

2.4.5. Sospecha de hipercolesterolemia familiar

La HF es un trastorno hereditario autosómico dominante con una penetrancia del 100%, causada por mutaciones del receptor del c-LDL. Cursa con alteración del metabolismo de las lipoproteínas, caracterizado por una concentración plasmática de c-LDL muy alta, historia familiar de hipercolesterolemia, xantomas tendinosos, y un aumento del riesgo de enfermedad coronaria prematura.

En un estudio realizado sobre 819 individuos con HF en España, la concentración media de CT fue de 407(SD:83) mg/dl, las cifras de c-LDL eran de 312 (SD:79 mg/dl) y las de c-HDL 53 (SD:15 mg/dl). El 22,5% de los sujetos estudiados presentaba xantomas tendinosos y el 45,5% arco corneal. Además, 190 personas (23,2%) tenían antecedentes de enfermedad cardiovascular, siendo ésta prematura en 178 casos. La frecuencia de enfermedad cardiovascular prematura en familiares de primer y segundo grado fue del 50,3% en varones y 49,5% en mujeres. En definitiva, las características clínicas de la HF son similares a las descritas en otros países, siendo la frecuencia de enfermedad cardiovascular muy elevada en relación a la observada en población general tanto en varones como en mujeres (43).

¿Cómo diagnosticar la hipercolesterolemia familiar?

Es importante identificar a estos pacientes de forma precoz para establecer las medidas terapéuticas oportunas. Para el diagnóstico de la HF se han empleado diversas pruebas diagnósticas, que presentan diferente validez en función de la presencia o no de antecedentes familiares de HFh.

1. Diagnóstico bioquímico

En la HF los niveles de c-LDL son aproximadamente el doble que los de la población general variando entre 190 y 400 mg/dl, mientras que los TG se encuentran generalmente en niveles normales (89). Hay que considerar que las cifras de colesterol de forma aislada no son suficientes para confirmar el diagnóstico de HF, debido a que el rango en el que varían estas cifras se solapa con el de hipercolesterolemia poligénica no hereditaria, con un 8% y 18% de falsos positivos y falsos negativos respectivamente (90).

El estudio US MedPed propone unas cifras de CT y c-LDL para establecer el diagnóstico de sospecha de HF en función de la edad y los antecedentes familiares de HF (Tabla 8) (91).

Estos criterios US MedPed Program, en el caso de parientes de primer grado de pacientes con HF, tienen una sensibilidad del 87% y una especificidad del 98% respectivamente. Sin embargo, su validez como diagnóstico en población general es escasa debido a su baja sensibilidad (91;92).

Tabla 8. Cifras de colesterol total (c-LDL) para establecer el diagnóstico de probable HFh

Edad	Primer grado	Segundo grado	Tercer grado	Población general
> 18	220 (155)	230 (165)	240 (170)	270 (200)
20-29	240 (170)	250 (180)	260 (185)	290 (220)
30-39	270 (190)	280 (200)	290 (210)	340 (240)
≥ 40 a	290 (205)	300 (215)	310 (225)	360 (260)

2. Diagnóstico clínico

En cualquier caso, las cifras de CT y c-LDL no son suficientes para el diagnóstico de estos pacientes. Por ello, se han desarrollado diferentes reglas de predicción que tienen en cuenta además otras características clínicas (92). Son las siguientes:

- ▶ **Simon Broome Register Group (SBR):** valora los niveles de colesterol, las características clínicas, el diagnóstico molecular y la historia familiar. Un diagnóstico definitivo se hace si el paciente tiene niveles altos de CT y xantomas o si el paciente tiene una mutación en el gen del r-LDL o en el gen de la apolipoproteína B-10.
- ▶ **Dutch Lipid Clinic Network (DLC) o Duch MedPed:** similar a la anterior. Se asignan puntos en función de la historia familiar de hiperlipidemia o de enfermedad cardíaca, según características clínicas, y finalmente en función de los niveles de c-LDL. Una puntuación mayor o igual a 8 se considera definitiva (Anexo 6).

