



EN ESTE NÚMERO:

PUBLICACIONES
RECIENTES

PÁGINA 2

DÍA INTERNACIONAL
DE LA FH

PÁGINA 3

En este **volumen 9** de nuestro boletín, comenzamos compartiendo algunas de las publicaciones más recientes y relevantes sobre la **Hipercolesterolemia Familiar (FH)**. Entre ellas se encuentra la actualización de la **European Society of Cardiology**, que trata sobre la FH homocigota, y en segundo lugar hablaremos de las **diferencias significativas entre hombres y mujeres** al momento de ser diagnosticados con FH. Estas publicaciones subrayan la importancia de continuar investigando y adaptando los tratamientos según el perfil de cada paciente, brindando así una mejor atención.

Asimismo, nos complace recordarles que el 24 de septiembre celebramos el **“Día Internacional de la Hipercolesterolemia Familiar”**. En esta ocasión, realizamos el foro titulado **“Avances en el Registro Mexicano de Hipercolesterolemia Familiar: ¿Hacia dónde vamos?”**, donde tuvimos el honor de contar con la participación de especialistas. El **Dr. Alejandro Martagón** presentó la plataforma “Investiga”, diseñada para facilitar la identificación de pacientes con FH. La **Dra. Roopa Mehta** destacó la importancia de evaluar la Lipoproteína (a) en el manejo de la FH, y finalmente, el **Dr. Carlos Aguilar** compartió los avances del análisis genético en la población mexicana con FH.

Los invitamos a seguir acompañándonos en nuestras publicaciones y a mantenerse al tanto de las últimas novedades a través de nuestras redes sociales, donde continuaremos compartiendo información valiosa sobre la Hipercolesterolemia Familiar .

2023 UPDATE ON EUROPEAN ATHEROSCLEROSIS SOCIETY CONSENSUS STATEMENT ON HOMOZYGOUS FAMILIAL HIPERCHOLESTEROLAEMIA: NEW TREATMENTS AND CLINICAL GUIDANCE

La Hipercolesterolemia Familiar Homocigota (HoFH) es una enfermedad rara autosómica semi-dominante que afecta a hombres y mujeres por igual. Recientes estudios estiman una prevalencia de 30 000 personas en el mundo pero de esta población solo menos <5% ha sido identificada. Esta enfermedad rara está caracterizada por elevación en concentraciones séricas de lipoproteínas de baja densidad desde la concepción provocando un acelerado proceso de desarrollar enfermedades cardiovasculares dando como resultado muerte a temprana edad.

Desde el 2014 la Sociedad Europea de Aterosclerosis (EAS) ha puesto mucha atención en este padecimiento debido a su desinformación, así como a sus opciones limitadas de tratamiento, razón por la cual se ha enfocado en el rastreo, diagnóstico y adecuado manejo de la enfermedad. La guía establece dos acciones urgentes para un reconocimiento integral en diferentes regiones del mundo:

- 1.- Crear conciencia sobre Hipercolesterolemia Familiar
- 2.- Implementar guías de vigilancia y cuidado de HoFH.

Actualizaciones en la Declaración de Consenso de Hipercolesterolemia Familiar Homocigota
<ul style="list-style-type: none"> • Nuevos Criterios Diagnósticos • Descubrimientos en la genética de Hipercolesterolemia Familiar Homocigota • Actualizaciones en las recomendaciones de estrategias de rastreo para una temprana identificación de pacientes. • Actualización en el algoritmo de tratamiento

Diagnóstico

En el consenso de 2014 de la Sociedad Europea de Aterosclerosis recomienda establecer diagnóstico clínico a partir de cifras de LDL-C > 500 mg/dL (>13 mmol/L) para pacientes con tratamiento establecido y > 300 mg/dL (>8 mmol/L) para pacientes con tratamiento convencional (estatinas y ezetimibe) sumado a hallazgos clínicos como xantomas tendinosos presentes antes de los 10 años de edad. Así como establecer sospecha diagnóstica por el padecimiento confirmado de Hipercolesterolemia Familiar de uno o ambos padres.

