

CARDIOLOGÍA DEL ADULTO – ARTÍCULO ORIGINAL

Hipercolesterolemia familiar: serie de 36 casos con fenotipo de hipercolesterolemia familiar homocigótica



Álvaro J. Ruiz^{a,*}, Luisa Fernanda Patiño^a, Kelly Amaya^b, Juan Esteban Gómez^c, Felipe Ordóñez^d, Samuel Paternina^e, Misael Mercado^e, Harry Pachajoa^{c,f}, Rafael Campo^g, Gustavo Giraldo^h, Ravagly Jiménezⁱ, Nohora Zuluaga^j, Jeniffer Monroy^k, Julián Gil-Forero^l, Audrey Matallana^m, Carolina Rivera^d, Mauricio Collⁿ, William A. Peña-Vargas^{o,t}, Octavio Manjarrez^p, Juan Martín Toro^q, Álvaro Barrera^l, Diego Hoyos^r y Harold García^s

^a Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

^b Epidemiología Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia

^c Fundación Valle de Lili, Cali, Colombia

^d Fundación Cardioinfantil-Instituto de Cardiología, Bogotá, Colombia

^e Rehabilitar de Sucre IPS, Sincelejo, Colombia

^f Centro de Investigaciones en Anomalías Congénitas y Enfermedades Raras (CIACER)-Universidad Icesi, Cali, Colombia

^g Fundación Cardiovascular de Colombia, Bucaramanga, Colombia

^h Gustavo Giraldo IPS, Manizales, Colombia

ⁱ Hospital Tomás Uribe, Tuluá, Colombia

^j Hospital Universitario San Vicente Fundación, Medellín, Colombia

^k Clínica Promedan, Medellín, Colombia

^l Clínica San Luis, Bucaramanga, Colombia

^m Hospital Universitario del Valle, Cali, Colombia

ⁿ Hospital Universitario de la Misericordia, Bogotá, Colombia

^o Hospital La Divina Misericordia, Magangué, Colombia

^p IPS Clínica Rehabilitar, Valledupar, Colombia

^q Fundación Clínica Noel, Medellín, Colombia

^r Clínica Unidad de Rehabilitación y Prevención de la Enfermedad Cardio-Cerebro-Vascular, Armenia, Colombia

^s Clínica del Norte, Cúcuta, Colombia

^t Universidad Simón Bolívar, Facultad de Ciencias de la Salud, Barranquilla, Colombia

Recibido el 25 de junio de 2019; aceptado el 16 de octubre de 2019

Disponible en Internet el 2 de diciembre de 2020

PALABRAS CLAVE

Hipercolesterolemia severa;
Hipercolesterolemia familiar;

Resumen

Introducción: La hipercolesterolemia familiar homocigótica (HFHo) se caracteriza por niveles muy elevados de cLDL y por enfermedad aterosclerótica temprana. Aunque la frecuencia es baja (1/300.000), las complicaciones son muy severas y pueden ser evitadas. Encontrar y tratar esta población de manera temprana podría reducir la mortalidad. Se describen 36 casos en Colombia, en donde se calcula que haya entre 160 y 200 casos.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: aruiz@javeriana.edu.co (Á.J. Ruiz).

<https://doi.org/10.1016/j.rccar.2019.10.006>

0120-5633/© 2020 Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Genética;
Alelos;
Lípidos;
Mutaciones;
Colesterol LDL

Resultados: Un total de 36 pacientes con fenotipo sugestivo de HFHo fueron identificados y tratados en un período de observación de cuatro años. La media de edad fue 27 años (24 mujeres). 34 pacientes tuvieron un puntaje según la Red de Clínicas de Lípidos de Holanda (RCLH) mayor de 8 (diagnóstico definitivo) y los restantes 2 tenían puntaje equivalente a diagnóstico probable. Un cuarto de los casos procedían de la costa norte colombiana. En las pruebas genéticas, 14 fueron homocigóticos verdaderos para mutación del gen que codifica para el receptor de LDL (LDLR), 12 heterocigóticos compuestos, 2 heterocigóticos dobles y uno autosómico recesivo (LDLRAP1); 5 pacientes fueron heterocigóticos simples (LDLR) y 2 pacientes no autorizaron la prueba. En los homocigóticos verdaderos, la variante más frecuente encontrada fue la c.11G>A. 14 pacientes cursaron con enfermedad coronaria, 9 con estenosis carotídea, 8 con estenosis aórtica y 2 tuvieron ataques cerebrovasculares (ACV). 34 pacientes recibían estatinas (24 rosuvastatina), 30 recibían ezetimibe, 2 recibían evolocumab y 20 recibían lomitapide (dosis promedio 12,7 mg). Ninguno recibió aféresis de cLDL. Los medicamentos, en general, fueron bien tolerados y la reducción promedio de cLDL con la terapia fue de 533,7 mg/dl a 245,1 mg/dl (54%).

Conclusiones: Todos los pacientes recibieron tratamiento hipolipemiante y se encontraron alteraciones genéticas diagnósticas en todos aquellos que autorizaron el examen. Los niveles elevados de cLDL conllevan tanto riesgo que el tratamiento debe establecerse aún sin conocer el diagnóstico genético.

