

# DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR EN ESPAÑA

## DOCUMENTO DE CONSENSO

---



FUNDACIÓN  
HIPERCOLESTEROLEMIA  
FAMILIAR

Esta obra se presenta como un servicio a la profesión médica. El contenido de la misma refleja las opiniones, criterios, conclusiones y/o hallazgos propios de sus autores, los cuales pueden no coincidir necesariamente con los de AstraZeneca. Cualquier producto mencionado deberá ser estrictamente prescrito y utilizado de acuerdo con la Ficha Técnica autorizada del producto en España.

© 2014 Fundación Hipercolesterolemia Familiar  
Reservados todos los derechos.

Edita: ERGON. C/ Arboleda, 1. 28221 Majadahonda (Madrid).

ISBN: 978-84-15950-66-0  
Depósito Legal: M-10444-2014  
Impreso en España

# Autores

---

Pedro Mata<sup>1</sup>, Rodrigo Alonso<sup>2</sup>, José R. González-Juanatey<sup>3</sup>, Lina Badimón<sup>4</sup>, Antonio Ruiz<sup>5</sup>, José L. Díaz-Díaz<sup>6</sup>, María Teresa Muñoz<sup>7</sup>, Ovidio Muñiz<sup>8</sup>, Jaime Dalmau<sup>9</sup>, Francisco Fuentes-Jiménez<sup>10</sup>, Luis Irigoyen<sup>11</sup>, Enrique Galve<sup>12</sup>, Feliciano J. Ramos<sup>13</sup>, Catalina Sánchez<sup>14</sup>, Gerardo Gonzalo<sup>14</sup>, José Javier Castrodeza<sup>15</sup>, José L. Zamorano<sup>16</sup>, Francisco Pérez-Jiménez<sup>10</sup>

<sup>1</sup>Medicina Interna. Presidente Fundación Hipercolesterolemia Familiar, Madrid. <sup>2</sup>Clínica de Lípidos, Medicina Interna. Fundación Jiménez Díaz, Madrid. <sup>3</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de Santiago de Compostela. <sup>4</sup>Cardiovascular Research Center (CSIC-ICCC), Institut Català de Ciències Cardiovasculars, Barcelona. <sup>5</sup>Atención Primaria. Unidad de Lípidos y Prevención Cardiovascular. Centro de Salud Pinto, Madrid. <sup>6</sup>Medicina Interna. Hospital Abente y Lago, A Coruña. <sup>7</sup>Servicio de Endocrinología. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Departamento de Pediatría. Universidad Autónoma. Madrid. <sup>8</sup>UCERV. UCAMI. Servicio de Medicina Interna. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla. <sup>9</sup>Unidad de Nutrición y Metabolopatías. Hospital Infantil La Fe, Valencia. <sup>10</sup>IMIBIC/Hospital Universitario Reina Sofía. Universidad de Córdoba. <sup>11</sup>Unidad de Lípidos. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Araba, Vitoria-Gasteiz. <sup>12</sup>Unitat d'Insuficiència Cardíaca. Servei de Cardiologia. Area del Cor. Hospital Vall d'Hebron, Barcelona. <sup>13</sup>Presidente de la Asociación Española de Genética Humana. Especialista en Pediatría y Genética Clínica. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza. <sup>14</sup>Paciente, Fundación Hipercolesterolemia Familiar, Madrid. <sup>15</sup>Ex Director Salud Pública. Consejería de Sanidad, Castilla y León. <sup>16</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Ramón y Cajal, Madrid.

## Coordinador

Pedro Mata

## Comité de Redacción

Pedro Mata, Rodrigo Alonso, José Ramón González-Juanatey, Lina Badimón, Antonio Ruiz

## Asesor Internacional

Gerald F. Watts

*Professor of Cardiometabolic Medicine, University of Western Australia, Australia.*

## Organización Promotora

Fundación Hipercolesterolemia Familiar

## Agradecimiento

AstraZeneca y Merck, Sharp & Dohme han contribuido a la edición y producción de este documento.

**Contacto:** Pedro Mata. Fundación Hipercolesterolemia Familiar. General Álvarez de Castro 14, 1<sup>º</sup>E. 28010 Madrid. Teléfono: +34 91 557 00 71. Email: pmata@colesterolfamiliar.org  
Publicado en Marzo 2014.

# Índice

---

	<i>Pág.</i>
<b>1</b> Introducción	6
<b>2</b> Metodología	6
<b>3</b> Diagnóstico clínico en adultos	6
<b>4</b> Diagnóstico clínico y cribado en niños y adolescentes	7
<b>5</b> Diagnóstico de la HF homocigota	7
<b>6</b> Diagnóstico genético	8
<b>7</b> Detección de la HF: Cribado en cascada familiar	8
<b>8</b> Riesgo cardiovascular en la HF	8
<b>9</b> Objetivo terapéutico y tratamiento en adultos	9
<b>10</b> Objetivo terapéutico y tratamiento en niños y adolescentes	10
<b>11</b> LDL-aféresis y trasplante hepático	10
<b>12</b> Tratamientos emergentes	11
<b>13</b> Papel de las organizaciones de pacientes en la detección de la HF y en el apoyo familiar	11
<b>14</b> Programa de detección de la HF en Castilla y León	12
<b>15</b> Resumen de recomendaciones	12

# Diagnóstico y tratamiento de la hipercolesterolemia familiar en España: Documento de consenso

## RESUMEN

La hipercolesterolemia familiar (HF) es un trastorno genético frecuente que se manifiesta desde el nacimiento y que causa un aumento en los niveles plasmáticos de colesterol-LDL (c-LDL), xantomas y enfermedad coronaria (EC) prematura. Su detección y tratamiento precoz reduce la morbi-mortalidad coronaria. A pesar de la disponibilidad de un tratamiento eficaz, la HF está poco diagnosticada y tratada. La identificación de los casos índices y la posterior detección en cascada familiar utilizando los niveles de c-LDL y la detección genética es la estrategia más coste-efectiva para la detección de nuevos casos. El tratamiento crónico con estatinas ha disminuido el riesgo cardiovascular a los niveles de la población general. Los objetivos en c-LDL son < 130 mg/dL en los niños y adultos jóvenes, < 100 mg/dL en los adultos y < 70 mg/dL en los adultos con EC conocida o diabetes. En la mayoría de los pacientes es difícil conseguir estos objetivos, por lo que puede ser necesario el tratamiento combinado con ezetimiba u otros fármacos. Cuando no se alcanzan los objetivos con el máximo tratamiento farmacológico tolerado, una reducción de c-LDL  $\geq$  50% puede ser aceptable. La LDL-aféresis es útil en los pacientes homocigotos y en los heterocigotos graves resistentes al tratamiento. Este documento proporciona recomendaciones para el diagnóstico, cribado y tratamiento de la HF en niños y adultos, así como consejos específicos para los especialistas clínicos y médicos de atención primaria con el objetivo de mejorar el cuidado de los pacientes y reducir su carga de enfermedad cardiovascular.

**Palabras clave:** Hipercolesterolemia familiar, niños-adolescentes, diagnóstico genético, cribado en cascada, enfermedad cardiovascular, hipercolesterolemia familiar homocigota, tratamiento.

## SUMMARY

Familial hypercholesterolemia (FH) is a frequent genetic disorder clinically manifested since birth, associated with very high levels of plasma LDL-cholesterol (LDL-c), xanthomas and premature coronary heart disease. Its early detection and treatment reduce coronary morbidity and mortality. Despite effective treatment is available FH is underdiagnosed and undertreated. Identification of index cases and cascade screening using LDL-c levels and genetic testing are the most cost-effective strategy to detect new cases and starting early treatment. Long-term treatment with statins has decreased the vascular risk to the levels of the general population. LDL-c targets are < 130 mg/dL for children and young adults, < 100 mg/dL for adults, and < 70 mg/dL for adults with known coronary heart disease or diabetes. Most patients do not to reach these goals and combined treatments with ezetimibe or other drugs may be necessary. When the goals are not achieved with the maximum tolerated drug treatment, a reduction  $\geq$  50% in LDL-c levels can be acceptable. Lipoprotein apheresis can be useful in homozygous and in treatment-resistant severe heterozygous. This Consensus Paper gives recommendations on the diagnosis, screening and treatment of FH in children and adults, and specific advices to specialists and general practitioners with the objective of improving the clinical management of these patients in order to reduce the high burden of coronary heart disease.

**Keywords:** Familial hypercholesterolemia, children-adolescents, genetic testing, cascade screening, cardiovascular disease, homozygous familial hypercholesterolemia, treatment.

## 1. INTRODUCCIÓN

La hipercolesterolemia familiar (HF) es el trastorno genético más frecuente asociado con enfermedad coronaria prematura (ECP), debido a elevadas concentraciones de colesterol-LDL (c-LDL) desde el nacimiento<sup>1,2</sup>. Su mecanismo de transmisión es autosómico dominante y aproximadamente la mitad de la descendencia de una persona afecta presentará el trastorno. Se produce principalmente por mutaciones en el gen del receptor LDL (*RLDL*) 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>. Su prevalencia es de aproximadamente 1 de cada 300-500 personas en la población general estimándose en 100.000 personas en España las que presentan este trastorno<sup>1,3</sup>.

El diagnóstico clínico se basa en concentraciones elevadas de c-LDL, historia familiar de hipercolesterolemia, antecedentes de ECP y la presencia de xantomas y/o arco corneal<sup>1</sup>. La HF acelera la enfermedad aterosclerótica coronaria de una a cuatro décadas<sup>4</sup>. El riesgo de presentar un infarto de miocardio antes de los 60 años es de aproximadamente 50% en los varones y del 30% en mujeres sin tratamiento<sup>1</sup>. En España, el 55% de los varones y el 24% de las mujeres en la década de los 50 años han presentado manifestaciones de enfermedad coronaria<sup>5</sup>. La prevalencia y el elevado riesgo de desarrollar ECP hacen de la HF un problema de salud pública. A pesar del elevado riesgo cardiovascular la mayoría de los pacientes están sin diagnosticar ni tratar. El diagnóstico precoz permite utilizar medidas preventivas, entre ellas el tratamiento crónico con estatinas ha demostrado en los pacientes con HF sin enfermedad coronaria previa una marcada reducción del riesgo cardiovascular, similar al de la población general<sup>6</sup>.

Aunque la HF se puede sospechar con criterios clínicos, idealmente el diagnóstico genético es el definitivo. Para la identificación precoz en los familiares de un caso ya diagnosticado es recomendable la realización del cribado en cascada familiar, que se puede hacer con los niveles de colesterol-LDL (c-LDL) y, cuando se dispone, conjuntamente con el estudio genético<sup>7,8</sup>. De acuerdo con las últimas guías internacionales los pacientes con HF deben ser considerados de alto riesgo cardiovascular (RCV), y por tanto el objetivo en c-LDL debería ser inferior a 100 mg/dL o bien una reducción en c-LDL de al menos un 50%<sup>9,10</sup>.

### Necesidad de un documento de consenso para la detección y tratamiento de la HF

Los pacientes con HF suelen acudir al primer nivel asistencial; sin embargo, la mayoría están sin diagnosticar y, por tanto, sin tratamiento o bien con tratamiento insuficiente<sup>11,12</sup>.