Sin embargo con base en la evidencia presente, se recomienda que para la sospecha diagnóstica de pacientes sin tratamiento la cifra establecida como punto de cohorte sea > 400 mg/dL (10 mmol/L) como criterio clínico, con respecto a los criterios adicionales, xantomas cutáneos o tendinosos con aparición antes de los 10 años de edad y/o presencia de elevaciones de cifras de LDL-C en ambos padres sin tratamiento para Hipercolesterolemia Familiar Heterocigota y cifras elevadas de LDL-C en alguno de los papás lo que sugiere Hipercolesterolemia Familiar Homocigota.

Criterios Genéticos

Las variantes patogénicas fueron encontradas en 3 variantes de genes, LDLR, APOB y PCSK9 con una prevalencia del 90%, 5-10% y 1-3% respectivamente, por estudios genéticos se confirma la presencia de la enfermedad con alguna de estas variantes sin embargo cuentan con algunos inconvenientes, como su accesibilidad, costo e interpretación. A pesar de estas limitaciones, tiene buena aceptación el solicitar estos estudios genéticos, para confirmar sospecha diagnóstica así como establecer un adecuado tratamiento médico y poder comenzar con rastreo familiar para poder identificar otros posibles casos.

Recomendaciones para identificar pacientes

La actualización de esta guía comenta y subraya que la temprana detección de Hipercolesterolemia Familiar Homocigota es esencial.

Se recomienda iniciar la identificación en aquellos pacientes < 2 años de edad, con antecedente de enfermedad cardiovascular aterosclerótica en la familia y/o hipercolesterolemia. Así mismo recomienda implementar guías y protocolos de estudio a pacientes recién nacidos donde se les realice perfil de lípidos con y sin antecedente de enfermedad cardiovascular aterosclerótica, así como diagnóstico concreto de HoFH o HeFH.

Plan integral

Derivación del paciente con HoFH al centro especialista para un adecuado establecimiento de tratamiento y comenzar con el tamizaje en cascada es esencial. En los laboratorios iniciales

se debe considerar incluir medir las concentraciones de Lipoproteína a [Lp(a)] para poder calcular riesgo cardiovascular. La mayoría de los pacientes son diagnosticados en la infancia, es de suma importancia el rol del médico Pediátrico para iniciar el tratamiento y complementarlo con manejo interdisciplinario con el cardiólogo.

Metas de niveles séricos de LDL-C

- En pacientes adultos con HoFH ≥ 18 años la meta es < 70 mg/dL (1.8 mmol/L) y < 55 mg/dL (1.4 mmol/L) en pacientes con antecedente de enfermedad cardiovascular aterosclerótica en la familia así como padecer Diabetes o cifras elevadas de Lp(a).
- En niños y adolescentes la meta de cifras de LDL-C < 115 mg/dL (3 mmol/L).

Vía de Tratamiento para Hipercolesterolemia Familiar Homocigota en la Infancia

- Iniciar cambios en el estilo de vida, estatinas y ezetimibe desde el diagnóstico.
- Si LDL-C > 300 mg/dL (> 8 mmol/L) considerar aféresis de lipoproteínas (No disponible en México).
- Si LDL-C > 115 mg/dL (> 3 mmol/L) considerar Lomitapida si está disponible.
- Si la aféresis de lipoproteínas y Lomitapida no están disponibles considerar trasplante hepático.