© 2020 Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Severe hypercholesterolemia;
Familiar hypercholesterolemia;
Genetics;
Alleles;
Lipids;
Mutations;
LDL cholesterol

Familial hypercholesterolaemia: A study of 36 cases with a phenotype of homozygous familiar hypercholesterolaemia

Abstract

Background: Homozygous familial hypercholesterolemia (HoFH) is characterized for very high levels of cLDL and early cardiovascular disease. Although incidence is low (1/300 000), complications are very severe and can be avoided. Finding and treating this population promptly could reduce mortality. We describe 36 cases in Colombia, where 160 to 200 cases are expected. **Results:** 36 patients with phenotype of HoFH were identified and treated in a follow-up of 4 years. The mean age was 27 years (24 women). 34 of them had at least 8 points in the FH Dutch Lipid Clinic Criteria (definitive diagnosis) and two had probable diagnosis. A quarter of the cases came from the Colombian North Coast. In molecular tests, 14 were true homozygous for LDLR, 12 were compound heterozygous for LDLR, 2 double heterozygous and one was autosomal recessive; 5 were heterozygous and 2 patients did not authorized genetic test. In true homozygous subjects, the most frequent variant was c.11G>A. 14 patients had coronary disease, 9 carotid stenosis, 8 aortic stenosis and 2 had stroke. 34 patients were on statins (25 rosuvastatin), 30 were receiving ezetimibe, 2 were receiving a PCSK9 inhibitor (evolocumab) and 20 were on lomitapide with mean doses of 12.7 mg. None received lipoprotein apheresis. Medications were very well tolerated. Changes in cLDL after therapy was from 533.7 mg/dL to 245 mg/dL, (54%).

Conclusions: Treatment was started in all patients. We found genetic mutations in all patients with genetic tests. The high levels of cLDL mean such a high risk that treatment must be started promptly, even without a genetic test.

© 2020 Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La hipercolesterolemia familiar homocigótica (HFHo) es un trastorno hereditario, casi siempre autosómico dominante, que se caracteriza clínicamente por la presencia de niveles de cLDL muy elevados y enfermedad cardiovascular arteriosclerótica (ECVA) prematura y progresiva; en muchos

pacientes pueden encontrarse xantomas o xantelasmas¹⁻³. Las alteraciones genéticas (que deben involucrar los dos alelos) más frecuentes se encuentran en el gen que codifica el receptor para LDL (LDLR) hasta en el 95%, en el gen que codifica la ApoB (APOB) del 2 a 5%, en el gen que codifica la proteína convertasa de subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) en menos del 1% y en el gen que codifica la proteína

adaptadora 1 del receptor para LDL (LDLRAP1) en menos del 1%⁴. Otras alteraciones menos frecuentes son las mutaciones para lipasa ácida lisosomal (LIPA) y las alteraciones en genes de ABCG5 y ABCG8, que codifican las esterolinas 1 y 2^{1,5,6}. Sin embargo, hasta en 2 a 5% de los sujetos con hipercolesterolemia severa pueden no encontrarse estas mutaciones^{7,8}.

La prevalencia de HFHo es variable según las fuentes consultadas. Aunque inicialmente se estimaba una prevalencia de uno en un millón, algunos estudios recientes han mostrado prevalencias más altas, alrededor de 1 en 300.000 a 500.000 personas^{9,12}. La prevalencia es diferente en diversas regiones del mundo. Un estudio en África reportó una prevalencia de 1 en 30.000 personas¹⁰; en Europa, en Dinamarca es de 1 en 160.000 y en España de 1 en 450.000 personas¹¹. En Colombia se estima que puede haber de 160 a 300 casos de HFHo⁵; un estudio en Medellín estima que podría haber 196.422 casos de HF en Colombia¹³.

Las manifestaciones clínicas dependen de la actividad residual del LDLR. Además de la elevación de cLDL mayor de 500 mg/dl y enfermedad aterosclerótica en edades tan tempranas como desde los dos años; también se pueden encontrar xantomas en piel, tendones y articulaciones, y arco corneal^{7,14}. Se ha demostrado que el diagnóstico y tratamiento oportunos reducen la mortalidad por enfermedad cardiovascular aterosclerótica y mejoran la calidad de vida de estos pacientes¹⁵⁻¹⁷.

Métodos

En un período que abarcó desde enero de 2013 hasta diciembre de 2018 se recolectó información de pacientes a través de la Fundación Colombiana para Enfermedades Huérfanas (FUNCOLEHF). Todos los pacientes con alta sospecha de HFHo, diagnosticados y tratados por endocrinólogos, cardiólogos, internistas, pediatras, hepatólogos y genetistas fueron incluidos en el estudio, en total 36 sujetos. En todos los casos (con dos excepciones) se realizó estudio molecular a través de paneles de secuenciación de nueva generación (NGS).