En España, menos del 5% de los casos con confirmación genética de HF están en objetivo terapéutico óptimo y menos del 15% de estos están recibiendo el máximo tratamiento combinado<sup>12</sup>. Por otra parte, algunas Comunidades Autónomas han implementado estrategias diferentes para el diagnóstico de la HF mediante criterios clínicos y/o genéticos. La falta de homogeneidad en las estrategias diagnósticas y en el tratamiento hipolipemiente contribuye a que la HF siga poco diagnosticada e inadecuadamente tratada en España<sup>13</sup>.

Para evitar este vacío en la prevención de la enfermedad coronaria en esta población de alto riesgo se ha elaborado este documento de consenso cuyo objetivo es revisar la información actualmente disponible acerca del diagnóstico y tratamiento de la HF, y consensuar con un grupo de expertos, recomendaciones que ayuden a los especialistas clínicos y médicos de atención primaria (AP) a realizar un adecuado diagnóstico, tratamiento y cribado familiar con el fin de prevenir el desarrollo de la ECP. Además, este documento puede ayudar en la elaboración de políticas de prevención y promoción de la salud.

## 2. METODOLOGÍA

Para la elaboración de este documento se han seguido las recomendaciones del protocolo AGREE (*Appraisal of Guidelines Research & Evaluation*)<sup>14</sup>. La Fundación Hipercolesterolemia Familiar promovió la creación de un panel de expertos formado por seis internistas de clínicas de lípidos, tres cardiólogos, dos pediatras, un médico de AP, un endocrinólogo, una investigadora en aterosclerosis, un genetista clínico, un responsable en salud y dos personas con HF. Se realizó una búsqueda en las bases Medline, PubMed y Cochrane de todos los temas relacionados con la HF.

El documento se generó y consensuó en dos reuniones de trabajo presenciales y dos videoconferencias durante el 2013. Las recomendaciones se han clasificado de acuerdo con los criterios modificados del *National Health and Medical Research Council*<sup>15</sup> y se basan en la evidencia disponible y en la mejor práctica clínica. Los grados de recomendación se muestran en la tabla 1.

## 3. DIAGNÓSTICO CLÍNICO EN ADULTOS

El diagnóstico de la HF se basa en niveles elevados de c-LDL (generalmente > 220 mg/dL), historia familiar de hipercolesterolemia (especialmente si hay niños o adolescentes afectados), presencia de ECP y depósitos de colesterol en forma de xantomas y/o arco corneal (Tabla 2, Figura 1). Los xantomas tendinosos son patognomónicos de HF; sin embargo, se encuentran en menos del 30% de los casos confirmados de HF<sup>12,16</sup>. Se asocian con un mayor RCV<sup>17</sup> y, por tanto, se deben buscar mediante

palpación del tendón de Aquiles. Su ausencia no excluye el diagnóstico de HF.

Los pacientes con HF generalmente tienen niveles plasmáticos de c-LDL > 190 mg/dL. En ocasiones se puede observar una superposición en los niveles de colesterol entre pacientes con HF y la población general, sobre todo en los niños y adultos jóvenes, lo que dificulta su identificación<sup>18</sup>. Algunos pacientes pueden presentar niveles plasmáticos elevados de triglicéridos lo que no excluye una HF cuando la historia familiar lo apoya. Existen tres herramientas diferentes para establecer el diagnóstico clínico de la HF en el caso índice (CI): el programa MedPed norteamericano<sup>19</sup>, el registro Simon Broome británico<sup>8</sup> y los criterios de la red de clínicas de lípidos holandesa (RCLH)<sup>20</sup>. Los criterios de la RCLH son los que se utilizan actualmente en España. Se basan en un sistema de puntuación según la historia personal y familiar de determinadas variables (Tabla 3). El diagnóstico clínico es de certeza cuando la puntuación es  $\geq 8$  y de probabilidad cuando es  $\geq 6$ . La precisión de los criterios clínicos se ha comparado con el diagnóstico genético que es el “gold standard”, siendo los criterios de la RCLH los que en conjunto tienen mejor sensibilidad y especificidad<sup>21,22</sup>. Los criterios diagnósticos de la RCLH (Tabla 3) solo se deben utilizar para el diagnóstico del CI mayor de 18 años y nunca en sus familiares<sup>20,22</sup>.

El diagnóstico diferencial de la HF se debe realizar con la Hiperlipemia Familiar Combinada (Tabla 4), la Hipercolesterolemia Poligénica con agregación familiar y otras causas de hipercolesterolemia secundaria como el hipotiroidismo, el síndrome nefrótico, la colestasis y el tratamiento con determinados fármacos (esteroides, inmunosupresores, etc.).

#### 4. DIAGNÓSTICO CLÍNICO Y CRIBADO EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

El diagnóstico y tratamiento de los niños y adolescentes con HF precisa del consentimiento de los progenitores, y debe individualizarse en función de los antecedentes familiares de ECP, los niveles de colesterol y la presencia de otros factores de RCV (FRCV).

El diagnóstico se puede sospechar en presencia de niveles de c-LDL > 190 mg/dL o bien con niveles de c-LDL > 150 mg/dL cuando se tiene la confirmación genética de HF o al menos la evidencia de transmisión vertical de la hipercolesterolemia y/o ECP en uno de los progenitores. Los niveles de colesterol total y c-LDL discriminan bien entre aquellos niños con y sin HF antes de los 10 años<sup>23,24</sup>. Para el diagnóstico, se recomienda obtener la media de dos determinaciones del perfil lipídico (preferiblemente en ayunas) con al menos 2 meses de diferencia debido a la variabilidad biológica en la edad infantil y descartar las causas más frecuentes de hipercolesterolemia secundaria en la infancia-adolescencia. También debe preguntarse

por los antecedentes de hipercolesterolemia y de ECP en los progenitores o abuelos. No hay un criterio único respecto a la edad en la que se debe hacer el diagnóstico de HF. En general se recomienda el diagnóstico entre los 2 y los 10 años<sup>8,19,25-27</sup>. Su importancia es que cuanto antes se realice, más fácil será la adherencia a los hábitos de vida saludables. Este panel recomienda que el diagnóstico se debe realizar a partir de los 2 años, especialmente cuando uno de los progenitores ya está diagnosticado, y a ser posible antes de los 8 años.

El cribado de la HF en niños o adolescentes es un tema controvertido, en lo que respecta a quién y cuándo hacerlo, debido a los riesgos desconocidos de un tratamiento hipolipemiante a largo plazo iniciado en edades tempranas. Existen diferentes estrategias para la detección, como son el cribado en cascada familiar, el cribado universal y el cribado selectivo<sup>25</sup>. En un reciente documento de manejo de la HF en niños se recomienda realizar el cribado a partir de los 2 años cuando se conoce el defecto molecular en la familia<sup>27</sup>. Además, en algunos países se recomienda estudiar primero mediante diagnóstico genético al padre afecto y, cuando el diagnóstico está confirmado, discutir con ellos las implicaciones del diagnóstico genético en los niños<sup>27-29</sup>.

#### 5. DIAGNÓSTICO DE LA HF HOMOCIGOTA

La Hipercolesterolemia Familiar Homocigota (HFHo) es una forma rara de HF que se produce cuando se hereda la misma mutación en el gen del *LDL* de ambos progenitores. Cuando se heredan mutaciones distintas en ambos alelos, se produce un cuadro conocido como “HF heterocigota compuesta” con una expresión que puede ser similar a la HFHo. Las mutaciones en los genes *APOB*, *PCSK9* y la hipercolesterolemia autosómica recesiva (*HAR*) también pueden producir un fenotipo similar que varía en gravedad<sup>1,30</sup>. Se estima que afecta a 1 caso por cada 800.000 a un millón de personas, aunque es mayor en determinadas regiones o países, presumiblemente debido a un efecto fundador y al aislamiento de una población. Los pacientes presentan hipercolesterolemia grave, xantomas y aterosclerosis acelerada.

El diagnóstico de HFHo se debe realizar alrededor de los 2 años o, inclusive, antes y se basa en una concentración de c-LDL sin tratamiento > 500 mg/dL o c-LDL con tratamiento máximo > 300 mg/dL, presencia de xantomas antes de los 10 años (Figura 1) e historia de hipercolesterolemia o de diagnóstico genético en ambos progenitores<sup>30</sup> (Tabla 5). Los xantomas interdigitales, especialmente entre los dedos pulgar e índice son patognomónicos de HFHo. Ambos padres deberían tener hipercolesterolemia y/o ser heterocigotos obligados para la misma mutación causante de HF.

Habitualmente se desarrolla una ateromatosis grave y generalizada que suele manifestarse clínicamente en

edades jóvenes. La gravedad de la aterosclerosis tiende a ser proporcional al grado y duración en el aumento de los niveles de c-LDL. También las variaciones moleculares influyen en la expresión fenotípica y gravedad de la HFHo y los pacientes con mutaciones de alelo nulo tienen un peor pronóstico<sup>30</sup>. Aunque la aterosclerosis coronaria severa es la principal causa de muerte, la estenosis aórtica también es una grave complicación y causa de mortalidad en numerosos pacientes con HFHo y a menudo requiere la sustitución de la válvula aórtica<sup>31,32</sup>. Se debe realizar un examen ecocardiográfico basal en los niños y después anualmente. Si aparece regurgitación aórtica se debería realizar un test de esfuerzo y, si su resultado es anormal, estaría indicada una coronariografía<sup>32</sup>. El AngioTAC coronario es un método no invasivo que permite la detección precoz de la aterosclerosis coronaria y aórtica y que podría ser utilizado en los adolescentes.

## 6. DIAGNÓSTICO GENÉTICO

La detección de una mutación con efecto patogénico en los genes descritos anteriormente establece el diagnóstico inequívoco de HF<sup>33</sup> y facilita el cribado en cascada familiar. En España, se han descrito más de 400 mutaciones en el gen del *LDL* asociadas a HF<sup>34</sup>. Sin embargo, la tasa de detección de una variante funcional en casos con diagnóstico clínico de HF puede ser muy variable, debido a errores en el diagnóstico clínico, aspectos técnicos o a la presencia de variaciones en genes asociados con hipercolesterolemia con herencia poligénica<sup>35,36</sup>. Por tanto, un test genético negativo no excluye el diagnóstico, sobre todo cuando el fenotipo sugiere una HF<sup>34,37</sup>. El diagnóstico genético se debe realizar en un laboratorio acreditado y debe incluir la secuenciación completa para identificar mutaciones puntuales y deleciones/inserciones para el gen del *LDL* y de la *APOB* y *PCSK9* y confirmar la patogenicidad<sup>38</sup>.

El diagnóstico genético solo se debe ofrecer a los casos índices con una puntuación  $\geq 6$  según los criterios de la RCLH, ya que tienen la mayor sensibilidad y especificidad<sup>22</sup>. Por otra parte, hasta un 24% de los familiares con un colesterol inferior al percentil 90 tienen un diagnóstico genético positivo, lo que justificaría realizar el análisis genético ya que estas personas pueden transmitir el trastorno a su descendencia<sup>7,39,40</sup>. Se ha demostrado que realizar el estudio genético de HF no afecta a la calidad de vida ni al bienestar psicológico de los niños o adultos<sup>41</sup>.

