



Abordaje clínico y diagnóstico diferencial de las dislipidemias hereditarias de origen genético

Clinical approach and differential diagnosis of hereditary dyslipidaemias of genetic origin

María Fernanda Latorre-Barragán
ua.marialatorre@uniandes.edu.ec

Universidad Regional Autónoma de los Andes, Ambato, Tungurahua, Ecuador
<https://orcid.org/0000-0002-9280-705X>

Karen Aracelly Tobar-Armendariz
ua.karentobar@uniandes.edu.ec

Universidad Regional Autónoma de los Andes, Ambato, Tungurahua, Ecuador
<https://orcid.org/0000-0002-3397-3509>

Camila Noemi Morales-Altamirano
camilama35@uniandes.edu.ec

Universidad Regional Autónoma de los Andes, Ambato, Tungurahua, Ecuador
<https://orcid.org/0009-0001-0281-3211>

RESUMEN

Objetivo: estudiar desde un abordaje clínico y diagnóstico diferencial de las dislipidemias hereditarias desde un enfoque centrado en la hipercolesterolemia de origen genético. **Método:** Se realizó una revisión sistemática mediante búsqueda bibliográfica en Medline (PubMed) utilizando términos MeSH: familial hypercholesterolemia, diagnostic techniques, prevalence. **Resultados y conclusión:** Se analizaron 11 artículos que cumplieron los criterios de inclusión. La hipercolesterolemia familiar heterocigota presenta una prevalencia de 1:200-300 personas, mientras que la forma homocigota afecta 1:17.000-400.000 individuos. Los métodos diagnósticos incluyen criterios bioquímicos (LDL-C >190 mg/dL en adultos, >160 mg/dL en niños para heterocigotos), genéticos (mutaciones en LDLR, APOB, PCSK9, LDLRAP1) y clínicos (criterios Dutch Lipid Clinic Network, Simon Broome, MEDPED). El cribado en cascada familiar demostró alta efectividad para la detección de nuevos casos. La hipercolesterolemia familiar representa una patología subdiagnosticada que requiere implementación de estrategias diagnósticas combinadas.

Descriptor: Hipercolesterolemia Tipo II; diagnóstico diferencial; predisposición genética a la enfermedad. (Fuente, DeCS).

ABSTRACT

Objective: To study hereditary dyslipidaemias from a clinical and differential diagnostic approach, focusing on genetically-induced hypercholesterolemia. Method: A systematic review was conducted by searching Medline (PubMed) using the following MeSH terms: familial hypercholesterolemia, diagnostic techniques, prevalence. Results and conclusion: Eleven articles that met the inclusion criteria were analysed. Heterozygous familial hypercholesterolemia has a prevalence of 1:200-300 people, while the homozygous form affects 1:17,000-400,000 individuals. Diagnostic methods include biochemical criteria (LDL-C >190 mg/dL in adults, >160 mg/dL in children for heterozygotes), genetic criteria (mutations in LDLR, APOB, PCSK9, LDLRAP1) and clinical criteria (Dutch Lipid Clinic Network, Simon Broome, MEDPED criteria). Family cascade screening has proven highly effective in detecting new cases. Familial hypercholesterolemia is an underdiagnosed condition that requires the implementation of combined diagnostic strategies.

Descriptors: Type II hypercholesterolemia; differential diagnosis; genetic predisposition to the disease. (Source, DeCS).

Recibido: 18/11/2024. Revisado: 23/11/2024. Aprobado: 25/11/2024. Publicado: 05/12/2024.

Original breve



INTRODUCCIÓN

La hipercolesterolemia familiar (HF) representa un trastorno hereditario que provoca la elevación de los niveles de lipoproteínas de baja densidad transportadoras del colesterol (LDL-C) en sangre desde edades tempranas (1). Esta patología sigue un patrón de herencia autosómica dominante, generada principalmente por mutaciones en genes que regulan el metabolismo del receptor de las LDL, siendo el gen LDLR el más frecuentemente afectado. Además, en una menor proporción, se han identificado alteraciones en los genes APOB y PCSK9 (1,2).

La prevalencia de esta condición se estima en aproximadamente 1 de cada 250 personas, aunque factores como la región geográfica, el grupo étnico y el sexo pueden influir en la prevalencia, complicaciones, mortalidad y morbilidad asociadas a la HF (2,3). En este contexto, el análisis de variantes genéticas en diferentes poblaciones resulta fundamental para comprender mejor la heterogeneidad de la enfermedad y su impacto clínico.