El objetivo general fue describir a 36 pacientes colombianos con fenotipo de HFHo, su distribución geográfica, sexo, edad, puntaje según criterios RCLH, niveles de colesterol, características clínicas y tratamientos recibidos, así como efectos adversos a la terapia, al igual que describir los resultados de las pruebas genéticas, las mutaciones encontradas, los eventos no fatales relacionados con enfermedad cardiovascular, como estenosis aórtica o carotídea, ataque cerebrovascular y enfermedad coronaria, y los niveles de colesterol total (CT), cLDL, cHDL y triglicéridos (Tg) basales y el último resultado disponible durante el seguimiento y tratamiento. Los datos se recolectaron y almacenaron en Microsoft Excel con precaución para preservar la confidencialidad.

Tanto los pacientes como los médicos tratantes aceptaron la participación en este estudio y autorizaron a la fundación FUNCOLEHF para la recolección y análisis de sus datos; también aceptaron la publicación de esta serie de casos. Se incluyó a pacientes con cLDL mayor de 300 mg/dl si recibían hipolipemiantes en dosis máximas toleradas, o cLDL mayor de 500 mg/dl si no recibían tratamiento. El análisis de pruebas genéticas fue realizado por un experto en

Tabla 1

Características de los participantes	n=36
<i>Edad-años</i>	
Media	27
DE	17
<i>Sexo</i>	
Mujer	66% (24)
Hombre	34% (12)
<i>Región</i>	
Costa Norte	10
Antioquia y Eje Cafetero	8
Valle del Cauca	8
Santander	6
Bogotá	4

Tabla 2 Características clínicas

Puntaje RCLH	n=36
Definitivo HF (> 8 puntos)	94,4% (34)
Probable HF (6-8 puntos)	5,6% (2)

genética clínica (HP). A todos los pacientes se les realizaron pruebas de función hepática durante el curso de tratamiento con hipolipemiantes y se documentaron los efectos adversos presentados con estas terapias.

Análisis estadístico

Para el análisis se hicieron descripciones de las variables utilizando medias, medianas, rangos y desviaciones estándar, y las frecuencias en porcentajes. Para el análisis estadístico se utilizó el programa Stata (StataCorp) versión 15.0 para Mac.

Resultados

La edad promedio de los 36 pacientes fue 27 ± 17 años; 24 fueron mujeres. La distribución demográfica y geográfica se encuentra en la [tabla 1](#).

Antecedentes y signos clínicos

El signo clínico más encontrado fueron los xantomas tendinosos, en 26 pacientes; en 19 se encontró arco corneal y en 7 había xantelasmas. 20 pacientes cursaron con ECVA, con enfermedad coronaria como manifestación más frecuente (n=14), seguida de estenosis aórtica y carotídea en 9 y 8, respectivamente. Dos pacientes tuvieron ataque cerebrovascular.

La mayoría de los pacientes tenían un diagnóstico *definitivo* de HF según la RCLH. Los datos completos están en la [tabla 2](#).

Tabla 3 Tratamiento hipolipemiante

	n	%	Dosis media
Rosuvastatina	24	67%	
Menor de 18 años	9		22,2 mg
Mayor o igual a 18 años	15		33,3 mg
Atorvastatina	8	22%	
Menor de 18 años	5		20 mg
Mayor o igual a 18 años	5		80 mg
Lovastatina	1	3%	20 mg
Simvastatina	1	3%	40 mg
Ezetimibe	30	83%	10 mg
Lomitapide	20	56%	12,7 mg
Evolocumab	2	6%	420 mg

Tratamiento

Del total de pacientes, 34 recibieron estatinas, de las cuales la más frecuente (n=24) fue rosuvastatina, en dosis promedio de 22,2 mg en pacientes menores de 18 años (edad mínima de 4 años) y de 33,3 mg en pacientes mayores de 18 años. La segunda terapia más usada fue ezetimibe, en 30 pacientes, todos con 10 mg. En 20 pacientes se prescribió lomitapide, a una dosis promedio de 12,7 mg; a dos pacientes se les agregó evolocumab (tabla 3). Los efectos adversos más comunes fueron molestias gastrointestinales leves en 6 pacientes, y elevación de las transaminasas hasta dos veces el límite superior en 5 pacientes; en un paciente hubo elevación de CPK, razón por la cual los médicos tratantes disminuyeron la dosis de estatina (tabla 4).

A consideración de cada médico tratante, hubo 29 pacientes con estatina y ezetimibe. En el grupo de menores de 7 años (n=4), se inició con dosis menores de estatina en monoterapia (n=1) o ezetimibe solo (n=1) y dos pacientes con estatina e iPCSK9 sin ezetimibe.

En el reclutamiento el promedio de cLDL basal fue de 533,7 mg/dl. En la tabla 2 se muestran los lípidos basales y del último perfil, luego de tratamiento, así como el porcentaje de cambio en promedio. La misma tabla muestra los cambios en el perfil lipídico después del tratamiento. Los niveles iniciales en promedio de colesterol total y LDL fueron 607 mg/dl y 533 mg/dl respectivamente. Después de la terapia hipolipemiante hubo una disminución de aproximadamente 50% en estos dos últimos valores. Adicionalmente se evidenció un cambio en triglicéridos y HDL de 17 y 19%,

Tabla 5

Hallazgos genéticos	n=34% (n)
<i>Homocigótico simple</i>	38,9% (14)
Edad (media)	22,5
Mujeres	42%(6)
Región Costa Norte	50%(7)
<i>Heterocigótico compuesto</i>	33,3% (12)
Edad (media)	24,2
Mujeres	66,6 (8)
Región Santander	25% (3)
Región Eje Cafetero	25% (3)
<i>Heterocigótico doble</i>	5,6% (2)
Edad (media)	44,5
Hombres	100% (2)
Región Antioquia	50% (1)
<i>Autosómico recesivo</i>	2,8% (1)
Edad (media)	8
Hombres	100% (1)
Región Antioquia	100% (1)
<i>Heterocigótico simple</i>	13,9% (5)
Edad (media)	29,4
Hombres	100% (1)
Región Valle	40% (2)

respectivamente. Ninguno de los pacientes recibió terapia con aféresis de cLDL, la cual no está disponible en Colombia.