## 7. DETECCIÓN DE LA HF: CRIBADO EN CASCADA FAMILIAR

La HF cumple los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para el cribado sistemático de una en-

fermedad<sup>20</sup>. Esta aproximación es la más coste-efectiva para detectar nuevos casos de HF<sup>35,42</sup>. Una estrategia sistemática es esencial para la detección de los casos índices (CI) con HF. El CI es el primer miembro de una familia en ser diagnosticado y es fundamental para iniciar el cribado familiar en cascada. Los criterios diagnósticos de la RCLH solo se deben utilizar para el diagnóstico del CI mayor de 18 años y nunca en sus familiares. En la atención primaria, se deben buscar los CI mediante la detección oportunista basada en la historia personal y/o familiar de hipercolesterolemia y ECP (antes de los 55 años en varones y de los 60 años en mujeres). A nivel hospitalario los CI se deben buscar entre los pacientes menores de 60 años con enfermedad coronaria e hipercolesterolemia. Para realizar el cribado en los familiares de un CI ya diagnosticado de HF, se recomienda usar una combinación de niveles de c-LDL y análisis genético si se dispone de los recursos necesarios<sup>8-10</sup>.

Se han desarrollado programas de cribado genético en España, Gales, Holanda y Noruega<sup>43-45</sup>. Cuando se detecta un CI, se debe informar al paciente de la importancia del estudio genético. Si se identifica una variante funcional, se le debe indicar la importancia de informar a sus familiares del riesgo de presentar HF, del riesgo de enfermedad cardiovascular y de la detección precoz. El cribado en cascada debería comenzar por los familiares de primer grado para luego ampliarse al resto. Con el fin de una mejor utilización de los recursos, se recomienda que el cribado sistemático en cascada sea coordinado por un servicio especializado y dedicado que colabore con la atención primaria e idealmente con una organización de pacientes<sup>8,10</sup>.

## 8. RIESGO CARDIOVASCULAR EN LA HF

De acuerdo con las últimas guías internacionales, los pacientes con HF son considerados de alto RCV<sup>9,10</sup>; sin embargo, el riesgo puede variar entre individuos en función de la presencia de otros FRCV, especialmente el tabaco, los niveles elevados de lipoproteína(a) [Lp(a)], así como la presencia de aterosclerosis subclínica (Figura 2)<sup>46-49</sup>. La estratificación del riesgo basado en las ecuaciones de riesgo de Framingham o el SCORE de riesgo europeo no es adecuado en la HF, ya que lo infravaloran sistemáticamente<sup>9,10,19</sup>, especialmente en los pacientes jóvenes. En éstos, una medida del RCV a largo tiempo basada en la imagen de aterosclerosis subclínica podría ser adecuada.

La evaluación de la aterosclerosis coronaria subclínica se puede realizar de forma no invasiva, mediante la prueba de esfuerzo ECG, ecocardiografía de estrés, gammagrafía radioisotópica, angio-resonancia y la angio-TAC coronaria<sup>50-53</sup>. La evaluación de otros territorios vasculares incluye la ecografía carotídea y la determinación del índice



tobillo brazo (Tabla 6, Figura 3). Se recomienda evaluar la presencia de aterosclerosis a partir de los 30 años en varones y 40 años en mujeres, o antes, si hay FRCV. En el caso de que alguna de las pruebas de imagen muestre aterosclerosis significativa (estenosis > 50%) o una de las otras pruebas sea positiva, el paciente debe ser evaluado por Cardiología o Cirugía Vasculare.

Las Guías Internacionales en HF del 2004 estratificaron el RCV en alto, intermedio y bajo<sup>50</sup>. Sin embargo, la exposición desde el nacimiento a elevados niveles de colesterol confiere a los pacientes un alto riesgo de desarrollar una ECV prematura. Por otra parte, la presencia de un grupo de bajo riesgo dentro de un trastorno que globalmente se considera de alto riesgo puede inducir a confusión. Por tanto, este panel de expertos recomienda clasificar aquellos pacientes con HFHo, HF con enfermedad coronaria o con diabetes mellitus (DM) tipo 2, o aquellos con evidencia de enfermedad aterosclerótica subclínica significativa como de muy alto RCV. Aquellos pacientes con al menos un FRCV deben considerarse de alto RCV y el resto de pacientes, especialmente los jóvenes, se podría considerar de RCV moderado (Figura 2). La estratificación en niveles de riesgo ayuda al médico a individualizar la intensidad del tratamiento y permite una mejor utilización de los recursos.

## 9. OBJETIVO TERAPÉUTICO Y TRATAMIENTO EN ADULTOS

Este documento recomienda un objetivo en c-LDL plasmático < 100 mg/dL en adultos con al menos un FRCV y < 70 mg/dL si existe enfermedad coronaria, DM tipo 2 o la presencia de enfermedad aterosclerótica subclínica significativa. En el resto de los pacientes (varones < 30 años y mujeres < 40 años) que no tienen otro FRCV, un c-LDL < 130 mg/dL se podría considerar aceptable (Figura 4). Sin embargo, debido a la dificultad de conseguir este objetivo en la mayoría de los pacientes<sup>11,12</sup>, una reducción del c-LDL  $\geq$  50% puede considerarse como un objetivo secundario más realista, lo cual puede conseguirse con la utilización de estatinas potentes en monoterapia o en combinación con ezetimiba (Tabla 7)<sup>8,9,10,19</sup>. El conseguir el objetivo en c-LDL supone un reto para muchos pacientes y sus médicos. Un estudio demostró que solo el 21% de los pacientes con HF alcanza un c-LDL < 100 mg/dL, y solo una minoría recibía las dosis más altas de atorvastatina o rosuvastatina en combinación con ezetimiba<sup>11</sup>.

La prevención de la ECV en los pacientes con HF requiere de un manejo integral en el control de los FRCV. Se debe recomendar una dieta baja en grasas saturadas, grasa *trans* y colesterol, así como las medidas de actividad física encaminadas a controlar el peso corporal. Tanto en niños como en adultos, se pueden utilizar alimentos enriquecidos en estanoles/esteroles vegetales que pueden

reducir un 10% el c-LDL<sup>54</sup>. Se debe promover el no fumar y facilitar la deshabituación en el fumador.

Todo adulto con HF debe ser tratado con medidas dietéticas y con fármacos hipolipemiantes desde el momento del diagnóstico. Varios estudios han demostrado que el tratamiento hipolipemiante intensivo tiene efectos beneficiosos como la reducción del GIM carotídeo y la mejora de la función endotelial<sup>55,56</sup>. Además, estudios observacionales han confirmado el beneficio cardiovascular de las estatinas en los pacientes con HF<sup>6,57</sup>.

**Estatinas.** La base del tratamiento es el uso de una estatina potente, como atorvastatina o rosuvastatina, generalmente en dosis altas y con eficacia y seguridad demostrada en los pacientes con HF<sup>11,57,58</sup>. Las estatinas han demostrado reducir los episodios CV en distintos grupos de población, y la evidencia en la HF se basa en estudios observacionales y en puntos subrogados intermedios. El uso de estatinas potentes en monoterapia o en combinación con ezetimiba es coste-eficaz<sup>59</sup>. El tratamiento en adultos debe iniciarse una vez diagnosticado el trastorno y no debe interrumpirse salvo presencia de eventos adversos clínicamente relevantes o intolerancia a los fármacos.

En el caso del tratamiento de mujeres en edad fértil, se les debe informar que no hay contraindicación ni interacción con el uso de anticonceptivos orales, y que si desean quedarse embarazadas, el tratamiento debe interrumpirse desde al menos 2 meses antes de la concepción hasta el final del embarazo debido al riesgo potencial de anomalías fetales. Durante el embarazo y la lactancia solo se podrían tomar las resinas.

**Ezetimiba.** Reduce selectivamente la absorción intestinal del colesterol de la dieta y de origen biliar. Se puede combinar con cualquier estatina de forma segura y produce una reducción adicional en el c-LDL de aproximadamente un 20%<sup>60</sup>. Aunque, hasta la fecha no hay evidencia de una reducción de episodios CV con el tratamiento combinado con ezetimiba, la reducción adicional de colesterol es a menudo necesaria para llegar a los objetivos en c-LDL en la HF.

**Resinas secuestradoras de ácidos biliares y colestevlam.** Las resinas secuestradoras de ácidos biliares (colestiramina y colestipol) han demostrado beneficio CV; sin embargo, se utilizan poco en adultos debido a los efectos adversos gastrointestinales. En España, además de las resinas clásicas, está comercializado colestevlam, que es mejor tolerado y ha demostrado una reducción adicional del 18% en c-LDL en comparación con la obtenida con la máxima dosis de estatina tolerada y ezetimiba en HF<sup>61</sup>.

**Fibratos.** Puede ser necesaria la combinación de fenofibrato con estatinas cuando existe hipertrigliceridemia, aunque no se ha demostrado un beneficio CV en la HF. No se debe utilizar gemfibrozilo debido a su mayor interacción y al riesgo de miopatía.

### Seguimiento y manejo de los efectos adversos de la medicación

Una vez comenzado el tratamiento, el paciente debe hacerse un control analítico a las 6-8 semanas para evaluar la respuesta, adherencia, seguridad y tolerancia al fármaco. Posteriormente, el paciente con HF debería ser visto al menos dos veces al año y en cada revisión se preguntará por los FRCV y síntomas de enfermedad cardiovascular.

Todos los tratamientos hipolipemiantes pueden inducir toxicidad hepática y muscular. Por esto, se deben obtener determinaciones plasmáticas de función hepática antes del inicio del tratamiento. Si las transaminasas basales están elevadas se deberá realizar una ecografía hepática. El tratamiento debe interrumpirse si las transaminasas se elevan al menos 3 veces por encima del límite superior del valor normal en dos ocasiones en el periodo de un mes. El tratamiento puede ser reevaluado y comenzar con una estatina diferente monitorizando las transaminasas. Los pacientes deberán informar de cualquier nueva medicación prescrita para minimizar el riesgo de interacciones farmacológicas.

Las mialgias relacionadas con las estatinas son un problema médico relevante, son dosis dependiente y varían según la estatina utilizada. En ocasiones se puede producir una elevación asintomática de la creatinquinasa. Se debe informar a los pacientes sobre los signos de miopatía y rabdomiólisis. La mayor edad, una masa muscular reducida, la insuficiencia renal, la disfunción tiroidea y la interacción con determinados fármacos, como antibióticos macrólidos o inmunosupresores como la ciclosporina, entre otros, pueden aumentar el riesgo de miopatía. Cuando se sospecha miopatía por estatinas, se debe realizar un examen físico y determinar los niveles plasmáticos de creatinquinasa. En el caso de presentar síntomas musculares graves con una estatina, debe intentarse el tratamiento con otra estatina, comenzando con dosis bajas y aumentándolas progresivamente. En estos casos, la combinación con ezetimiba puede resultar de utilidad si el paciente no tolera dosis altas de estatina.