Respecto a la sensibilidad y especificidad de cada una de estas reglas diagnósticas de HF, la evidencia es escasa. En un estudio (93) realizado en población danesa con sospecha de HF se testó la validez de estas pruebas diagnósticas (SBR, US MedPed y DLC) para el diagnóstico de la HF, comparándolo con el análisis genético molecular de rutina que se tomó como prueba de referencia. Los individuos incluidos en el estudio debían cumplir 2 de las 3 características siguientes:

- ▶ Colesterol total > 310 mmol/L, c-LDL > 232 mmol/L y TG < 220 mmol/l.
- ▶ Xantomas tendinosos.
- ▶ Historia de enfermedad coronaria antes de los 60 años en el paciente y/o familiares de primer grado.

Como puede apreciarse en la tabla 9, el diagnóstico molecular reveló escasa diferencia en sensibilidad y especificidad entre el SBR y el Duch MedPed.

Tabla 9. Sensibilidad y especificidad de las diferentes reglas de criterios clínicos para el diagnóstico de HF

Criterio clínico		Sensibilidad %	Especificidad%
Simon Broome Register	HF definitiva	34,1 (IC95%:26,1-42-7)	89,4 (IC95%:85,1-92,8)
US MEDPED	CT	63,4 (IC95%:54,5-71,6)	73,4 (IC95%:67,8-78,6)
Dutch Lipid Clinic o Duch MedPed	Definitivo	41,5 (IC95%:33,1-50,3)	87,9 (IC95%:83,4-91,5)

Finalmente, y aunque ninguna de estas reglas está validada en nuestro medio, el International Panel on Management of Familial Hypercholesterolemia propone la utilización de los criterios clínicos propuestos por el Dutch MedPed (anexo 6) (89).

3. Diagnóstico genético

La HF puede estar causada por diferentes tipos de mutaciones que varían geográficamente. La alteración más frecuente es la hipercolesterolemia familiar producida por mutaciones en el gen r-LDL. Cabe señalar, además, que si bien un diagnóstico genético positivo es concluyente, con frecuencia no es posible identificar la mutación del gen r-LDL (89).

¿En qué personas se debe sospechar hipercolesterolemia familiar?

1. Se debería realizar un cribado de hipercolesterolemia familiar a todos los familiares de primer grado de individuos con enfermedad diagnosticada. Para ello, deben hacerse una determinación de c-LDL. El diagnóstico clínico de probable HF se realizará si cumple cualquiera de los siguientes criterios (89):
 - ▶ Xantomas tendinosos.
 - ▶ Arco corneal antes de los 45 años de edad con c-LDL \geq 190 mg/dl.
 - ▶ c-LDL \geq 250 mg/dl en individuos mayores de 18 años, o \geq 190 mg/dl si es < 18 años.
 - ▶ c-LDL entre 190 y 249 mg/dl en al menos 2 ocasiones.
2. En individuos con enfermedad cardiovascular temprana y cifras de CT elevadas (43).
3. En individuos > 40 años en los que las cifras de CT sean superiores a 360 mg/dl o con cifras de c-LDL > 260 mg/dl y en individuos entre 30-39 años con cifras de CT > 340 o LDL > 240 mg/dl (89;91).

Resumen de la evidencia

4	El estudio US MEDPED propone unas cifras de CT y c-LDL para establecer el diagnóstico de sospecha de HF en función de la edad y los antecedentes familiares de HF. Estas cifras de CT y c-LDL presentan una especificidad del 98% para el diagnóstico de HF (91).
---	---

Recomendación

- ✓ Se debe sospechar una hipercolesterolemia familiar:
 1. En pacientes con antecedentes de hipercolesterolemia familiar en familiares de primer grado
 2. En individuos sin antecedentes familiares de hipercolesterolemia familiar con enfermedad cardiovascular temprana y cifras de colesterol elevadas
 3. Individuos ≥ 40 años en los que las cifras de colesterol total son superiores a 360 mg/dl o cifras de c-LDL > 260 mg/dl y en individuos entre 30-39 años con cifras de CT > 340 o LDL > 240 mg/d.
- ✓ Se recomienda realizar una determinación de colesterol total en todos los familiares de primer grado de pacientes con hipercolesterolemia familiar a partir de los 10 años.
- ✓ A los individuos con sospecha de hipercolesterolemia familiar se les debe realizar el test MedPed y consultar con la atención especializada.