

Hipercolesterolemia familiar: una iniciativa simple para facilitar el diagnóstico en cascada y la colaboración interdisciplinaria a distancia

Familial hypercholesterolemia: a simple initiative to facilitate cascade diagnosis and interdisciplinary collaboration at a distance

Dra. Silvina Cuartas,¹ Dr. Pablo Corral,² Dra. Mabel Graffigna³ y Dra. Tamara Pilutik⁴

¹ Médica pediatra. Experta en Lípidos (SAL). Grupo Dislipidemias, Ciudad de Buenos Aires, Argentina. ² Internista. Lipidólogo. Docente de la Facultad de Medicina, Facultad de Ciencias Médicas, Departamento de Farmacología, Universidad FASTA, Mar del Plata, Argentina. ³ Médica especialista en Medicina Interna y Endocrinología. Experta en Lípidos (SAL). Médica de planta del Servicio de Endocrinología del Hospital "Carlos G. Durand", Ciudad de Buenos Aires, Argentina. ⁴ Médica pediatra. Detección primaria. Grupo Dislipidemias, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

Resumen

Introducción: La hipercolesterolemia familiar es una enfermedad genética autosómica dominante que está presente desde el nacimiento y origina lesiones de aterosclerosis en forma temprana. El objetivo de este trabajo fue proponer una iniciativa simple que facilite el diagnóstico en cascada, el diagnóstico precoz y la colaboración interdisciplinaria a distancia.

Material y método: Se elaboró una tarjeta de autorrespuesta para pesquisar antecedentes de enfermedad cardiovascular prematura en adultos. Se buscó un diseño simple, fácil de entender y de explicar para el médico que la propone. Se agregó una breve descripción dirigida a la familia sobre la importancia de la herencia, con la indicación de que esta información sea referida a los pediatras de los hijos o nietos, a quienes se les sugiere la realización del cribado en cascada familiar.

Discusión: Esta iniciativa propone a los médicos de adultos colaborar con el cribado en cascada y enviar el detalle de antecedentes cardiovasculares a los pediatras. La utilización progresiva de este material permitirá facilitar el vínculo interdisciplinario indirecto (a distancia) entre los profesionales e implementar una estrategia rentable para facilitar el diagnóstico precoz en pediatría. El proyecto incluye la difusión del material entre médicos de diversas especialidades, para que puedan optimizar el tiempo de recolección y se comprometan con la prevención cardiovascular infantil, propiciando la detección de pacientes con mayor riesgo familiar.

Conclusiones: La colaboración interdisciplinaria a distancia puede contribuir a regular los recursos en atención primaria facilitando el diagnóstico precoz que evite la exposición a altos niveles de colesterol desde la infancia.

PALABRAS CLAVE: tamizaje en cascada, hipercolesterolemia familiar en pediatría, diagnóstico de hipercolesterolemia familiar

Abstract

Introduction: Familial hypercholesterolemia (FH) is an autosomal dominant genetic disease, which is present from birth, causing premature atherosclerosis. The aim of this study was to propose a simple initiative that facilitates cascade screening, early diagnosis and interdisciplinary collaboration at a distance.

Material and method: A self-response questionnaire was developed to investigate the antecedents of premature cardiovascular disease in adults. We looked for a simple design, easy to understand and to explain by the physician using it. A brief description was added addressed to the family about the importance of the inheritance, with the indication that this information was referred to the pediatricians of the children and/or grandchildren, to whom it was suggested to carry out the screening in a family cascade.

Discussion: This initiative proposed that adult physicians might collaborate with cascade screening, sending the detail of cardiovascular history to pediatricians. The progressive use of this material would facilitate the indirect interdisciplinary (distance) link between professionals and implement a cost-effective strategy to facilitate early diagnosis of FH in pediatrics. The project included the dissemination of the material among physicians of several specialties so that they could optimize the time devoted to the gathering of information and commit themselves to the prevention of childhood cardiovascular disease, favoring the detection of patients with increased family risk.

Conclusions: Distance interdisciplinary collaboration can help regulate resources in primary care, facilitating early diagnosis of FH and avoiding the exposure to high cholesterol levels since childhood.

KEYWORDS: cascade screening, paediatrics familial hypercholesterolemia, familial hypercholesterolemia diagnosis

Recibido en febrero de 2019 – Aceptado en marzo de 2019

Los autores declaran no tener conflicto de intereses en la realización del estudio.