## 10. OBJETIVO TERAPÉUTICO Y TRATAMIENTO EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

Existe acuerdo en que los objetivos de tratamiento en c-LDL en los niños no necesitan ser tan bajos como en los adultos y no existe evidencia para un objetivo absoluto o relativo<sup>25,26</sup>. Este panel recomienda un c-LDL plasmático < 130 mg/dL a partir de los 14 años y < 160 mg/dL en los menores de 14 años, excepto si hay otro FRCV o antecedentes de enfermedad coronaria muy prematura en el progenitor afecto en que los objetivos pueden ser más estrictos (Figura 5).

La alimentación es la base del tratamiento de la HF en niños y adolescentes, consiguiéndose reducciones en c-LDL de hasta un 15%<sup>26,62</sup>. Es esencial un aporte adecuado de energía y nutrientes para mantener un adecuado crecimiento y peso corporal (Tabla 8). Además de una correcta alimentación, debe promoverse la actividad física así como no fumar.

### Tratamiento farmacológico

**Estatinas.** Las estatinas son seguras y eficaces en la población infantil y son los fármacos preferidos en la actualidad. Los estudios realizados con un seguimiento de dos años han demostrado una reducción del c-LDL similar a la de los adultos sin afectar al crecimiento ni al desarrollo puberal<sup>63</sup>. No existe unanimidad sobre a qué edad se debe comenzar el tratamiento con estatinas. En ningún caso, a excepción de la HFHo, se debe comenzar antes de los 8 años<sup>64</sup>. En los heterocigotos, se recomienda el uso de estatinas a partir de los 10 años en niños y preferiblemente después de la menarquia en las niñas si después de las medidas dietéticas el c-LDL es  $\geq 190$  mg/dL, o  $> 160$  mg/dL con historia de enfermedad cardiovascular prematura en familiares de primer grado o presencia de otros FRCV<sup>26-28</sup>. Se puede utilizar cualquier estatina aprobada por las agencias regulatorias, titulado la dosis según la respuesta clínica y la edad. Si con las estatinas no se consiguen los objetivos en c-LDL, se debe valorar el añadir resinas o ezetimiba. Las estatinas están contraindicadas en el embarazo, por lo que debe advertirse a las adolescentes.

**Resinas.** Las resinas no se absorben y son seguras a largo plazo. Se pueden administrar a partir de los 6 años; sin embargo, por su baja palatabilidad e intolerancia a nivel gastrointestinal han caído en desuso. El colesevelam, es mejor tolerado en niños, aunque su uso en pediatría es limitado.

**Ezetimiba.** Los estudios en niños son limitados, aunque han demostrado su eficacia y seguridad en combinación con estatinas<sup>27,64</sup>.

En todo niño en tratamiento con fármacos debe vigilarse el ritmo de crecimiento, el desarrollo puberal y monitorizar los niveles lipídicos, transaminasas y creatinquinasa antes del inicio del tratamiento y después cada 3-6 meses<sup>26</sup>. Los pacientes pediátricos con HF pueden ser seguidos por el pediatra, pero los pacientes que tienen un aumento grave del c-LDL, numerosos FRCV o HFHo, deberían ser controlados por un especialista.

## 11. LDL-AFÉRESIS Y TRANSPLANTE HEPÁTICO

La LDL aféresis es el tratamiento de elección para los pacientes con HFHo y ha demostrado tener un efecto beneficioso en la aterosclerosis aórtica y coronaria<sup>65</sup>, mejorando la supervivencia. Es una estrategia terapéutica

segura y eficaz, estando descritos casos de HFHo con tratamientos de más de 20 años de duración, en los que se ha demostrado la eliminación de xantomas, la regresión angiográfica de la aterosclerosis coronaria y la reducción de los episodios coronarios mortales y no mortales<sup>66,67</sup>. La LDL-aféresis se puede comenzar a partir de los 6 años y siempre antes de los 10 años por el elevado riesgo de estenosis aórtica grave.

Existen en la actualidad diversos métodos de LDL-aféresis, siendo más utilizados los sistemas de absorción con columnas de sulfato de dextrano y la absorción directa de lipoproteínas. Permite la eliminación específica de c-LDL y Lp(a) con una disminución plasmática del 50-75% cuando se usa semanalmente o cada dos semanas. El tratamiento con estatinas se debe mantener para retrasar el efecto rebote en el aumento del c-LDL. Para evaluar la eficacia del tratamiento crónico de la aterosclerosis de la carótida y de la válvula aórtica se deben realizar medidas de imagen cada 2 años.

La LDL-aféresis es una técnica coste-eficaz, comparable a la diálisis peritoneal y más que la hemodiálisis. Con la información disponible se puede recomendar su indicación en las siguientes situaciones: 1) HFHo a partir de los 6 años y siempre antes de los 10 años; 2) HF con enfermedad coronaria sintomática y c-LDL > 200 mg/dL, a pesar de tratamiento farmacológico intenso; 3) HF con enfermedad coronaria progresiva sin posibilidades de revascularización y c-LDL > 125 mg/dL y Lp(a) > 60 mg/dL, a pesar de tratamiento farmacológico intenso (Tabla 9)<sup>65,68,69</sup>. También podría estar indicada en mujeres embarazadas con HF y ECV durante el tiempo de suspensión del tratamiento farmacológico, incluyendo la lactancia.

El trasplante de hígado puede ser una alternativa para los pacientes con HF, especialmente los homocigotos, que no son tributarios para la LDL-aféresis o que son refractarios al tratamiento farmacológico<sup>70</sup>. El trasplante hepático se debe discutir con pacientes y familiares para aclarar los riesgos y beneficios del procedimiento. Antes del trasplante hepático se debe considerar la cirugía de revascularización coronaria y el reemplazamiento de la válvula aórtica.

## 12. TRATAMIENTOS EMERGENTES

En los pacientes con HFHo o con HF heterocigota grave, el tratamiento combinado utilizando estatinas potentes a dosis altas y ezetimiba no es suficiente para reducir los niveles de c-LDL, persistiendo por tanto el elevado RCV. Esto ha estimulado el desarrollo de terapias innovadoras que pueden proporcionar una reducción eficaz y mantenida del c-LDL como son los inhibidores de la MTTP (*microsomal triglyceride transfer protein*), los fármacos antisentido ApoB100 (no aprobados por la Agencia Europea) y los anticuerpos monoclonales anti PCSK9.

**Inhibidor de la MTTP.** El lomitapide inhibe la enzima que se encarga de ensamblar los ácidos grasos libres con la Apo B en el hígado e intestino, disminuyendo la síntesis de VLDL y quilomicrones. Se administra por vía oral a dosis progresivas. Los estudios realizados en HFHo han demostrado una reducción de c-LDL del 50% a las 26 semanas, así como una reducción de la Lp(a). Los efectos secundarios más importantes son a nivel gastrointestinal e incluyen diarrea y aumento de transaminasas que suelen controlarse con la titulación progresiva de la dosis y una dieta baja en grasas<sup>71</sup>. Recientemente, la Agencia Europea y Española del medicamento han aprobado su indicación en los pacientes con HFHo > 18 años en adición al tratamiento farmacológico hipolipemiante convencional con o sin LDL-aféresis.

Los **inhibidores de PCSK9** basan su efecto en que esta proteína está relacionada con el reciclado del RLDL. Los anticuerpos monoclonales específicos inhiben la unión de PCSK9 con el RLDL, favoreciendo un mayor tiempo de residencia y densidad de receptores en la superficie celular. Estudios realizados en pacientes con HF en tratamiento con estatinas, con o sin ezetimiba, han demostrado una respuesta dosis dependiente en la reducción del c-LDL entre el 40 y 72%. También, se ha observado una reducción en los niveles de Lp(a) por un mecanismo aún no conocido. Se administran vía subcutánea cada 2 o 4 semanas dependiendo de la dosis<sup>72,73</sup>. Con la excepción de dolor en el lugar de la inyección, no se han descrito otros efectos adversos graves.

## 13. PAPEL DE LAS ORGANIZACIONES DE PACIENTES EN LA DETECCIÓN DE LA HF Y EN EL APOYO FAMILIAR

Se estima que en España hay unas 100.000 personas con HF, la mayoría sin diagnosticar. La HF representa un importante problema de salud pública debido a la presencia de enfermedad coronaria prematura, que hace que la esperanza de vida de estos pacientes puede verse reducida de 20 a 30 años, lo que se traduciría en la pérdida potencial de dos millones de años de vida. Además, el paciente con HF tiene una buena calidad de vida, que empeora con la presencia de enfermedad coronaria<sup>74</sup>.

Una organización de pacientes con HF desempeña una importante función en el apoyo a los pacientes y sus familias, promoviendo el conocimiento de la HF en la comunidad, los médicos y sistemas de salud. Esta organización proporciona una red para las familias y les informa y aconseja sobre todo lo referente a la HF. También promueve y desarrolla servicios dentro de la comunidad, facilita el aprendizaje y comparte información que va ser fundamental para la detección, el manejo y la reducción del riesgo cardiovascular. El paciente informado toma parte activa en el cuidado de su salud, hace un uso más

racional de los medicamentos y cumple mejor el tratamiento crónico. Además, una organización de pacientes puede proporcionar los medios para establecer un registro tanto de pacientes como de los servicios disponibles, incluyendo los centros que realizan el cribado en cascada para la detección de la HF.

En 1997 y de acuerdo con las recomendaciones de la OMS, se crea en España la Fundación de Hipercolesterolemia Familiar (FHF), organización benéfica asistencial sin ánimo de lucro ([www.colesterolfamiliar.org](http://www.colesterolfamiliar.org)). Su misión es informar, educar, detectar y apoyar a las familias con HF. Entre sus logros destaca la obtención de la aportación reducida al tratamiento crónico con estatinas y ezetimiba. La obtención del reembolso al tratamiento farmacológico reconoció un derecho de justicia y equidad social para las familias con HF.

En los últimos años, algunas comunidades autónomas están realizando el diagnóstico genético de HF financiado por el sistema de salud y en la actualidad hay cerca de 7,000 pacientes en España identificados genéticamente, cerca del 50% gracias al programa de detección de la FHF en colaboración con centros hospitalarios de toda España (<http://safeheart.colesterolfamiliar.org/>). La Fundación, también ha impulsado con algunas comunidades autónomas el desarrollo de programas de detección de HF, en alguna de ellas, como Castilla y León, con la participación de médicos de primaria.

#### 14. PROGRAMA DE DETECCIÓN DE LA HF EN CASTILLA Y LEÓN

Castilla y León (Cyl) ha sido la única Comunidad que en su estrategia de detección de la HF ha incluido a los médicos de AP (<http://www.saludcastillayleon.es>). Esta comunidad, en colaboración con la FHF, viene desarrollando desde el año 2009 el Programa de detección precoz de la HF con los objetivos de: 1) Reducir la morbimortalidad prematura y mejorar la calidad de vida de las personas con HF y 2) Promover hábitos de vida saludables en las familias con HF. Además, el Programa incluye la formación de los médicos en HF y la creación de un registro *ad hoc*.

El médico de primaria o de atención especializada selecciona el CI siguiendo los criterios diagnósticos de la RCLH (puntuación  $\geq 6$ ). Una vez identificado, se solicita el estudio genético en muestra de saliva. Si se confirma el diagnóstico, se procede a realizar la detección en cascada familiar a los familiares de primer grado, sin necesidad de aplicar los criterios clínicos de la RCLH. Hasta la fecha se han diagnosticado genéticamente más de 900 pacientes con HF. Este programa debería servir de modelo para el resto de Comunidades que todavía no lo están realizando y para impulsar una estrategia homogénea a nivel nacional.