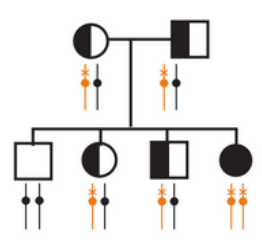
BIOQUÍMICA

LDL-C extremadamente elevada ↑↑↑



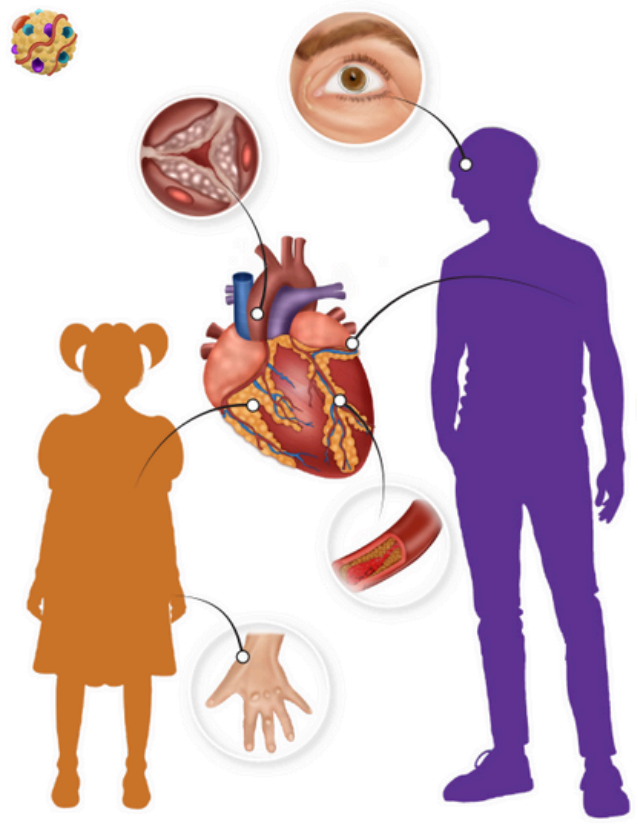
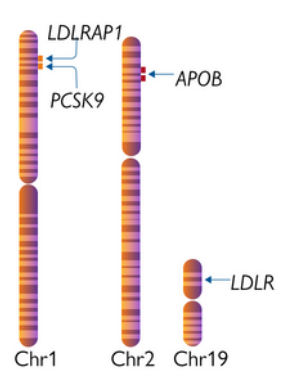
GENÉTICA CLÍNICA

Herencia semi-dominante



GENÉTICA MOLECULAR

Numerosos genes y variantes

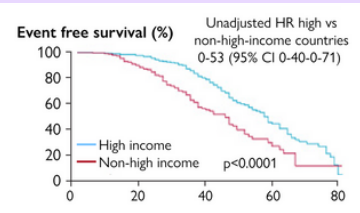


MANIFESTACIONES

- Xantomatosis
- Aterosclerosis prematura
- Enfermedad aórtica

MORTALIDAD TEMPRANA

- Peor en países con bajos ingresos
- Peor con niveles de altos de LDL-C



TRATAMIENTO

- Aféresis
- Agentes orales
- Terapias biológicas

- Creación de un programa de tamizaje para detección temprana.
- Uso de terapia de reducción de lípidos múltiple iniciando desde el diagnóstico
- Manejo por un equipo multidisciplinario
- Planeación familiar



Referencia:

Cuchel M, Raal FJ, Hegele RA, Al-Rasadi K, Arca M, Averna M, et al. 2023 Update on European Atherosclerosis Society Consensus Statement on Homozygous Familial Hypercholesterolaemia: new treatments and clinical guidance. Eur Heart J [Internet]. 2023 Jul 1 [cited 2024 Oct 13];44(25):2277–91. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehad197>

SEX DIFFERENCES IN FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA

En este artículo publicado en el volumen 25 de la revista **Current Atherosclerosis Reports** en octubre de 2023 y escrito por Marianne Klevmoen, Janneke W.C.M. Mulder, Jeanine E. Roeters van Lennep y Kirsten B. Holven, presenta un análisis detallado sobre las diferencias que existen por sexo en el desarrollo y tratamiento de la **Hipercolesterolemia Familiar (FH)**. Esta es una enfermedad genética autosómica dominante que se asocia con niveles elevados de colesterol LDL (C-LDL) desde la infancia, lo que aumenta significativamente el riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ASCVD) a lo largo de la vida.