Correspondencia:

Dra. Silvina Cuartas. e-mail: doctoracuartas@gmail.com

Agradecimientos: A los Dres. Walter Masson y Augusto Lavalle Cobo por sus aportes y colaboración.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares constituyen la primera causa de morbimortalidad a nivel mundial y nacional.¹ Existe información clara de que el proceso aterosclerótico se inicia en los primeros años de vida, pasando décadas de enfermedad asintomática, para luego tener manifestaciones clínicas.² La hipercolesterolemia familiar (HF) es una enfermedad genética autosómica dominante, presente desde el nacimiento, que origina lesiones de aterosclerosis en forma temprana.³ La HF constituye un claro ejemplo de enfermedad prevenible y actualmente subdiagnosticada y subtratada.^{3,4} Su prevalencia es de 1/250 a 1/300 en la población general, es asintomática en sus comienzos y requiere de un diagnóstico precoz para poder indicar un tratamiento adecuado y mejorar el pronóstico de los pacientes afectados.⁴ De todo esto se desprende que es de suma importancia identificar y estudiar a niños o adolescentes con antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular prematura (ECP).

La recolección de antecedentes cardiovasculares durante la consulta pediátrica no es una tarea sencilla. Durante el tiempo acotado de consulta, otros temas como el sueño, la alimentación o la conducta suelen aparecer como prioritarios por la ansiedad que generan. Además, es común que los padres desconozcan su perfil lipídico o minimicen los antecedentes cardiovasculares de su familia, por temor a relacionar enfermedades de alto riesgo con la salud de sus hijos. Esto determina que, muchas veces, la recolección de ciertos datos de relevancia resulte incompleta y sesgada, contribuyendo aún más al subdiagnóstico de la HF.

Este trabajo tuvo como objetivos proponer una iniciativa simple para la detección de antecedentes de ECP en pacientes adultos que facilite el diagnóstico en niños o adolescentes con HF y, además, destacar la importancia del diagnóstico precoz y de la colaboración interdisciplinaria entre profesionales a distancia.

MATERIAL Y MÉTODO

Se elaboró una ficha o tarjeta para pesquisar los antecedentes de ECP, que sugieren una carga genética para los familiares de primer grado de

consanguinidad (hijos o nietos). Esta herramienta fue confeccionada para ser completada por el propio paciente, antes del ingreso a la consulta programada.

Tabla 1a. Propuesta para la recolección de antecedentes y el diagnóstico en cascada descendente.

Vínculo con el niño			
Padre/madre	Abuelo/abuela	Paterno	Materno
Edad		Sexo	
Si usted ha sido internado o presentó alguno de estos eventos antes de los 55 años (si es varón) o antes de los 65 años (si es mujer), marque con una cruz:			
Infarto agudo de miocardio			
Accidente cerebrovascular (ACV)			
Obstrucción de las arterias periféricas (p. ej., cirugía o angioplastia de carótida, <i>bypass</i> o angioplastia de arterias de las piernas o aneurisma de aorta)			
Cirugía de <i>bypass</i> coronario			
Angioplastia con colocación de <i>stent</i> o sin ella			
Colesterol total mayor de 240 mg/dl (independientemente de la edad que tenga)			

Tabla 1b. Propuesta para la recolección de antecedentes y el diagnóstico en cascada descendente.

Debido a que estos antecedentes pueden tener una carga hereditaria o genética que influya o afecte a familiares de primer grado de consanguinidad (hijos o nietos) es conveniente que estos datos sean informados al pediatra o médico de seguimiento. Dicho médico evaluará el momento más oportuno para realizar los siguientes controles de laboratorio a los familiares directos (mayores de 2 años), según las recomendaciones de 2015 de la Sociedad Argentina de Pediatría. ⁵
<ul style="list-style-type: none"> • Hepatograma (incluye colesterol total) • Colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc) • Triglicéridos • Colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) • Cálculo de colesterol no HDL (no HDLc) = colesterol total - HDLc
Si después de realizar 3 a 6 meses de recomendaciones saludables, los valores no se modifican y son iguales o superiores a estos niveles, resulta conveniente realizar una consulta especializada o efectuar seguimiento con un médico nutricionista, pediatra o clínico experto en lípidos.
Además, mediante la página web de la Sociedad Argentina de Lípidos (www.sociedadargentinadelipidos.com), el profesional podrá recibir asesoramiento adecuado.
Puntos de corte para sospechar hipercolesterolemia familiar
Consenso de la Sociedad Argentina de Lípidos de 2014 (para pacientes entre 2 y 20 años) ⁶
<ul style="list-style-type: none"> • Colesterol total > 230 mg/dl
<ul style="list-style-type: none"> • LDLc > 160 mg/dl
<ul style="list-style-type: none"> • No-HDLc > 190 mg/dl