## 15. RESUMEN DE RECOMENDACIONES

### 1. Diagnóstico de HF en adultos

- 1.1 Se debe sospechar una HF en un adulto con c-LDL  $> 190$  mg/dL y antecedentes de hipercolesterolemia y/o enfermedad cardiovascular prematura (ECVP) en familiares de primer grado. (A)
- 1.2 Los criterios de la red de clínicas de lípidos de Holanda (RCLH) se deben utilizar solamente para el diagnóstico del caso índice (CI) y siempre en  $> 18$  años. (A)
- 1.3 Para detectar los CI se debe realizar una búsqueda oportunista en los pacientes con ECV prematura y en aquellos con antecedentes personales y/o familiares de hipercolesterolemia y/o ECV prematura. (A)

### 2. Diagnóstico de HF en niños y adolescentes

- 2.1 Se debe sospechar una HF con c-LDL  $\geq 190$  mg/dL o c-LDL  $> 150$  mg/dL con historia de hipercolesterolemia y/o ECVP en uno de los progenitores. (A)
- 2.2 Se debería realizar la determinación de colesterol en los niños a partir de los 2 años si existe historia de HF en uno de los progenitores. (A)
- 2.3 Si se conoce el defecto genético en uno de los padres, se puede realizar el diagnóstico genético en el niño con c-LDL  $> 150$  mg/dL, previa información y consentimiento del progenitor afecto o tutor legal. (A)

### 3. Diagnóstico de HF homocigota

- 3.1 Se debe sospechar en presencia de un c-LDL  $> 500$  mg/dL sin tratamiento. (A)
- 3.2 Se debe sospechar en presencia de un c-LDL  $> 300$  mg/dL con el máximo tratamiento farmacológico. (B)
- 3.3 La presencia de xantomas tuberosos o tendinosos antes de los 10 años de edad sugiere el diagnóstico de HFHo. (A)

### 4. Diagnóstico genético de la HF

- 4.1 Se recomienda realizar el diagnóstico genético de HF en un caso índice (CI) con una puntuación  $\geq 6$  puntos de acuerdo a criterios clínicos de la RCLH. (A)
- 4.2 Cuando se detecta una mutación en el CI se recomienda el cribado genético en cascada familiar. (A)
- 4.3 La no detección de una mutación no excluye el diagnóstico de HF cuando el fenotipo es sugerente. (B)

### 5. Cribado familiar

- 5.1 El cribado en cascada familiar debería combinar niveles de colesterol y análisis genético si está disponible. (A)
- 5.2 Independientemente de la edad, la determinación de colesterol total y c-LDL está indicada en todos los familiares de primer grado de pacientes con HF. (A)
- 5.3 El cribado en cascada familiar requiere la coordinación entre los médicos de atención primaria y especializada y enfermería, y debería estar centralizado. (A)

## 6. Riesgo cardiovascular en la HF

- 6.1 Los pacientes con HF se deben considerar de alto RCV. Sin embargo, en algunos casos se podría estratificar el riesgo. (A)
- 6.2 Los pacientes con HF y con al menos un FRCV son de alto RCV. (A)
- 6.3 Los pacientes con HFHo y con HF que presentan aterosclerosis subclínica significativa, ECV clínica o DM tipo 2 tienen un RCV muy alto. (A)
- 6.4 Se deben medir los niveles de Lp(a) en todos los pacientes con HF. (A)
- 6.5 En pacientes con HF heterocigota > 30 años (varones) y > 40 años (mujeres) sin clínica de ECV se debería realizar una búsqueda de enfermedad aterosclerótica mediante técnicas no invasivas, aunque su utilidad no se ha validado en la HF. (B)

## 7. Objetivo y tratamiento de la HF en adultos

- 7.1 En los pacientes con HF y con alto RCV, el objetivo de tratamiento debería ser un c-LDL < 100 mg/dL. (A)
- 7.2 En los pacientes con HF y riesgo CV muy alto, el objetivo de tratamiento debería ser un c-LDL < 70 mg/dL. (A)
- 7.3 En el resto de los pacientes adultos con HF, se podría considerar un objetivo en c-LDL < 130 mg/dL. (B)
- 7.4 En el caso de no alcanzar el objetivo en c-LDL con el máximo tratamiento tolerado, se debe conseguir al menos una reducción de c-LDL > 50%. (A)
- 7.5 Se recomienda la administración de estatinas potentes a dosis altas y, si es necesario, en combinación con ezetimiba y/o resinas. (A)
- 7.6 Se deben medir los niveles de transaminasas, creatinquinasa, glucemia y creatinina antes del inicio del tratamiento. La creatinquinasa se debe medir si aparecen síntomas musculoesqueléticos. (A)

## 8. Objetivo y tratamiento de la HF en niños y adolescentes

- 8.1 Se puede comenzar tratamiento con estatinas a partir de los 10 años en los varones y después de la menarquia en las niñas. (A)
- 8.2 El objetivo en C-LDL debería ser < 130 mg/dL y se podría considerar un c-LDL < 160 mg/dL en los < 14 años sin otro FRCV. (B)
- 8.3 Es necesario monitorizar el crecimiento y desarrollo puberal, así como los niveles de transaminasas y creatinquinasa al inicio, a los 3 meses de tratamiento y posteriormente de forma anual. (A)
- 8.4 Los niños con HFHo deben iniciar el tratamiento farmacológico en el momento del diagnóstico e idealmente no más tarde de los 2 años. (A)

## 9. LDL-aféresis y otras terapias

- 9.1 La LDL-aféresis se puede realizar en los pacientes con HFHo a partir de los 6 años y en casos seleccionados de HF heterocigota grave. (A)

- 9.2 El efecto de la LDL-aféresis en la progresión de la aterosclerosis se debe monitorizar con ecocardiografía de la válvula y raíz aórtica, ecografía de carótida y test de esfuerzo. (B)
- 9.3 El trasplante hepático puede ser una alternativa en los casos de HFHo refractarios al tratamiento. (C)
- 9.4 En los adultos con HFHo no controlada, se podría considerar la inclusión de nuevos fármacos hipolipemiantes (lomitapide) al tratamiento convencional. (C)

## AGRADECIMIENTOS

Agradecemos al Dr. Gerald Watts (Universidad de Perth, Australia), por la lectura del documento y por sus constructivos y expertos consejos. A los Dres. Rosa de los Ríos, Guillermo Domenech, Milagros Joral e Isabel Alonso, de la Dirección General de Salud Pública de la Consejería de Castilla y León, por su contribución al programa de detección de la HF en esa Comunidad. A María Teresa Pariente, de la FHF, por su dedicación en la coordinación del programa de detección en cascada familiar de la HF, y a las familias, por su participación.

Este trabajo ha sido apoyado por la Fundación Hipercolesterolemia Familiar. El programa de detección genética de la HF en cascada familiar ha contado con fondos de la Red de Hiperlipemias Genéticas, del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) G03/181, Centro de Investigación Cardiovascular (CNIC) 08-2008 y FIS PI12/01289 del ISCIII.

## BIBLIOGRAFÍA

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 (Volume II). NY, USA: McGraw-Hill; 2001. p. 2863-2913.
2. Slack J. Risks of ischaemic heart-disease in familial hyperlipoproteinaemic states. *Lancet*. 1969; 2: 1380-2.
3. Benn M, Watts GF, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Familial hypercholesterolemia in the danish general population: prevalence, coronary artery disease, and cholesterol-lowering medication. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97: 3956-64.
4. World Health Organization. Familial hypercholesterolaemia: Report of a WHO consultation. Paris: World Health Organization; 1997.
5. Alonso R, Castillo S, Civeira F, Puzo J, de la Cruz JJ, Pocovi M, Mata P. Heterozygous familial hypercholesterolemia in Spain. Description of 819 non related cases. *Med Clin (Barc)*. 2002; 118: 487-92.
6. Versmissen J, Oosterveer DM, Yazdanpanah M, Defesche JC, Basart DC, Liem AH, et al. Efficacy of statins in familial hypercholesterolaemia: a long term cohort study. *BMJ*. 2008; 337: a2423.