Hallazgos genéticos

La variante más frecuente fue la encontrada en el primer exón del gen LDLR, que se halla en el brazo corto del cromosoma 19, c.11G>A tipo *nonsense*, que produce un codón de parada que genera una proteína truncada (p.Trp4Ter). En la figura 1 aparece la distribución de las variantes a lo largo del gen LDLR.

14 de los pacientes fueron homocigóticos simples o verdaderos, con la mutación c.11G>A clasificada como patogénica en ambos alelos en 8 pacientes, todos provenientes de la Costa Atlántica. Se encontraron 12 casos heterocigóticos compuestos, todos codificaban LDLR, 2 casos de heterocigóticos dobles para LDLR/APOB y LDLR/APOE, y 1 caso autosómico recesivo para LDLRAP1. Los 5 casos restantes fueron heterocigóticos simples por genotipo, pero con com-

Tabla 4 Valores basales y finales de lípidos, y cambio en porcentaje

	Niveles basales	Niveles finales	Cambio
TC (mg/dl)	607,3	305,9	50%
LDL-C (mg/dl)	533,7	245,1	54%
Estatina más ezetimibe sin lomitapide (n=11)	487,4	319,1	35%
Estatina más ezetimibe más lomitapide (n=18)	602,0	190,5	68%
Estatina y ezetimibe, o ambas, más evolocumab (n=2)	439,6	413,5	5%
Estatina sola (n=1)	299	183	38%
HDL (mg/dl)	40,7	47,7	17%
TG (mg/dl)	142,4	115,4	19%

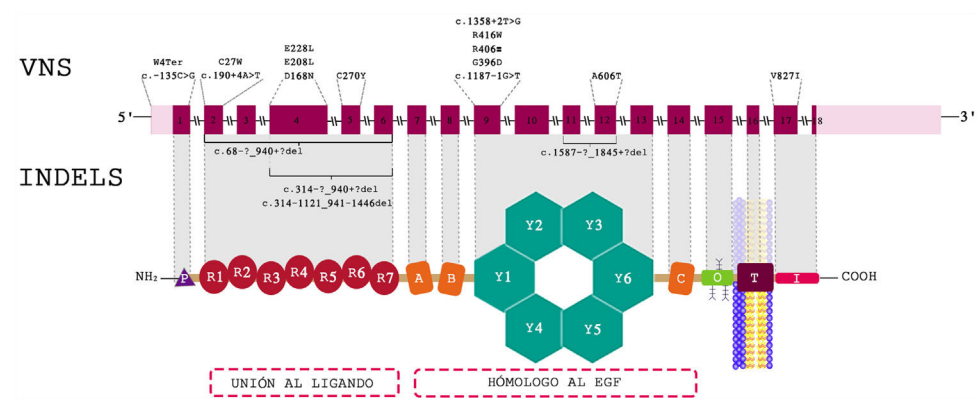


Figura 1 Representación del gen en la que se enumeran los exones y la posición de las diferentes variantes encontradas en el estudio.

Tabla 6			
Característica	Proteína	Mutación	N
Homocigótico simple	LDLR	c.11G>A	8
		c.314-?.940 + ?del	1
		c.314-1121_941-1446del	2
		c.1587-?.1845 + ?del	1
		c.682G>A	1
		c.1878delA	1
Homocigótico compuesto	LDLR	c.502G>A/c.1358 + 2T>G	1
		c.502G>A/c.682G>A	1
		c.1878.del/c.190 + 4A>T	1
		c.11G>A/c.1816G>A	1
		c.81C>G/c.809G>A	1
		c.11G>A/c.622>A	1
		c.1187-1G>T/c.-135C>G	1
		c.68-?.940 + ?del	1
		c.1187-1G>T- c.1587-?.1845 + ?de	2
		c.1187-1G>T/c.2479G>A	1
		c.314-?.940 + ?del/c.1246C>T	1
		Heterocigótico doble	LDLR y APOB
LDLR y APOE	c.682G>A/c.526C>T.		1
Autosómico recesivo	LDLRAP1	c.88 + 5G>A	1
Heterocigótico simple	LDLR	c.11G>A	1
		c.1216C>A	1
		c.11G>A	1
		c.314-?.940 + ?del	2
Total			34

portamiento clínico como homocigóticos verdaderos, con puntuación de RCLH mayor de 8.

La [tabla 5](#) muestra la clasificación según genotipos, sexo y sitios de procedencia, en tanto que en la [tabla 6](#) se muestran las mutaciones encontradas en todos los pacientes.