Con base en los consensos vigentes^{3,5-8} se elaboró una propuesta inicial, que fue distribuida por e-mail entre más de 10 médicos integrantes de la Sociedad Argentina de Lípidos, quienes colaboraron con diversas sugerencias, correcciones o comentarios. Para la recolección de los antecedentes familiares de ECP se consideraron 6 criterios de inclusión: infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular, obstrucción de las arterias periféricas, cirugía de *bypass* coronario, angioplastia con colocación de *stent* o sin ella (todos sucedidos en varones antes de los 55 años y en mujeres antes de los 65 años) y colesterol total mayor de 240 mg/dl (independientemente de la edad).^{9,10}

Al proyectar la tarjeta se buscó un diseño simple, fácil de entender y de explicar para el médico que la propone. En la parte superior se incluyó un listado de los antecedentes cardiovasculares a considerar, que fueron cotejados con médicos de distintas especialidades: clínicos, cardiólogos, endocrinólogos, médicos de familia y expertos en lípidos. En el sector inferior se agregó una descripción breve dirigida a la familia sobre la importancia de la herencia en este tipo de enfermedades, con la indicación de que la información sea referida al pediatra, a quien se le sugiere la realización del cribado en cascada familiar. También, se detallan las determinaciones a realizar (perfil lipídico básico) y los valores de corte propuestos por el Consenso de la Sociedad Argentina de Lípidos⁶ a partir de los cuales se debe sospechar HF, si los valores iniciales no se modifican luego de 3 a 6 meses de iniciados los cambios en la dieta (Tablas 1a y 1b).

DISCUSIÓN

Este material tiene como finalidad facilitar la detección de adultos con ECP, para remitir la información al pediatra a cargo de la atención de los hijos o nietos, a quienes es conveniente solicitarles un perfil lipídico básico a partir de los 2 años y cuando estén con un estado metabólico estable (sin enfermedades infecciosas, metabólicas agudas o cirugías que puedan alterar el perfil lipídico o luego de 2 meses de superadas estas situaciones).⁵ Posteriormente, en los pacientes que presenten niveles elevados de colesterol total o de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc)

es necesario descartar causas secundarias, como hipotiroidismo, hepatopatía (colestasis), nefropatía (insuficiencia renal, síndrome nefrótico), diabetes no controlada o tratamiento farmacológico asociado con trastornos lipídicos.¹¹

Esta iniciativa aspira y propone a los médicos que tratan a pacientes adultos con ECP a que colaboren con el cribado familiar enviando el detalle de los antecedentes a los pediatras, para intentar disminuir el subdiagnóstico de la HF en niños y adolescentes. La utilización progresiva de este material o tarjeta informativa permitirá facilitar el vínculo interdisciplinario indirecto (a distancia) entre los profesionales, no solo de distintas especialidades, sino de diferentes zonas del país. Los médicos de adultos emplearán el prototipo propuesto o “proyecto piloto” voluntariamente, acorde con su criterio ético y en la medida que les resulte una herramienta útil, ya sea para explicarle al paciente la importancia de la carga genética o para sugerir el diagnóstico en cascada inversa. En atención primaria es importante priorizar la detección oportuna basada en la historia clínica y en la presencia de antecedentes cardiovasculares tempranos.

Se propone utilizar en forma complementaria las dos áreas del material descrito y, además, se recomienda revisar el consenso vigente sobre tratamiento de dislipidemias en pediatría, publicado en abril de 2015.⁵ En este artículo, se sugiere, además, el cribado selectivo por edad (entre los 6 y 11 años o, posteriormente, a partir de los 17 años). Sin embargo, en la práctica diaria, este como otros documentos, no son conocidos o puestos en práctica por la mayoría de los médicos pediatras. La intención es que el contacto a distancia de parte del médico tratante del adulto con ECP movilice al pediatra de seguimiento (médico de adolescentes o de familia) a actualizarse en el tema, estar más alerta o tener una mirada más inquisidora.