7. Leren TP, Finborud TH, Manshaus TE, Ose L, Berge KE. Diagnosis of familial hypercholesterolemia in general practice using clinical diagnostic criteria or genetic testing as part of cascade genetic screening. *Community Genet.* 2008; 11: 26-35.
8. Wierzbicki AS, Humphries SE, Minhas R. Guideline Development Group. Familial hypercholesterolemia: summary of NICE guidance. *BMJ.* 2008; 337, a1095. doi:10.1136/bmj.a1095 (Complete guideline in website: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG071NICEGuideline.pdf>)
9. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. 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: 3478-90a. doi: 10.1093/eurheartj/eh273.
10. Watts GF, Gidding S, Wierzbicki AS, Toth PP, Alonso R, Brown WV, et al. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH Foundation. *Int J Cardiol.* 2014; 171: 309-25. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.11.025.
11. Pijlman AH, Huijgen R, Verhagen SN, Imholz BP, Liem AH, Kastelein JJ, et al. Evaluation of cholesterol lowering treatment of patients with familial hipercholesterolemia: A large cross-sectional study in The Netherlands. *Atherosclerosis.* 2010; 209: 189-94.
12. Mata N, Alonso R, Badimón L, Padró T, Fuentes F, Muñoz O, et al. Clinical characteristics and evaluation of LDL-cholesterol treatment of the Spanish Familial Hypercholesterolemia Longitudinal Cohort Study (SAFEHEART). *Lipids Health Dis.* 2011; 10: 94.
13. Mata P, Alonso R, Pérez-Jiménez F. Detección de la hipercolesterolemia familiar: un modelo de medicina preventiva. *Rev Esp Cardiol.* 2014 (En prensa).
14. Development and validation of an international appraisal instrument for assessing the quality of clinical practice guidelines: the AGREE project. The AGREE Collaboration. *Qual Saf Health Care.* 2003; 12: 18-23.
15. National Health and Medical Research Council (NHMRC). NHMRC additional levels of evidence and grades for recommendations for developers of guidelines. Pilot program 2005-2007; 2005.
16. Descamps OS, Leysen X, Van Leuven F, Heller FR. The use of Achilles tendon ultrasonography for the diagnosis of familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis.* 2001; 157: 514-8.
17. Civeira F, Castillo S, Alonso R, Meriño-Ibarra E, Cenarro A, Artieda M, et al. Spanish Familial Hypercholesterolemia Group. Tendon xanthomas in familial hypercholesterolemia are associated with cardiovascular risk indenpedently of the low-density lipoprotein receptor gene mutation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005; 25: 1960-5.
18. Huijgen R, Hutten BA, Kindt I, Vissers MN, Kastelein JJ. Discriminative ability of LDL-cholesterol to identify patients with familial hypercholesterolemia: a cross-sectional study in 26,406 individuals tested for genetic FH. *Circ Cardiovasc Genet.* 2012; 5: 354-59.
19. Goldberg AC, Hopkins PN, Toth PP, Ballantyne CM, Rader DJ, Robinson JG, et al. National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. Familial hypercholesterolemia: screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients: clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol.* 2011; 5 (Suppl. 3): S1-S8.
20. World Health Organization. Familial Hypercholesterolemia: Report of a second WHO consultation, World Health Organisation, Human Genetics programme, Division of Non-communicable Diseases. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1999. (Who publication no. WHO7HGN/FH/CONS/99.2).
21. Damgaard D, Larsen ML, Nissen PH, Jensen JM, Jensen HK, Soerensen VR, et al. The relationship of molecular genetic to clinical diagnosis of familial hypercholesterolemia in a Danish population. *Atherosclerosis.* 2005; 180: 155-60.
22. Civeira F, Ros E, Jarauta E, Plana N, Zambon D, Puzo J, et al. Comparison of genetic versus clinical diagnosis in familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol.* 2008; 102: 1187-93.
23. Wald DS, Bestwick JP, Wald NJ. Child-parent screening for familial hypercholesterolaemia: Screening strategy based on a meta-analysis. *BMJ.* 2007; 335: 599.
24. Wiegamn A, Rodenburg J, de Jongh S, Defesche JC, Bakker HD, Kastelein JJ, et al. Family History and Cardiovascular risk in familial hypercholesterolemia. Data in more than 1000 children. *Circulation.* 2003; 107: 1473-78.
25. Kusters DM, de Beaufort C, Widhalm K, Guardamagna O, Bratina N, Ose L, et al. Paediatric screening for hypercholesterolemia in Europe. *Arch Dis Child* 2012; 97:272-6
26. Morais A, Lama RA, Dalmau J, Comité de Nutrición de la AEP. Hipercolesterolemia. Abordaje terapéutico. *An Pediatr (Barc).* 2009; 70: 488-96.
27. Descamps OS, Tenoutasse S, Stephenne X, Gies I, Beauloye V, Lebrethon MC, et al. Management of familial hypercholesterolemia in children and young adults: Consensus paper developed by a panel of lipidologists, cardiologists, paediatricians, nutritionists, gastroenterologists, general practitioners and a patient organization. *Atherosclerosis.* 2011; 218: 272-80.
28. Watts GF, Sullivan DR, Poplawski N, van Bockxmeer F, Hamilton-Craig I, Clifton PM, et al. Familial hypercholesterolaemia: A model of care from Australasia. *Atherosclerosis.* 2011; (Suppl 12): 221-63.
29. Santos RD, Gagliardi ACM, Xavier HT, Casella-Filho A, Araujo DB, Cesena FY, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz Brasileira de Hipercolesterolemia Familiar (HF). *Arq Bras Cardiol.* 2012; 99 (Suppl. 2): 1-28.
30. Raal FJ, Santos R. Homozygous familial hypercholesterolemia: Current perspectives on diagnosis and treatment. *Atherosclerosis.* 2012; 223: 262-8.
31. Nemati MH, Astaneh B, Joubeb A. Triple coronary artery bypass graft in a 10-year-old child with familial hypercholesterolemia. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2009; 57: 94-7.
32. Kolansky DM, Cuchel M, Clark BJ, Paridon S, McCrindle BW, Wiegers SE, et al. Longitudinal evaluation and assessment of cardiovascular disease in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol.* 2008; 102: 1438-43.
33. Huijgen R, Kindt I, Fouchier SW, Defesche JC, Hutten BA, Kastelein JJ, et al. Functionality of sequence variants in the genes coding for the low-density lipoprotein receptor and apolipoprotein B in individuals with inherited hypercholesterolemia. *Hum Mutat.* 2010; 31: 752-60.
34. Palacios L, Grandoso L, Cuevas N, Olano-Martín E, Martínez A, Tejedor D, et al. Molecular characterization of familial hypercholesterolemia in Spain. *Atherosclerosis.* 2012; 221: 137-42.

35. Ned RM, Sijbrands EJ. Cascade Screening for Familial Hypercholesterolemia (FH). *PLoS Curr.* 2011; 3: RRN1238.
36. Talmud PJ, Shah S, Whittall RF, Futema M, Howard P, Cooper JA, et al. Use of low-density lipoprotein cholesterol gene score to distinguish patients with polygenic and monogenic familial hypercholesterolemia: a case-control study. *Lancet.* 2013; 381: 1293-301.
37. Alonso R, Defesche J, Tejedor D, Castillo S, Stef M, Mata N, et al. Genetic diagnosis of familial hypercholesterolemia using a DNA-array based platform. *Clin Biochem.* 2009; 42: 899-903.
38. Silva S, Alves AC, Patel D, Malhó R, Soutar AK, Bourbon M. In vitro functional characterization of missense mutations in the LDLR gene. *Atherosclerosis.* 2012; 225: 128-34.
39. Van der Graaf A, Avis HJ, Kusters DM, Vissers MN, Hutten BA, Defesche JC, et al. Molecular basis of autosomal dominant hypercholesterolemia: Assessment in a large cohort of hypercholesterolemic children. *Circulation.* 2011; 123: 1167-73.
40. Garcia-Garcia AB, Ivorra C, Martinez-Hervas S, Blesa S, Fuentes MJ, Puig O, et al. Reduced penetrance of autosomal dominant hypercholesterolemia in a high percentage of families: Importance of genetic testing in the entire family. *Atherosclerosis.* 2011; 218: 423-30.
41. Hollands JG, Armstrong D, Macfarlane A, Crook MA, Marteau TM. Patient accounts of diagnostic testing for familial hypercholesterolaemia: Comparing responses to genetic and non-genetic testing methods. *BMC Med Genet.* 2012; 13: 87.
42. Oliva J, Lopez-Bastida J, Moreno SG, Mata P, Alonso R. Cost-effectiveness analysis of a genetic screening program in the close relatives of Spanish patients with familial hypercholesterolemia. *Rev Esp Cardiol.* 2009; 62: 57-65.
43. Umans-Eckenhausen MA, Defesche JC, Sijbrands EJ, Scheerder RL, Kastelein JJ. Review of first 5 years of screening for familial hypercholesterolemia in the Netherlands. *Lancet.* 2001; 357:165-8
44. Defesche JC. Defining the challenges of FH screening for familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol.* 2010; 4: 338-41.
45. Pocoví M, Civeira F, Alonso A, Mata P. Familial hypercholesterolemia in Spain: Case-finding program, clinical and genetic aspects. *Sem Vasc Med.* 2004; 4: 67-74.
46. Alonso R, Andrés E, Mata N, Fuentes-Jiménez F, Badimón L, López-Miranda J, et al. Lipoprotein(a) levels in familial hypercholesterolaemia: an important predictor for cardiovascular disease independent of LDL-receptor gene mutation. *JACC* 2014 (En prensa).
47. Alonso R, Mata N, Castillo S, Fuentes F, Saenz P, Muñiz O, et al. Cardiovascular disease in familial hypercholesterolaemia: Influence of low-density lipoprotein receptor mutation type and classic risk factors. *Atherosclerosis.* 2008; 200: 315-22.
48. Hopkins PN, Stephenson S, Wu LL, Riley WA, Xin Y, Hunt SC. Evaluation of coronary risk factors in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol.* 2001; 87: 547-53.
49. Jansen AC, van Aalst-Cohen ES, Tanck MW, Trip MD, Lansberg PJ, Liem AH, et al. The contribution of classical risk factors to cardiovascular disease in familial hypercholesterolaemia: Data in 2400 patients. *J Intern Med.* 2004; 256: 482-90.
50. Civeira F. International panel on management of familial hypercholesterolemia. Guidelines for the diagnosis and management of heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis.* 2004; 173: 55-68.
51. Alonso R, Mata P, Zambón D, Mata N, Fuentes-Jiménez F. Early diagnosis and treatment of familial hypercholesterolemia: improving patient outcomes. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2013; 11: 327-42.
52. Miname MH, Ribeiro MS 2<sup>nd</sup>, Parga Filho J, Avila LF, Bortolotto LA, Martinez LR, et al. Evaluation of subclinical atherosclerosis by computed tomography coronary angiography and its association with risk factors in familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis.* 2010; 213: 486-91.
53. Caballero P, Alonso R, Rosado P, Mata N, Fernández-Friera L, Jiménez-Borreguero LJ, et al. Detection of subclinical atherosclerosis in familial hypercholesterolemia using non-invasive imaging modalities. *Atherosclerosis.* 2012; 222: 468-72.
54. Musa-Veloso K, Poon TH, Elliot JA, Chung C. A comparison of the LDL-cholesterol lowering efficacy of plant stanols and plant sterols over a continuous dose range: Results of a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2011; 85: 9-28.
55. Smilde TJ, van Wissen S, Wollersheim H, Trip MD, Kastelein JJ, Stalenhoef AF. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolaemia (ASAP): A prospective, randomised, double-blind trial. *Lancet.* 2001; 357: 577-81.
56. Alonso R, Mata P, De Andres R, Villacastin BP, Martínez-González J, Badimon L. Sustained long-term improvement of arterial endothelial function in heterozygous familial hypercholesterolemia patients treated with simvastatin. *Atherosclerosis.* 2001; 157: 423-9.
57. Neil A, Cooper J, Betteridge J, Capps N, McDowell I, Durrington P, et al. Reductions in all-cause, cancer, and coronary mortality in statin-treated patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia: a prospective registry study. *Eur Heart J.* 2008; 29: 2625-33.
58. Stein EA, Strutt K, Southworth H, Diggle PJ, Miller E. HeFH Study Group. Comparison of rosuvastatin versus atorvastatin in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol.* 2003; 92: 1287-93.
59. Alonso R, Fernández de Bobadilla J, Méndez I, Lazaro P, Mata N, Mata P. Cost-effectiveness of managing familial hypercholesterolemia using atorvastatin-based preventive therapy. *Rev Esp Cardiol.* 2008; 61: 382-93.
60. van der Graaf A, Cuffie-Jackson C, Vissers MN, Trip MD, Gagné C, Shi G, et al. Efficacy and safety of co-administration of ezetimibe and simvastatin in adolescents with heterozygous familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 52: 1421-29.
61. Huijgen R, Abbink EJ, Bruckert E, Stalenhoef AF, Imholz BP, Durrington PN, et al. Triple Study Group. Colesevelam added to combination therapy with a statin and ezetimibe in patients with familial hypercholesterolemia: A 12-week, multicenter, randomized, double-blind, controlled trial. *Clin Ther.* 2010; 32: 615-25.
62. Poustie VJ, Rutherford P. Dietary treatment for familial hypercholesterolemia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001; 2: CD001918.
63. Vuorio A, Kuoppala J, Kovanen PT, Humphries SE, Strandberg T, Tonstad S, et al. Statins for children with familial