En las [tablas 7 y 8](#) se detallan las características demográficas, clínicas y genéticas de cada paciente.

Discusión

La recolección de estos casos colombianos se fundamentó en la sospecha clínica de hipercolesterolemia familiar según

los criterios de RCLH como escala de probabilidad de certeza y posterior confirmación genética en 34 de los mismos, a diferencia de lo reportado en estudios previos, en los que los casos se describen a partir de bases de datos de estudios genéticos¹⁸. La ventaja de usar los criterios RCLH radica en poder relacionar la puntuación de la escala con la probabilidad de encontrar una mutación patogénica¹⁹.

La mutación homocigótica c.11G>A, la más encontrada en el actual estudio, no se halló en los estudios de Palacios en España ni en el estudio italiano de D’Erasmus ni el argentino de Gómez^{9,11,20}, pero sí en México y Colombia^{21,22}. Esto sugeriría que cada región geográfica puede tener muta-

Tabla 7 Características demográficas y clínicas de los pacientes con HF-Ho

ID	Región	Edad (años)	Género	Puntaje RCLH	Genotipo	Proteína	Xantoma	Arco corneal	Xantelasma ACV	Estenosis carotídea	Estenosis aórtica	Enfermedad coronaria
1	Antioquia	11	M	>8	HF-Ho S	LDLR						
2	Antioquia	11	H	>8	HF-Ho S	LDLR	+	+	+	-	+	-
3	Sucre	33	M	>8	HF-Ho S	LDLR	+	+	-	+	+	+
4	Sucre	18	M	>8	HF-Ho S	LDLR	+	-	-	+	+	+
5	Sucre	22	H	>8	HF-Ho S	LDLR	+	-	-	-	+	+
6	Sucre	5	H	>8	HF-Ho S	LDLR	+		-		-	+
7	Sucre	13	H	>8	HF-Ho S	LDLR	+	+	-	+	-	+
8	Cesar	13	H	>8	HF-Ho S	LDLR	+	-	-	-	-	-
9	Valle	23	H	>8	HF-Ho S	LDLR	+	+	-	-	+	-
10	Valle	43	M	>8	HF-Ho S	LDLR	+	+	-	-	-	+
11	Valle	56	M	>8	HF-Ho S	LDLR	+	+	+	+	-	+
12	Sucre	27	H	>8	HF-Ho S	LDLR	+	+	+	-	-	-
13	Santander	23	M	>8	HF-Ho S	LDLR	+	-	-	-	-	-
14	Valle	18	H	>8	HF-Ho S	LDLR	-	-	-	-	-	-
15	Santander	14	H	>8	HF-Ho C	LDLR	+	+	-	-	-	-
16	Santander	44	H	>8	HF-Ho C	LDLR	+	+	-	+	-	+
17	Valle	14	M	>8	HF-Ho C	LDLR	+	+	-	-	+	-

Tabla 7 (continuación)

ID	Región	Edad (años)	Género	Puntaje RCLH	Genotipo	Proteína	Xantoma	Arco corneal	Xantelasma ACV	Estenosis carotídea	Estenosis aórtica	Enfermedad coronaria
18	Caldas	37	M	>8	HF-Ho C	LDLR	+	+	-	-	-	-
19	Santander	12	M	>8	HF-Ho C	LDLR	+	-	-	-	-	-
20	Bogotá	14	H	>8	HF-Ho C	LDLR	+	-	-	-	-	-
21	Bogotá	11	M	>8	HF-Ho C	LDLR	+	+	-	+	+	-
22	Sucre	4	M	>8	HF-Ho C	LDLR	+	-	-	-	-	-
23	Quindío	53	M	>8	HF-Ho C	LDLR	-	+	+	-	+	+
24	Bogotá	54	M	>8	HF-Ho C	LDLR	+	+	-	-	-	-
25	Quindío	7	H	>8	HF-Ho C	LDLR	+	-	-	-	-	-
26	Valle	27	M	>8	HF-Ho C	LDLR	+	-	-	-	-	-
27	Antioquia	35	M	>8	HF- He D	LDLR	-	+	-	-	-	-
28	Santander	54	M	>8	HF- He D	y APOB	-	+	+	-	-	+
						y APO E						
29	Antioquia	8	M	>8	AR	LDLRAP1	+	-	+	-	-	-
30	Córdoba	27	M	>8	HF-He S	LDLR	+	-	-	-	-	+
31	Bogotá	56	M	>8	HF-He S	LDLR	-	-	-	+	-	+
32	Antioquia	46	M	>8	HF-He S	LDLR	-	+	-	-	-	+
33	Valle	4	M	6-7	HF-He S	LDLR	-	-	-	-	-	-
34	Valle	14	M	6-7	HF-He S	LDLR	-	-	-	-	-	-
35	Santander	53	M	>8	No autorizó	-	-	-	+	-	+	-
36	Sucre	57	M	>8	No autorizó	-	-	-	+	-	+	-

HF-Ho S: homocigótico simple, HF-Ho C: heterocigoto compuesto, HF-Ho D: heterocigótico doble. HF-He S: heterocigótico simple.