La detección e identificación de HF heterocigótica en la infancia es esencial, ya que, debido a su naturaleza asintomática, los pacientes pueden llegar a la edad adulta con alto riesgo de desarrollar aterosclerosis y otros problemas cardiovasculares crónicos (4,5). La HF se diagnostica mediante la aplicación de criterios genéticos, bioquímicos y clínicos. Los criterios de la Red Holandesa de Clínica de los Lípidos (Dutch Lipid Clinic Network) son los más utilizados para diagnosticar la HF (6,7).

La importancia del estudio de la hipercolesterolemia familiar radica en su alta frecuencia en la población general y su asociación con mayor riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular. Esto la convierte en un problema de salud pública y, por tanto, de interés para la comunidad médica y científica (8). Sin embargo, se estima que solo una pequeña fracción de los individuos con HF han sido correctamente diagnosticados en edad temprana (9,10).



Se tiene por objetivo estudiar desde un abordaje clínico y diagnóstico diferencial de las dislipidemias hereditarias desde un enfoque centrado en la hipercolesterolemia de origen genético.

MÉTODO

En este estudio se realizó una revisión sistemática sobre la prevalencia, métodos diagnósticos y desafíos clínicos de la HF. Se enfocó en identificar y resumir publicaciones recientes que aborden las definiciones y la epidemiología del tema.

Se formuló la pregunta PICO (población, intervención, comparación, resultados), posteriormente se realizó una revisión bibliográfica en artículos científicos en las siguientes bases de datos bibliográficas: Medline (PubMed), utilizando términos MeSH (medical subject headings): familial hypercholesterolemia, diagnostic techniques, prevalence, empleándose también operadores booleanos como AND y OR para optimizar la estrategia de búsqueda (11,12).

Para esta revisión se incluyeron artículos científicos con análisis sistemático y metaanálisis, publicados entre 2020 a 2025 en idioma inglés, empleando las palabras clave: hipercolesterolemia familiar, prevalencia y técnicas diagnósticas. Se excluyeron trabajos de tesis o monografías, artículos de opinión, reportes de casos y cartas al editor, así como artículos publicados en revistas de baja credibilidad y aquellas investigaciones que no contaban con su versión completa (13).

RESULTADOS

En la base de datos PubMed se encontraron 16 artículos científicos utilizando la estrategia de búsqueda seleccionada y aplicando los criterios de inclusión y exclusión descritos. De estos se excluyeron 5, dejando un total de 11 artículos para análisis.

La HF es un trastorno genético que se transmite de manera autosómica dominante, puede presentarse como heterocigoto (HeHF) u homocigoto (HoHF). En ambos



casos, se deben a mutaciones en los genes LDLR, APOB, PCSK9 y LDLRAP1, los cuales regulan la cascada de control de los niveles de LDL (14,15). Como resultado de estas mutaciones, los niveles de colesterol LDL se elevan desde edad temprana, aumentando el riesgo de enfermedades cardiovasculares.

La HeHF se presenta por una mutación en un alelo del gen afectado, siendo heredada de un solo progenitor. Por otra parte, la HoHF se caracteriza porque existen mutaciones en ambos alelos del gen afectado, lo que significa que la herencia proviene de ambos progenitores (14). En los años 70 se estimaba que a nivel global la prevalencia del HeHF era de 1 en 500 y la de homocigoto de 1 en un millón. Estudios genéticos más recientes demuestran que la HeHF ocurre en 1 de cada 200 a 300 personas (7,8,9,10,11). Por otra parte, la HoHF se reporta entre 1 de cada 17 mil y 400 mil personas (7,8,12).

Se estima que a nivel mundial existen entre 30 a 35 millones de personas con HF, de los cuales cerca del 25% son niños y adolescentes (8,10,13). Esto se traduce a una prevalencia mundial de 0.32% en la población en general (8,12). En Europa se estima que existen 4.5 millones de pacientes (8). En Estados Unidos, la HeHF se mantiene relativamente similar con una prevalencia aproximada de 1 por cada 250-300 individuos de la población en general (14,9), mientras que la HoHF se presenta en una persona por cada millón (14).