- hypercholesterolemia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; 7: CD006401.
64. Vuorio A, Docherty KF, Humphries SE, Kuoppala J, Kovanen PT. Statin treatment of children with familial hypercholesterolemia-trying to balance incomplete evidence of long-term safety and clinical accountability: Are we approaching a consensus? *Atherosclerosis.* 2013; 226: 315-20.
  65. Thompson GR, Catapano A, Saheb S, Atassi-Dumont M, Barbir M, Eriksson M, et al. Severe hypercholesterolaemia: Therapeutic goals and eligibility criteria for LDL apheresis in Europe. *Curr Opin Lipidol.* 2010; 21: 492-8.
  66. Thompson GR, Maher VM, Matthews S, Kitano Y, Neuwirth C, Shortt MB, et al. Familial Hypercholesterolaemia Regression Study (LAARS): A randomised trial of low density-lipoprotein apheresis. *Lancet.* 1995; 345: 811-6.
  67. Sachais BS, Katz J, Ross J, Rader DJ. Long-term effects of LDL apheresis in patients with severe hypercholesterolemia. *J Clin Apher.* 2005; 20: 252-5.
  68. Szczepiorkowski ZM, Winters JL, Bandarenko N, Kim HC, Linnenberger ML, Marques MB, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice-evidence-based approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. *J Clin Apher.* 2010; 25: 83-177.
  69. Ito MK, McGowan MP, Moriarty PM. Management of familial hypercholesterolemias in adult patients: Recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol.* 2011; 5(Suppl. 3): S38-S45.
  70. Lopez-Santamaria M, Migliazza L, Gamez M, Murcia J, Diaz-Gonzalez M, Camarena C, et al. Liver transplantation in patients with Homozygotic Familial Hipercholesterolemia previously treated by end-to-side portocaval shunt and ileal bypass. *J Pediatr Surg.* 2000; 35: 630-33.
  71. Cuchel M, Mehageer EA, du Toit Theron H, Blom DJ, Marais AD, Hegele RA, et al. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia : A single-arm, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2012; 5: 40-6.
  72. Stein EA, Gipe D, Bergeron J, Gaudet D, Weiss R, Dufour R, et al. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9, REGN727/SAR236553, to reduce low-density lipoprotein cholesterol in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia on stable statin dose with or without ezetimibe therapy: A Phase 2 randomised controlled trial. *Lancet.* 2012; 380: 29-36.
  73. Raal F, Scott RD, Somaratne R, Bridges I, Li G, Wasserman SM et al. Low-Density Lipoprotein Cholesterol-Lowering Effects of AMG-145, a Monoclonal Antibody to Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Serine Protease in Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. The Reduction of LDL-C with PCSK9 Inhibition in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Disorder (RUTHERFORD) Randomized Trial. *Circulation.* 2012; 126: 2408-17.
  74. Mata N, Alonso R, Banegas JR, Zambón D, Brea A, Mata P. Quality of life in a cohort of familial hypercholesterolemia patients from the south of Europe. *Eur J Public Health.* 2012. doi:10.1093/eurpub/cks174.



**TABLA 1.** Grados de recomendación de acuerdo a los criterios modificados del *National Health and Medical Research Council*<sup>15</sup>.

A) Es de confianza para guiar la práctica clínica
B) Puede ser de confianza para guiar la práctica clínica en la mayoría de las situaciones
C) Pueden ser utilizadas para guiar la práctica clínica, pero debe tenerse precaución en su aplicación

**TABLA 2.** Criterios de sospecha clínica de HF.

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

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

Si no se dispone de datos familiares se debe sospechar una HF en personas con C-LDL > 300 mg/dL.

Si no se dispone de los niveles de c-LDL sin tratamiento, se puede estimar su c-LDL basal aumentando al menos un 35% al valor actual dependiendo del tratamiento

**TABLA 3.** Criterios de la red de clínicas de lípidos holandesas para el diagnóstico de HF.

Historia familiar	Puntos
Familiar de 1 <sup>er</sup> grado con enfermedad coronaria o vascular prematura (hombres < 55 años y mujeres < 60 años) y/o Familiar de 1 <sup>er</sup> grado con niveles de c-LDL > 210 mg/dL	1
Familiar de 1 <sup>er</sup> grado con xantomas tendinosos y/o arco corneal < 45 años y/o Familiar < 18 años con c-LDL ≥ 150 mg/dL	2
Antecedentes personales	
Paciente con enfermedad coronaria prematura (hombres < 55 años y mujeres < 60 años)	2
Paciente con enfermedad cerebrovascular o arterial periférica prematura (hombres < 55 años y mujeres < 60 años)	1
Examen físico	
Xantomas tendinosos	6
Arco corneal < 45 años	4
Análisis de laboratorio con triglicéridos normales	
C-LDL ≥ 330 mg/dL	8
C-LDL 250-329 mg/dL	5
C-LDL 190-249 mg/dL	3
C-LDL 155-189 mg/dL	1
Análisis genético	
Mutación funcional en el gen del receptor de LDL	8
Diagnóstico de HF	
Certeza: ≥ 8 puntos	
Probable: 6-7 puntos	
Posible: 3- 5 puntos	

**TABLA 4.** Diagnóstico diferencial entre la HF y la HFC .

	HF	HFC
Prevalencia	1/300-1/500	1-2/100
Herencia	Autosómica dominante	Autosómica dominante
Gen(es) afecto(s)	<i>RLDL, APOB, PCSK9</i>	USF1, LpL, ApoA1, C3, AIV, AV (anormalidad multigénica)
Edad manifestación	Nacimiento	Generalmente > 10 años
Fenotipo	Ila	Variable: Ila, I Ib, IV
Niveles de CT	Elevados > 300 mg/dL	> 240 mg/dL
Niveles de TG	Generalmente normales	Generalmente > 150 mg/dL
c-HDL	Generalmente normal	Normal- bajo
ECV	30-55 años	45-55 años
Xantomas	Presentes < 30%	Ausentes
Arco corneal	Frecuente	Poco frecuente
Asociación con HTA, DM2	Poco frecuente	Frecuente

*HFC: hiperlipemia familiar combinada; USF-1: upstream transcription factor; LpL: lipoprotein-lipasa.*

**TABLA 5.** Criterios diagnósticos de la hipercolesterolemia familiar homocigota.

I
a) c-LDL > 500 mg/dL sin tratamiento b) c-LDL > 300 mg/dL con máximo tratamiento disponible y tolerable Y al menos uno de los siguientes criterios: a) Ambos padres con la misma mutación en el gen r-LDL o ambos padres con hipercolesterolemia sugerente de HF (c-LDL > 200 mg/dL) b) Xantomas tuberosos o tendinosos antes de los 10 años de edad. Patognomónico los xantomas entre el pulgar e índice
II
Confirmación genética de ambos alelos con la misma mutación

**TABLA 6.** Evaluación de la aterosclerosis en los pacientes con HF.

Enfermedad coronaria
Ergometría convencional Ecocardiograma de estrés SPECT Angio-TC coronario
Enfermedad cerebrovascular
Ecografía Doppler carotídea (GIM y presencia de placas)
Enfermedad vascular periférica
Índice tobillo brazo (ITB) Ecografía Doppler vascular (GIM y presencia de placas)
<i>GIM: grosor íntima-media; TC: tomografía computarizada; SPECT: tomografía computarizada por emisión de fotones individuales (en inglés, single photon emission computed tomography).</i>

**TABLA 7.** Eficacia reductora en c-LDL de los distintos tratamientos disponibles para la HF.

Monoterapia con estatinas							
% reducción c-LDL	Rosuvastatina	Atorvastatina	Simvastatina	Pitavastatina	Lovastatina	Pravastatina	Fluvastatina
27	-	-	10	-	20	20	40
34	-	10	20	1	40	40	80
41	5	20	40	2	80	-	-
48	10	40	80	4	-	-	-
55	20	80	-	-	-	-	-
58	40	-	-	-	-	-	-
<b>Monoterapia con ezetimiba (10 mg/día):</b> 18-20%							
<b>Monoterapia con resinas (dosis baja-alta):</b> 10-15%							
<b>Estatina + Ezetimiba:</b> 21-25% (Reducción adicional a la obtenida con monoterapia estatina)							

*Modificado de Alonso R, et al. Rev Esp Cardiol. 2006; 6 (supl): 24G-35G.*

**TABLA 8.** Características de la dieta en el niño con HF.

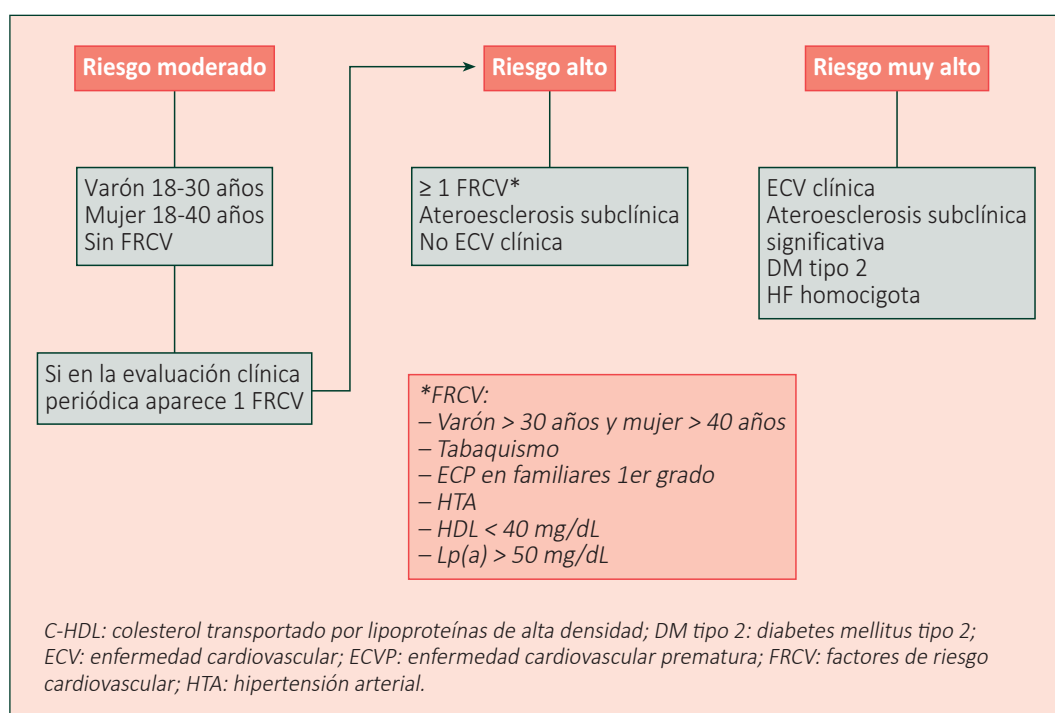
- Ingesta calórica adecuada para favorecer el crecimiento y desarrollo de los niños y adolescentes.
- Deberá aportar: hidratos de carbono 50-60%, proteínas 10-20% y grasas 30-35% de las calorías totales.
- Contenido en ácidos grasos saturados inferior al 9% de las calorías totales.
- Contenido en colesterol dietético 100 mg/1.000 calorías
- Consumo máximo de grasas *trans* menor del 1% de las calorías totales.
- Fibra dietética de 8 a 23 g (dependiendo de la edad).
- Estanoles/esteroles vegetales 1,5-2 g/día a partir de los 6 años.
- Micronutrientes: vigilar especialmente el aporte de vitaminas liposolubles (especialmente vitamina D) y minerales (hierro, zinc y calcio).