Tabla 8 Genotipificación de los alelos de los pacientes con HF-Ho

ID	Alelo 1			Alelo 2		
	Gen	Mutación	Efecto	Gen	Mutación	Efecto
1	LDLR	c.11G>A	Patogénica	LDLR	c.11G>A	Patogénica
2	LDLR	c.11G>A	Patogénica	LDLR	c.11G>A	Patogénica
3	LDLR	c.11G>A	Patogénica	LDLR	c.11G>A	Patogénica
4	LDLR	c.11G>A	Patogénica	LDLR	c.11G>A	Patogénica
5	LDLR	c.11G>A	Patogénica	LDLR	c.11G>A	Patogénica
6	LDLR	c.11G>A	Patogénica	LDLR	c.11G>A	Patogénica
7	LDLR	c.11G>A	Patogénica	LDLR	c.11G>A	Patogénica
8	LDLR	c.11G>A	Patogénica	LDLR	c.11G>A	Patogénica
9	LDLR	c.314-?.940+?del	Patogénica	LDLR	c.314-?.940+?del	Patogénica
10	LDLR	c.314-1121.941-1446del	Patogénica	LDLR	c.314-1121.941-1446del	Patogénica
11	LDLR	c.314-1121.941-1446del	Patogénica	LDLR	c.314-1121.941-1446del	Patogénica
12	LDLR	c.1587-?.1845+?del	Patogénica	LDLR	c.1587-?.1845+?del	Patogénica
13	LDLR	c.682G>A	Patogénica	LDLR	c.682G>A	Patogénica
14	LDLR	c.1878delA	Patogénica	LDLR	c.1878delA	Patogénica
15	LDLR	c.502G>A	Patogénica	LDLR	c.1358+2T>G	Probablemente patogénica
16	LDLR	c.502G>A	Patogénica	LDLR	c.682G>A	Patogénica
17	LDLR	c.1878.del	Patogénica	LDLR	c.190+4A>T	Patogénica
18	LDLR	c.11G>A	Patogénica	LDLR	c.1816G>A	Variante de significado clínico incierto
19	LDLR	c.81C>G	Patogénica	LDLR	c.809G>A	Probablemente patogénica
20	LDLR	c.11G>A	Patogénica	LDLR	c.622>A	Patogénica
21	LDLR	c.1187-1G>T	Patogénica	LDLR	c.-135C>G	Probablemente patogénica
22	LDLR	c.68-?.940+?del	Patogénica	LDLR	c.1587-?.1845+?de	Patogénica
23	LDLR	c.1187-1G>T	Patogénica	LDLR	c.1187G>A	Variante de significado clínico incierto
24	LDLR	c.1187-1G>T	Patogénica	LDLR	c.1187G>A	Variante de significado clínico incierto
25	LDLR	c.1187-1G>T	Patogénica	LDLR	c.2479G>A	Probablemente patogénica
26	LDLR	c.314-?.940+?del	Patogénica	LDLR	c.1246C>T	Patogénica
27	LDLR	c.11G>A	Patogénica	APOB	c.13369.G>A	Patogénica
28	LDLR	c.682G>A	Patogénica	APOE	c.526C>T.	Probablemente patogénica
29	LDLRAP1	c.88+5G>A	Probablemente patogénica	LDLRAP1	c.88+5G>A	Probablemente patogénica
30	LDLR	c.11G>A	Patogénica	LDLR	c.345C>G	ND
31	LDLR	c.1216C>A	Patogénica	ND	ND	ND
32	LDLR	c.11G>A	Patogénica	ND	ND	ND
33	LDLR	c.314-?.940+?del	Patogénica	ND	ND	ND
34	LDLR	c.314-?.940+?del	Patogénica	ND	ND	ND

ND: no definida.

ciones específicas, como se ha descrito en poblaciones con HF^{23,24}. El hallazgo aquí descrito de un caso autosómico recesivo es relevante porque es de baja aparición en población latinoamericana, en tanto que sí es frecuente en población italiana¹¹.

El riesgo cardiovascular varía entre personas con hipercolesterolemia severa, en quienes se ha encontrado que niveles de cLDL mayores a 190 mg/dl pueden aumentar el riesgo de ECVA de 6 a 22 veces si la mutación de los genes de HF está presente⁷. Más de la mitad de los pacientes de

esta serie cursaron con alguna enfermedad cardiovascular, lo que contrasta con lo reportado en otros estudios^{9,11}.

Respecto al tratamiento, en otras cohortes se ha observado alta variabilidad en la reducción del cLDL, entre 13 y 97%⁹. En este estudio la reducción fue del 50%. Un porcentaje significativo de pacientes de este estudio recibían lomitapide, medicamento que históricamente ha sido usado para el manejo de la HFHo^{9,25}, porque su efecto no depende de la presencia o funcionalidad de los receptores para cLDL. En el estudio la dosis promedio de lomitapide era baja, lo que puede explicarse por el alto costo del medicamento y la dificultad para su recibo o por temor a efectos adversos, entre otras razones, como ha pasado en otros casos en Colombia²⁰.