En cuanto al diagnóstico de HF se utilizan una serie de métodos bioquímicos, pruebas genéticas y criterios clínicos. Los criterios bioquímicos consideran como HeHF un valor de LDL-C entre 190 a 400 mg/dL en adultos, y >160 mg/dL en niños (8). Para pacientes con HoHF se consideran valores de entre 400 a 1000 mg/dL desde edades muy tempranas (8). La evaluación genética busca la presencia o ausencia de mutaciones a nivel de los genes afectados: LDLR, APOB, PCSK9 y LDLRAP1 (16,17).

Los criterios clínicos han sido destacados por su importancia para el diagnóstico y



valoración de la gravedad de la HF. En búsqueda de la precisión para el diagnóstico se han desarrollado distintos criterios: Simon Broome, Dutch Lipid Clinic Network (DLCN), Make Early Diagnosis to Prevent Early Death (MEDPED) y American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACC) (12,9). Todos estos tienen como objetivo categorizar el diagnóstico como definitivo, probable, posible e improbable (12,18).

DISCUSIÓN

La hipercolesterolemia familiar es una enfermedad genética autosómica dominante que representa una de las principales causas de enfermedad coronaria prematura. Se debe principalmente a mutaciones en el gen del receptor de lipoproteínas de baja densidad (rLDL), aunque también pueden estar implicados genes como la apolipoproteína B y PCSK9 (16). La prevalencia de la HF heterocigota se estima en 1 de cada 300-500 personas, mientras que la forma homocigota, mucho más grave, afecta a aproximadamente 1 por millón de habitantes.

El aumento de casos de HeHF observado en los últimos años estaría relacionado con la mejora de los métodos diagnósticos y no necesariamente al aumento de los casos por motivos ligados a la herencia genética (7). Por otro lado, la HoHF es una condición menos común a nivel mundial, presentándose en 1 por cada 17 mil a 300 mil personas (7,8,12). Es importante mencionar que esta condición se considera subdiagnosticada, dado que el acceso a las pruebas moleculares es limitado, principalmente en países con sistemas de salud deficientes.

Desde el punto de vista genético, la HF es principalmente monogénica, determinada en el 90% de los casos por mutaciones en el gen LDLR. Sin embargo, también pueden estar implicados otros genes como APOB, PCSK9, STAP1, APOE y LDLRAP1, siendo este último responsable de una variante autosómica recesiva de la enfermedad (17), en algunos casos sin mutaciones identificadas, el aumento del colesterol puede deberse a la interacción de múltiples variantes genéticas comunes,



configurando una HF poligénica.

La diferencia entre la prevalencia de HF en hombres y mujeres ha sido estudiada, encontrándose que las mujeres suelen ser subdiagnosticadas y, por ende, reciben el tratamiento de forma tardía (10). Otra limitante para el diagnóstico y tratamiento de la HF en mujeres se ve estrechamente relacionada con factores hormonales y metabólicos, que modifican ciertas variables de la enfermedad (15).

El diagnóstico de la hipercolesterolemia familiar se basa en métodos bioquímicos, clínicos y genéticos. Los tres se utilizan de manera conjunta para poder acceder a una valoración precisa. La aplicación es de alta importancia para los servicios de salud, especialmente para las poblaciones de niños y adolescentes, ya que el análisis temprano se ha visto estrechamente relacionado con la mejora del estilo de vida de quienes padecen esta condición (8,12,9,13). Asimismo, el cribado en cascada ha demostrado ser altamente efectivo para identificar y diagnosticar familias consanguíneas con esta condición.

Uno de los principales problemas identificados es la baja tasa de diagnóstico oportuno. A pesar de que existen criterios clínicos y herramientas como los criterios de la Clínica Holandesa de Lípidos, en la práctica, la mayoría de los casos no son identificados hasta que ya han desarrollado complicaciones cardiovasculares (16). En el tratamiento de la hipercolesterolemia familiar, los cambios terapéuticos en el estilo de vida representan la base fundamental de la intervención, aunque por sí solos no suelen ser suficientes para alcanzar niveles óptimos de colesterol LDL (18).