**TABLA 9.** Indicaciones de la LDL-aféresis.

- Pacientes con HFHo a partir de los 6 años.
- Pacientes con HF y progresión de la enfermedad coronaria sin posibilidades de revascularización y c-LDL > 125 mg/dL a pesar del tratamiento farmacológico intenso
- Pacientes con una HF heterocigota grave con ECV estable y c-LDL > 200 mg/dL, a pesar de tratamiento farmacológico intenso
- Pacientes con HF *heterocigota* grave sin ECV y c-LDL > 300 mg/dL, a pesar del tratamiento farmacológico intenso



**FIGURA 1.** Signos de hipercolesterolemia familiar. A, B) Xantomas en el tendón de Aquiles y extensores de la mano. C) Arco corneal completo en un varón < 45 años. D) Xantomas eruptivos y planos en manos y rodillas de un niño de 5 años con HFHo. (Fotos cortesía de la Fundación Hipercolesterolemia Familiar). Reproducido de Expert Review of Cardiovascular Therapy, March 2013, Vol. 11, No. 3, Pages 327-342 con permiso de Expert Reviews Ltd.



**FIGURA 2.** Hipercolesterolemia familiar. Evaluación y estratificación del riesgo CV en adultos.

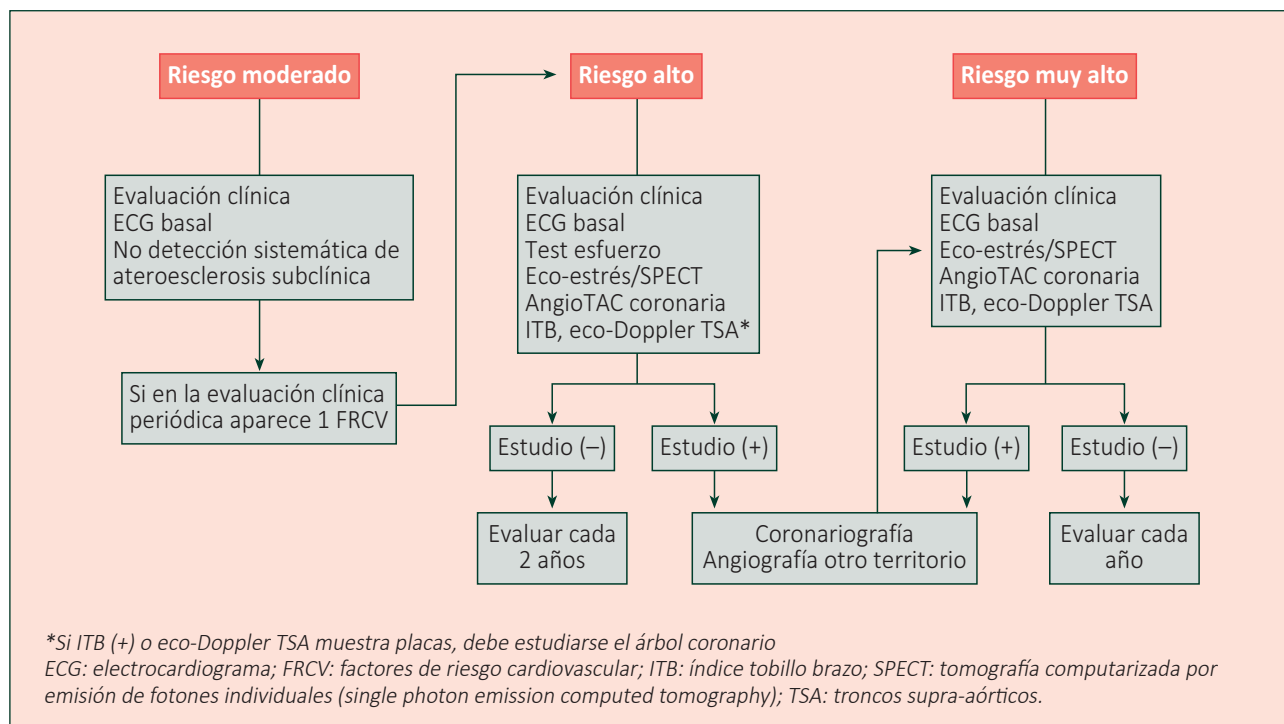


FIGURA 3. Hipercolesterolemia familiar. Evaluación de la aterosclerosis subclínica en adultos.

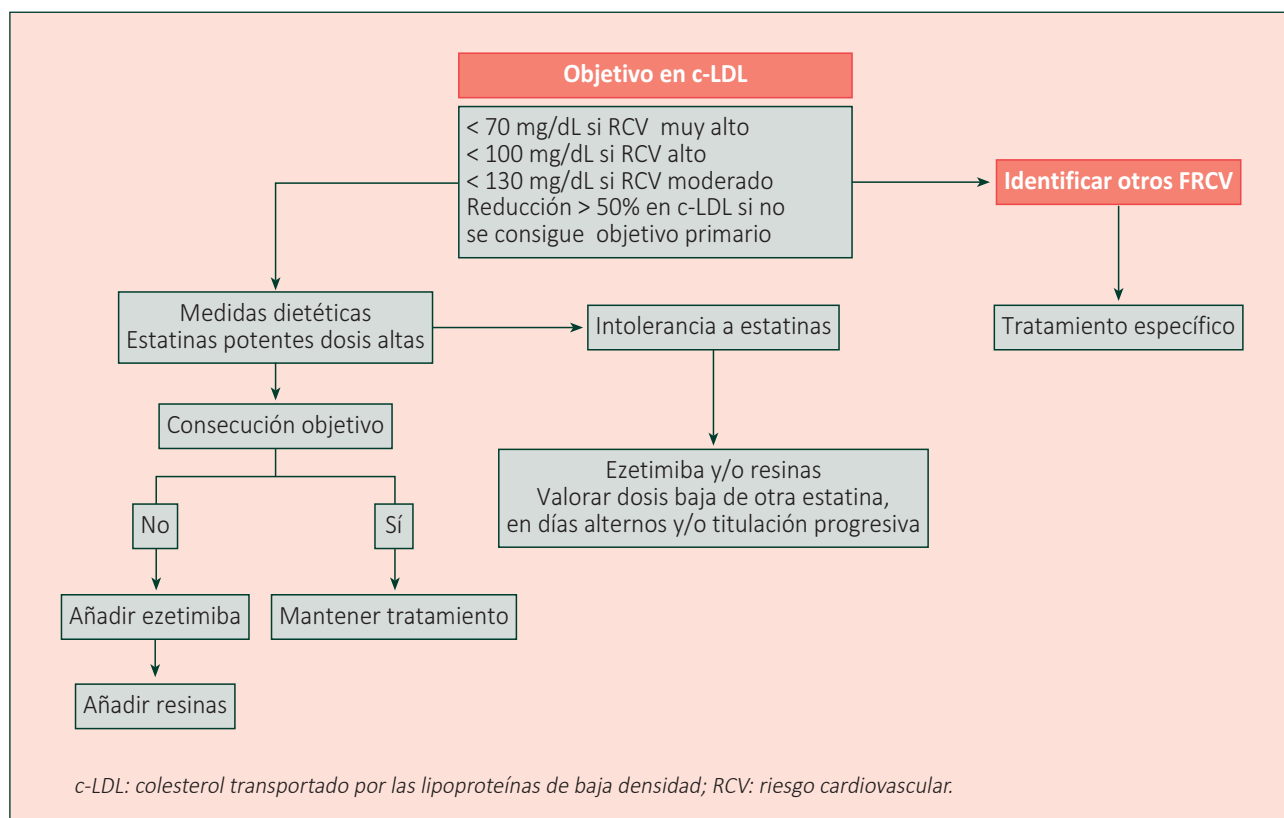
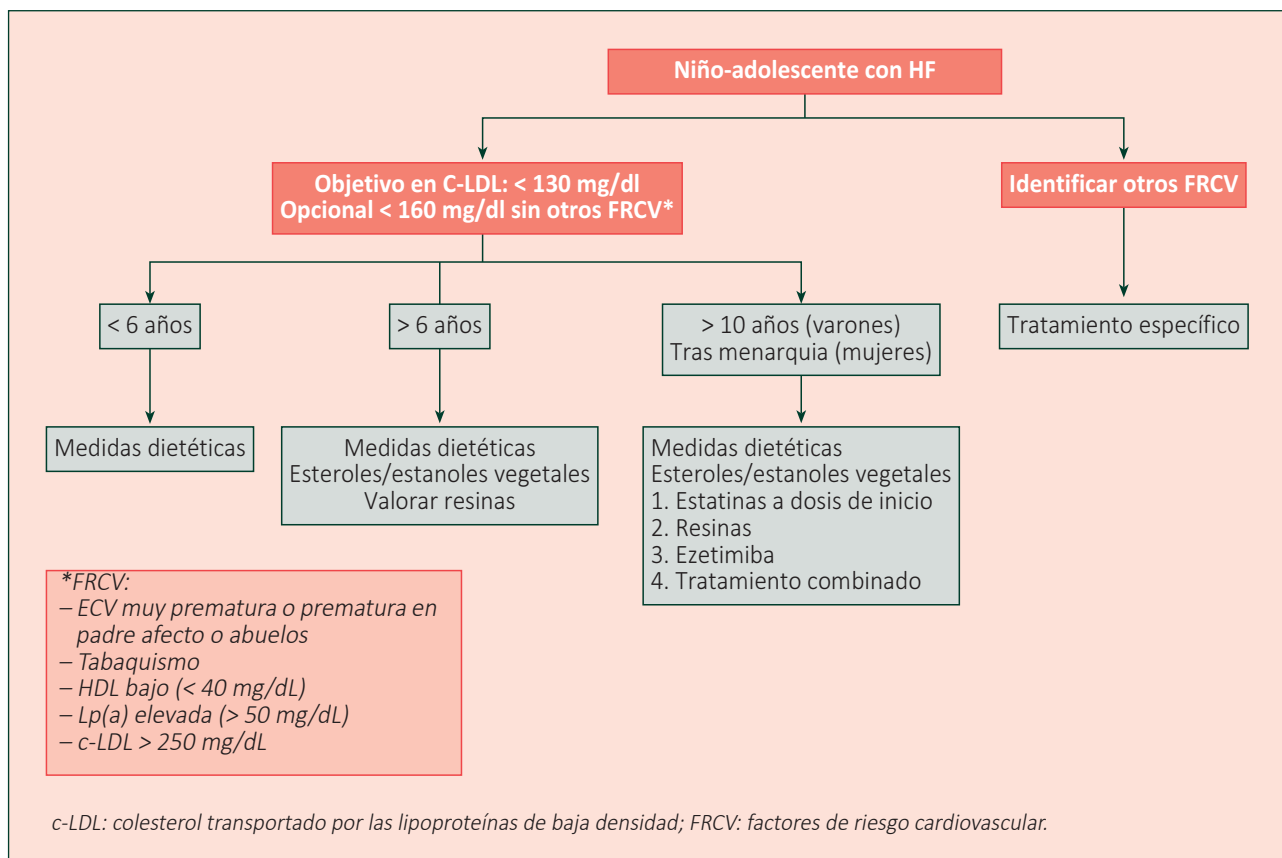


FIGURA 4. Algoritmo terapéutico en adultos con HF.



**FIGURA 5.** Algoritmo de tratamiento en niños y adolescentes con HF.





*Con la colaboración de*