En la cohorte italiana⁹, el 66% recibió terapia con aféresis de LDL, que se ha descrito como una terapia de rescate que logra disminuir la enfermedad cardiovascular²; no obstante, en Colombia no está disponible. En cuanto al uso de inhibidores de la PCSK9, en dos pacientes se usó evolocumab; sin embargo, no se encontró respuesta positiva porque se trataba de pacientes homocigóticos verdaderos.

Por la alta variabilidad en el manejo y metas de la HF se considera pertinente que los pacientes con alta sospecha clínica de la enfermedad sean derivados de manera temprana a centros de manejo especializado, con miras a reducir el impacto cardiovascular que esta genera. De igual forma, se hace relevante la creación de un programa de tamizado en Colombia que tenga en cuenta la epidemiología local y la baja correlación genotipo-fenotipo descrita. Se ha propuesto que el ideal para la realización de pruebas moleculares y funcionales sea en edades tempranas, idealmente antes de los 40 años^{26,27}.

Esta serie de casos presenta las mutaciones de una muestra de pacientes colombianos, información que resulta útil a la hora de implementar programas de tamizado molecular mediante plataformas de pruebas genéticas basadas en el conocimiento de las mutaciones locales, en el contexto del espectro clínico y molecular de la HF.

Una limitación de este estudio es que el tamaño de muestra no permite extrapolar ni generalizar los resultados a toda la población colombiana; sin embargo, es el primer estudio de caracterización molecular de HF en el país. Por lo tanto, se propone la creación de un registro de HF para Colombia, con base en el modelo del registro SAFEHEART²⁸. Se resalta la importancia de emplear programas de tamizado entre los 9 y 11 años de edad, como ocurre en otros países^{1,4,14,29}.

Conclusiones

La HFHo es una enfermedad infrecuente, sin embargo, con una alta carga de enfermedad cardiovascular desde edades tempranas. La evaluación genética es importante y debería implementarse, no obstante, sin que esto retrase el inicio de tratamiento. La utilidad de esta caracterización molecular en pacientes colombianos servirá como una base para plantear un abordaje multidisciplinario, ampliar el panorama para creación de registros nacionales y estimular más investigación en este campo.

La sospecha clínica debe llevar al diagnóstico, que, a su vez, permite establecer el manejo integral y oportuno. En algunos casos puede ser difícil llegar a la caracterización

genotípica por las dificultades logísticas o económicas para la realización de las pruebas. En ningún caso debe retrasarse el tratamiento farmacológico por esperar la caracterización molecular, puesto que debe tratarse el fenotipo, no el genotipo.

Conflictos de intereses

Ninguno.

Reconocimientos y agradecimientos

A la Fundación Colombiana para Enfermedades Huérfanas —FUNCOLEHF—, que a lo largo de los cuatro años ayudó a recolectar esta cantidad importante de pacientes.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.rccar.2019.10.006](https://doi.org/10.1016/j.rccar.2019.10.006).

Bibliografía

1. Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, Chapman MJ, Ginsberg HN, Cuchel M, et al. Familial hypercholesterolemia in children and adolescents: Gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J*. 2015;36:2425–37.
2. Thompson GR. Managing homozygous familial hypercholesterolaemia from cradle to grave. *Atheroscler Suppl* [Internet]. 2015;18:16–20. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerissup.2015.02.002>.
3. Defesche JC, Gidding SS, Harada-Shiba M, Hegele RA, Santos RD, Wierzbicki AS. Familial hypercholesterolaemia. *Nat Publ Gr* [Internet]. 2017;3:1–20. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.93>.
4. Ascaso JF, Mata P, Arbona C, Civeira F, Valdivielso P, Masana L. Hipercolesterolemia familiar homocigota: Adaptación a España del documento de posición del grupo de consenso sobre hipercolesterolemia familiar de la Sociedad Europea de Arteriosclerosis. Documento de Consenso de la Sociedad Española de Arteriosclerosis. *Clin e Investig en Arterioscler* [Internet]. 2015;27:80–96. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2015.01.002>.
5. Merchán A, Ruiz Álvaro J, Campo R, Prada CE, Toro JM, Sánchez R, et al. Hipercolesterolemia familiar: Artículo de revisión. *Rev Colomb Cardiol* [Internet]. 2016;23:4–26. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.rccar.2016.05.002>.
6. Mata P, Alonso R, Ruiz A, González-Juanatey JR, Badimón L, Díaz-Díaz JL, et al. Diagnóstico y tratamiento de la hipercolesterolemia familiar en España: documento de consenso. *Semer - Med Fam* [Internet]. 2015;41:24–33. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1138359314002068>.
7. Khera AV, Won HH, Peloso GM, Lawson KS, Bartz TM, Deng X, et al. Diagnostic yield and clinical utility of sequencing familial hypercholesterolemia genes in patients with severe hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:2578–89.
8. Hovingh GK, Davidson MH, Kastelein JJP, O'Connor AM. Diagnosis and treatment of familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J*. 2013;34:962–71.
9. D'Erasmo L, Cefalù AB, Noto D, Giammanco A, Averna M, Pintus P, et al. Efficacy of lomitapide in the treatment of familial homozygous hypercholesterolemia: results of a