El proyecto incluye la difusión del material entre médicos de diversas especialidades (clínicos, cardiólogos, endocrinólogos, médicos de familia, etc.), para que puedan optimizar el tiempo de recolección y se comprometan con la prevención cardiovascular infantil, además de contribuir con la notificación a los pediatras, para

dinamizar o propiciar la detección de pacientes con mayor riesgo familiar. El desafío consiste en implementar la detección en cascada, ya que, por las características de heredabilidad de la HF, existe una elevada probabilidad de que un familiar directo la presente.⁴ Además, la implementación resulta una estrategia rentable para la identificación de nuevos pacientes.^{8,12}

Los médicos emplearán el prototipo voluntariamente, acorde con su criterio ético y en la medida que les resulte una herramienta útil. No hay un número de profesionales predeterminado para utilizar esta tarjeta, es simplemente una “iniciativa de detección” o una oportunidad de intervención precoz e individualizada.

La identificación de un grupo poblacional con riesgo genético elevado contribuye a la detección, que constituye el punto de partida para prevenir la enfermedad coronaria temprana.¹³ En 2011, en Uruguay, el programa GENes Y COlesterol (GENYCO) contribuyó a disminuir el subdiagnóstico y el subtratamiento de esta afección y, mediante este programa, se identificaron 245 sujetos afectados por la HF a partir de 71 casos índice, 18% de los cuales eran portadores de enfermedad coronaria, e implicó un promedio de 3.1 afectados, detectados a partir de cada caso índice, con la aplicación del método de diagnóstico familiar en cascada.¹³

La enfermedad cardiovascular es la causa principal de muerte en América y Europa, pero se calcula que lo será en todos los países del mundo para 2020,¹³ lo que se relaciona directamente con la detección tardía, el subdiagnóstico y el subtratamiento de la HF.¹³ En 2000, Bhatnagar y col. destacaron la utilidad del “hallazgo familiar de casos” al identificar 121 pacientes nuevos a partir del análisis genealógico de los familiares de primer grado de 200 pacientes y demostraron que, para eso, hubiera sido necesario el tamizaje poblacional de 60 000 individuos.¹⁴ Un programa holandés¹⁵ también amplió la identificación al núcleo familiar o “familia extendida”. En 2001 se publicaron los primeros resultados de este programa, que incluyó la revisión de 5 años de *screening* familiar y permitió la identificación molecular de 2039 heterocigotas a partir de 237 casos índice. Así, el programa destacó

la efectividad del hallazgo de casos, basado en la familia (*family based case finding*).¹⁶ El 50% de los portadores desconocía su hipercolesterolemia y en un 18% de los casos no se hubiera llegado al diagnóstico. Posteriormente, en 2010, durante el Congreso de la *European Atherosclerosis Society* se enfatizó sobre la efectividad del programa de prevención, que notificó la identificación de 11 136 parientes a partir de 1338 casos índice.¹⁷

Dos años antes, en 2008, Humphries y col.¹⁸ habían analizado y estudiado la importancia del diagnóstico en la prevención primaria; concluyeron que, con el tratamiento adecuado, es posible ganar un promedio de 9 años de vida. En España, Mata y col.¹⁹ consideraron que, en la búsqueda oportunista, los cardiólogos pueden desempeñar un papel importante en la detección de la HF entre los pacientes menores de 60 años con ECP e hipercolesterolemia. Además, pueden facilitar la detección en cascada familiar que permita la identificación de un mayor número de niños y adolescentes. La necesidad de consejo y tratamiento requiere, posteriormente, la participación de los pediatras de atención primaria, quienes podrán acompañar el seguimiento de los pacientes pediátricos con HF controlada y no complicada hasta la edad adulta.¹⁹

Tanto en la prevención como en el tratamiento de la HF, los distintos consensos recomiendan un enfoque intensivo de los factores modificables de riesgo que agravan la hipercolesterolemia, para disminuir el tiempo de exposición o carga acumulada de colesterol que determina el riesgo cardiovascular futuro.^{3,8} El tratamiento debe ser selectivo, conservador y realizado por especialistas, con la inclusión estratégica del paciente y su familia.^{7,8}

La implementación y los resultados de la iniciativa propuesta deberán ser evaluados en trabajos posteriores, para compararlos con los estudios realizados en otros países y antes mencionados. Esto permitirá ajustar o modificar detalles que permitan incrementar la detección y las oportunidades de instaurar un tratamiento adecuado cuando sea necesario. No obstante, para que un programa de detección en cascada familiar sea eficaz, es decisivo el funcionamiento del primer nivel asistencial. Ante un paciente con ECP o caso índice, son

fundamentales el compromiso y la colaboración interdisciplinaria a distancia entre los profesionales involucrados.