CONCLUSIÓN

La HF es una enfermedad hereditaria que puede presentarse en forma heterocigota (HeHF) y homocigota (HoHF), siendo la HeHF la más común entre la población general. La prevalencia de esta condición es altamente variable y cambiante, relacionándose fuertemente con los métodos diagnósticos utilizados para detectar la condición. Los métodos diagnósticos incluyen análisis bioquímicos, genéticos y



clínicos, utilizándose de manera conjunta, lo que ha demostrado alta precisión. El cribado en cascada sistémico es sugerido para la detección de nuevos casos en familias consanguíneas.

FINANCIAMIENTO

No monetario

CONFLICTO DE INTERÉS

No existe conflicto de interés con personas o instituciones ligadas a la investigación.

AGRADECIMIENTOS

A la dirección de investigación de UNIANDES.

REFERENCIAS

1. Alonso Merchán A, Ruiz ÁJ, Campo R, Prada CE, Toro JM, Sánchez R, et al. Hipercolesterolemia familiar: artículo de revisión. Rev Col Cardiol. 2016;23(5):415-428.
2. Roa A, Carrasco P, Toscano C, Arrobas T. Particularidades genéticas y bioquímicas de la hipercolesterolemia familiar en el suroeste de la Península Ibérica. Clínica de Investigación en Asteroclerosis. 2021;33:62-9.
3. Brandts J, Ray KK. Familial Hypercholesterolemia. J Am Coll Cardiol. 2021;78(18):1831-43.
4. 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(9):1187-1193.e1.
5. Lama JA. Importancia clínica de la hipercolesterolemia. Rev méd Chile. 2002;130(3):341-343.
6. Chang Calderin O, Figueredo Villa K, Murillo Pulgar TJ. Hipercolesterolemia en el adulto mayor. Rev cuba med gen integr. 2020;36(3).
7. Nohara A, Tada H, Ogura M, Okazaki S, Ono K, Shimano H, et al. Homozygous Familial Hypercholesterolemia. J Atheroscler Thromb. 2021;28(7):665-78.
8. Banderali G, Capra ME, Biasucci G, Stracquadaino R, Viggiano C, Pederiva C. Detecting Familial hypercholesterolemia in children and adolescents: potential and challenges. Ital J Pediatr. 2022;48(1):115.
9. Cohen H, Stefanutti C. Current Approach to the Diagnosis and Treatment of Heterozygote and Homozygous FH Children and Adolescents. Curr Atheroscler Rep. 2021;23(6):30.



10. Iatan I, Akioyamen LE, Ruel I, Guerin A, Hales L, Coutinho T, et al. Sex differences in treatment of familial hypercholesterolaemia: a meta-analysis. *Eur Heart J*. 2024;45(35):3231-50.
11. Wang M, Jiang S, Li B, Parkinson B, Lu J, Tan K, et al. Synthesized economic evidence on the cost-effectiveness of screening familial hypercholesterolemia. *Glob Health Res Policy*. 2024;9(1):38.
12. Polanski A, Wolin E, Kocher M, Zierhut H. A scoping review of interventions increasing screening and diagnosis of familial hypercholesterolemia. *Genet Med*. 2022;24(9):1791-802.
13. Qureshi N, Da Silva MLR, Abdul-Hamid H, Weng SF, Kai J, Leonardi-Bee J. Strategies for screening for familial hypercholesterolaemia in primary care and other community settings. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;2021(10).
14. Chen L, Peng H, Wang BL, Yu WY, Ding XH, Gao MX, et al. Trends and hotspots in familial hypercholesterolemia: A bibliometric systematic review from 2002 to 2022. *Medicine (Baltimore)*. 2023;102(28):e34247.
15. Gouni-Berthold I, Laufs U. Special aspects of cholesterol metabolism in women. *Dtsch Arztebl Int*. 2024.
16. Mehta R, Martagon AJ, Galan Ramirez GA, Antonio-Villa NE, Vargas-Vázquez A, Elias-Lopez D, et al. Familial hypercholesterolemia in Mexico: Initial insights from the national registry. *J Clin Lipidol*. 2021;15(1):124-33.
17. Stoll M. Genética de la hipercolesterolemia familiar. *Rev Urug Cardiol*. 2019;34(3).
18. Merchán A, Ruiz ÁJ, Campo R, Prada CE, Toro JM, Sánchez R, et al. Hipercolesterolemia familiar: artículo de revisión. *Rev Colomb Cardiol*. 2016;23:4-26.

Derechos de autor: 2025 Por los autores. Este artículo es de acceso abierto y distribuido según los términos y condiciones de la licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0)
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>