- real-world clinical experience in Italy. *Adv Ther* [Internet]. 2017 May 21;34:1200–10 [cited 2019 Apr 1]. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s12325-017-0531-x>.
10. Raal FJ, Santos RD. Homozygous familial hypercholesterolemia: Current perspectives on diagnosis and treatment. *Atherosclerosis* [Internet]. 2012;223:262–8. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2012.02.019>.
 11. Palacios L, Grandoso L, Cuevas N, Olano-Martín E, Martínez A, Tejedor D, et al. Molecular characterization of familial hypercholesterolemia in Spain. *Atherosclerosis* [Internet]. 2012;221:137–42. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.12.021>.
 12. De Ferranti SD, Rodday AM, Mendelson MM, Wong JB, Leslie LK, Sheldrick RC. Prevalence of familial hypercholesterolemia in the 1999 to 2012 United States national health and nutrition examination surveys (NHANES). *Circulation*. 2016;133:1067–72.
 13. Toro JM, Román-González A, Builes-Barrera CA. Identifying familial hypercholesterolemia in Colombia. *J Clin Lipidol* [Internet]. 2017 Jul;11:1106–7 [cited 2019 Apr 1]. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1933287417303343>.
 14. De Ferranti SD. Familial hypercholesterolemia in children and adolescents: A clinical perspective. *J Clin Lipidol* [Internet]. 2015;9:S11–9. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2015.04.009>.
 15. Bruckert E. Recommendations for the management of patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: Overview of a new European Atherosclerosis Society consensus statement. *Atheroscler Suppl* [Internet]. 2014;15:26–32. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S156756881400018X>.
 16. Vuorio A, Tikkanen MJ, Kovanen PT. Inhibition of hepatic microsomal triglyceride transfer protein - a novel therapeutic option for treatment of homozygous familial hypercholesterolemia. *Vasc Health Risk Manag*. 2014;10:263–70, <http://dx.doi.org/10.2147/VHRM.S36641>.
 17. Marais AD, Blom DJ. Recent advances in the treatment of homozygous familial hypercholesterolaemia. *Curr Opin Lipidol* [Internet]. 2013;24:288–94. Disponible en: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00041433-201308000-00003>.
 18. Sánchez-Hernández RM, Civeira F, Stef M, Pérez-Calahorra S, Almagro F, Plana N, et al. Homozygous familial hypercholesterolemia in Spain: Prevalence and Phenotype-Genotype Relationship. *Circ Cardiovasc Genet*. 2016;9:504–10.
 19. Safarova MS, Kullo IJ. My Approach to the patient with familial hypercholesterolemia. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2016;91:770–86. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.04.013>.
 20. Rincón EA, Gómez Mesa JE, Pachajoa HM. Caracterización clínica y molecular en hipercolesterolemia familiar homocigota. *Rev la Fac Med* [Internet]. 2018 Jul 1;66:505–8 [cited 2019 May 7]. Disponible en: <https://revistas.unal.edu.co/index.php/revfacmed/article/view/63503>.
 21. Robles-Orsorio L, Tusié-Luna MT, Rabès J-P, Salinas S, Huertas-Vázquez A, Mora-Cabrera M, et al. Genetic heterogeneity of autosomal dominant hypercholesterolemia in Mexico. *Arch Med Res*. 2005;37:102–8.
 22. López G, Bernal LM, Gelvez N, Gómez LF, Nova A, Sánchez AI, et al. Mutational analysis of the LDLR gene in a cohort of Colombian families with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* [Internet]. 2018;277:434–9. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.08.052>.
 23. Chiou KR, Charng MJ. Genetic diagnosis of familial hypercholesterolemia in Han Chinese. *J Clin Lipidol* [Internet]. 2016;10:490–6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27206935>.
 24. Santos RD, Bourbon M, Alonso R, Cuevas A, Vasques-Cardenas NA, Pereira AC, et al. Clinical and molecular aspects of familial hypercholesterolemia in Ibero-American countries. *J Clin Lipidol*. 2017;11:160–6.
 25. Kolansky DM, Wolfe ML, Ikewaki K, Siegelman ES, Gregg RE, Sarkis A, et al. Inhibition of microsomal triglyceride transfer protein in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2007;356:148–56.
 26. Mickiewicz A, Chmara M, Futema M, Fijalkowski M, Chlebus K, Galaska R, et al. Efficacy of clinical diagnostic criteria for familial hypercholesterolemia genetic testing in Poland. *Atherosclerosis*. 2016;249:52–8.
 27. Di Taranto MD, D'Agostino MN, Fortunato G. Functional characterization of mutant genes associated with autosomal dominant familial hypercholesterolemia: Integration and evolution of genetic diagnosis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* [Internet]. 2015;25:979–87. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2015.06.007>.
 28. Perez De Isla L, Alonso R, Watts GF, Mata N, Saltijeral Cerezo A, Muñiz O, et al. Attainment of LDL-cholesterol treatment goals in patients with familial hypercholesterolemia: 5-year SAFE-HEART registry follow-up. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:1278–85.
 29. Lozano P, Henrikson NB, Dunn J, Morrison CC, Nguyen M, Blasi PR, et al. Lipid Screening in Childhood and Adolescence for Detection of Familial Hypercholesterolemia. *Jama* [Internet]. 2016;316:645. Disponible en: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2016.6176>.