CONCLUSIONES

La HF es un ejemplo de enfermedad prevenible, con alta morbimortalidad si no es detectada y tratada en las primeras décadas de la vida. Estas características obligan a generar iniciativas de detección y tamizaje oportuno.

La colaboración interdisciplinaria a distancia puede contribuir a regular los recursos en atención primaria y facilitar el diagnóstico precoz que evite la exposición a altos niveles de colesterol desde la infancia.

BIBLIOGRAFÍA

1. OMS. Enfermedades cardiovasculares [homepage en Internet]; nota descriptiva, mayo de 2017 [citado el 4 de Enero de 2018]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/es/>.
2. Watts G, Gidding S, Wierzbicki A, et al. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH Foundation. *Int J Cardiol* 171:309-325, 2014.
3. Nordestgaard B, Chapman J, Humphries S, Ginsberg H, Masana L, Descamps O, et al. 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. *European Heart Journal* 34(45):3478-3490, 2013.
4. Corral P. Hipercolesterolemia familiar heterocigota: revisión de las estrategias para su identificación y detección sistemática. *Insuf Card* 10(3):126-131, 2015.
5. Sociedad Argentina de Pediatría. Consenso sobre manejo de las dislipidemias en pediatría. Comité de nutrición. *Arch Argent Pediatr* 113(2):177-186, 2015.
6. Elikir G, Cúneo C, Lorenzatti A, Schreier L, Corral P, Aimone D, et al. Consenso de la Sociedad Argentina de Lípidos sobre hipercolesterolemia familiar. *Sociedad Argentina de Lípidos*; 2014. pp. 1-51.
7. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents. Summary report. *Pediatrics* 128(5):213-256, 2011.
8. Mata P, Alonso R, Ruiz A, González-Juanatey J, Badimón L, Díaz-Díaz J, et al. Diagnóstico y tratamiento de la hipercolesterolemia familiar en España: documento de consenso. *Aten Primaria* 47(1):1-70, 2015.
9. Allport S, Kikah N, Saif N, Ekokobe F, Atem F. Parental age of onset of cardiovascular disease as a predictor for offspring age of onset of cardiovascular disease. *PloS One* 11(12):e0163334, 2016.
10. Cipriani V, Mannucci P, Ardissino D, Ferrario M, Corsini G, Merlini P, et al. Agregación familiar del infarto de miocardio de inicio temprano. *Revista Europea de Medicina Interna* 21(6):511-515, 2010.
11. Singh S, Bittner V. Familial hypercholesterolemia-epidemiology, diagnosis, and screening. *Curr Atheroscler Rep* 17(2):482, 2015.
12. Nherera L, Marks D, Minhas R, Thorogood M, Humphries S. Probabilistic cost-effectiveness analysis of cascade screening for familial hypercholesterolaemia using alternative diagnostic and identification strategies. *Heart* 97:1175-1181, 2011.
13. Stoll M, Lorenzo M, Raggio V, Esperón P, Zelarayan M. Previniendo el infarto en el adulto joven: GENYCO, un registro nacional de hipercolesterolemia familiar. *Rev Urug Cardiol* 26(1):16-26, 2011.
14. Bhatnagar D, Morgan J, Siddiq S, Mackness M, Miller J, Durrington P. Outcome of case finding among relatives of patients with known heterozygous familial hypercholesterolaemia. *BMJ* 321:1497500, 2000.
15. Kastelein JP. Screening for familial hypercholesterolaemia. Effective, safe treatments and DNA testing make screening attractive. *BMJ* 321:1483-1484, 2000.

16. Umans-Eckenhuisen MA, Defesche JC, Sijbrands EJ, Scheerder RL, Kastelein JJ. Review of first 5 years of screening for familial hypercholesterolaemia in the Netherlands. *Lancet* 357:165-168, 2001.

17. Huijgen R, Versmissen J, Oosterveer D. Efficacy of 15 years of genetic cascade screening for familial hypercholesterolemia in the Netherlands in prevention of coronary artery disease [abstract]. *European Atherosclerosis Society* 11(2):12, 2010.

18. Humphries S, Hadfield G. Identifying patients with familial hypercholesterolaemia in primary care. *Heart* 94:695-696, 2008.

19. Mata P, Alonso R, Pérez-Jiménez F. Detección de la hipercolesterolemia familiar: un modelo de medicina preventiva. *Rev Esp Cardiol* 67(9):685-688, 2014.