secuenciación de exones) estas pruebas no están disponibles en muchos escenarios clínicos y son limitados los datos que sustentan que mutaciones genéticas específicas influyen de modo independiente en los niveles de lípidos en el riesgo cardiovascular.

La no disponibilidad no debe constituir un impedimento para la adecuada conducta en estos casos. El fenotipo (grado de hiperlipidemia y años de exposición a colesterol elevado) es lo que determina el riesgo vascular.<sup>18,19</sup> Los pacientes deben ser tratados acorde a sus niveles de LDLc y no a su genotipo.

En conclusión, en nuestro estudio se observó una alta frecuencia de pacientes con HF y la proporción de pacientes disminuyó en la medida que cambiaba el estrato de posible, probable y positivo. Hubo predominio del sexo femenino en el total de los casos, con mayor proporción de pacientes de ambos sexos menores de 60 años.

Los antecedentes familiares y personales de enfermedad cardiovascular y /o vascular precoz, el tener un familiar de primer grado menor de 18 años con nivel elevado de LDLc, son determinantes en el grado de estratificación de los criterios de HF en esta muestra.

Las manifestaciones clínicas de HF son más evidentes en los pacientes con criterios positivos de HF, fundamentalmente a expensas de los xantomas; al igual que los niveles elevados de colesterol total, LDLc y la existencia de aterosclerosis subclínica.

#### **Declaración de conflictos de intereses**

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses en la realización del presente trabajo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS. Familial hypercholesterolemia. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease. Vol. II. New York: McGraw-Hill; 2001. Pp. 2863-913.
2. Rader DJ, Cohen J, Hobbs HH. Monogenic hypercholesterolemia: New insights in pathogenesis and treatment. *J Clin Invest.* 2003;111:1795-803.
3. Daniels SR, Gidding SS, de Ferranti SD. Pediatric aspects of familial hypercholesterolemias: recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol.* 2011;5:30-7.
4. Singh S, Bittner V. Familial Hypercholesterolemia. Epidemiology, diagnosis and screening. *Curr Atheroscler Rep.* 2015;17:482-5.
5. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. *BMJ.* 1991;303:893-6.
6. 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).
7. Nasiff-Hadad A, Klaindor SB, Jiménez PR, Baldor NF. Prevalencia de hipercolesterolemia en la población adulta del municipio Habana Vieja. *Rev Cubana Med Gen Integr.* 1992;8(4):293-306.
8. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J.* 2013;34:3478-3490a.
9. Peláez O. Esperanza de vida alcanza 78,45 años. Granma. 25 de mayo de 2015. [citado 25 May 2015 ] Disponible en: <http://www.granma.cu/cuba/2015-05-25/esperanza-de-vida-alcanza-7845-anos>
10. Najam O, Ray KK. Familial Hypercholesterolemia: a Review of the Natural History, Diagnosis, and Management. *Cardiol Ther.* 2015;4(1):25-38.
11. Soska V, Freiburger T, Cifkova R, Lanska V, Vrablik M, Fajkusova L, et al. Plasma HDL-cholesterol and triglyceride levels in familial hypercholesterolemia: data from the MedPed CZ database and the Czech population. *Clin Chim Acta.* 2011 May 12;412(11-12):920-4.
12. Wiegman A, Hutten BA, de Groot E, Rodenburg J, Bakker HD, Büller HR, et al. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004;292:331-7.
13. Vogt A, Keller C, Heigl C, Weiss N, Zöllner N. Two forms of familial hypercholesterolemia: differences in cardiovascular risk factors, cardiac and extracardiac atherosclerosis. *Dtsch Med Wochenschr.* 2014 Dec;139(50):2573-7.

14. Pereira C, Miname M, Makdisse M, Kalil Filho R, Santos RD. Association of peripheral arterial and cardiovascular diseases in familial hypercholesterolemia. *Arq Bras Cardiol.* 2014 Aug;103(2):118-23.
15. Kong MX, Zhang Q, Cao L, Zhao C, Ru GQ, Bi Q. Familial hypercholesterolaemia with tuberous and tendinous xanthomas: case report and mutation analysis. *Clin Exp Dermatol.* 2015 Mar 26.
16. Merkens LS, Myrie SB, Steiner RD, Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH. Sitosterolemia. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2014. [citado 4 Abr. 2013] Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK131810/>
17. Feinstein SB, Voci P, Pizzuto F. Noninvasive surrogate markers of atherosclerosis. *Am J Cardiol.* 2002;89:31-43.
18. Cenarro A, de Castro Orós I, Murillo Civera. Hipercolesterolemias genéticas. *Medicine.* 2013;11:2396-401.
19. Talmud PJ, Shah S, Whittall R, Futema M, Howard P, Cooper JA, et al. Use of low-density lipoprotein cholesterol gene score to distinguish patients with polygenic and monogenic familial hypercholesterolaemia: a case-control study. *Lancet.* 2013;381:1293-301.

**Recibido:** 9 de marzo de 2016.

**Aprobado:** 19 de marzo de 2016.

*Alfredo Herrera González.* Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras", San Lázaro No. 701 entre Belascoaín y Marqués González, Centro Habana. La Habana, Cuba. CP 10300. [aaerrez@infomed.sld.cu](mailto:aaerrez@infomed.sld.cu)