El estudio destaca que, aunque la prevalencia de la FH es similar entre hombres y mujeres, existen diferencias notables en la presentación y el manejo de la enfermedad. Las mujeres suelen presentar niveles más altos de colesterol no tratado y tratado, lo que se traduce en una mayor carga de C-LDL a lo largo de su vida. Este patrón es preocupante, ya que las mujeres tienden a ser diagnosticadas varios años más tarde que los hombres, lo que retrasa el inicio del tratamiento y aumenta el riesgo de eventos cardiovasculares.

Uno de los puntos más significativos del estudio es la influencia de las etapas de la vida femeninas, como el ciclo menstrual, el embarazo y la menopausia, en los niveles de colesterol. Durante estas fases, las mujeres con HF experimentan fluctuaciones más pronunciadas en los niveles de lípidos. Por ejemplo, durante el embarazo, muchas mujeres suspenden temporalmente sus tratamientos hipolipemiantes, lo que incrementa la carga de C-LDL y, por ende, el riesgo de ASCVD a futuro. Esta carga acumulativa de colesterol, combinada con un diagnóstico tardío, puede llevar a un aumento significativo en la morbilidad cardiovascular en mujeres, especialmente en edades más jóvenes.

El estudio también señala que las diferencias en el manejo del colesterol pueden verse agravadas por factores psicosociales y culturales que afectan el acceso y la adherencia a los tratamientos. Las mujeres suelen enfrentar más obstáculos en la búsqueda de atención médica, lo que puede con-

tribuir a que reciban menos tratamiento o dosis más bajas de medicamentos en comparación con sus contrapartes masculinas. Este desajuste en el tratamiento puede resultar en un control subóptimo de los niveles de C-LDL.

Los autores enfatizan la importancia de considerar estos factores de riesgo específicos en mujeres al desarrollar estrategias de prevención y tratamiento. La evidencia sugiere que, si bien las mujeres responden igual de bien que los hombres a las estatinas, la falta de un diagnóstico oportuno y un tratamiento adecuado puede tener consecuencias devastadoras para su salud cardiovascular.

Los autores concluyen que tanto hombres como mujeres con FH deben ser diagnosticados y tratados lo antes posible para mitigar los riesgos a largo plazo. Sin embargo, enfatizan la necesidad de enfoques de tratamiento más personalizados para las mujeres debido a su mayor exposición acumulada al colesterol y las interrupciones en el tratamiento durante la planificación familiar. Aunque la evidencia sugiere que las mujeres responden igual de bien que los hombres a las estatinas, a menudo se les prescribe menos tratamiento o se les administran dosis más bajas, lo que impide alcanzar los objetivos de control de C-LDL.

El estudio **propone** que futuras investigaciones se centren en los efectos del ciclo menstrual, embarazo, lactancia y menopausia en los niveles de lípidos de las mujeres con HF, y que estas diferencias específicas de sexo se incorporen en las guías clínicas para optimizar el tratamiento en mujeres. También **sugiere** mejorar el acceso a tratamientos y revisiones especializadas en FH, especialmente durante las fases de planificación familiar, y garantizar que ambos sexos estén representados equitativamente en futuros ensayos clínicos.

En resumen, se resalta la **importancia de adoptar un enfoque diferenciado por sexo para el manejo de la HF**, especialmente para abordar las necesidades particulares de las mujeres y reducir la carga de colesterol desde edades tempranas.

Referencia:

Klevmoen M, Mulder JWCM, Roeters van Lennep JE, Holven KB. Sex Differences in Familial Hypercholesterolemia. Curr Atheroscler Rep [Internet]. 2023 Nov 1 [cited 2024 Oct 9];25(11):861–8. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11883-023-01155-6>

FORO ANUAL DEL RMHF: "AVANCES EN EL REGISTRO MEXICANO DE HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR: ¿HACIA DÓNDE VAMOS?"

El 24 de Septiembre de 2024 por parte del Registro Mexicano de Hipercolesterolemia Familiar se realiza el foro "Avances del Registro Mexicano de Hipercolesterolemia Familiar: ¿Hacia dónde vamos?" conmemorando la semana de FH donde se tiene ponentes expertos en la investigación de este padecimiento.



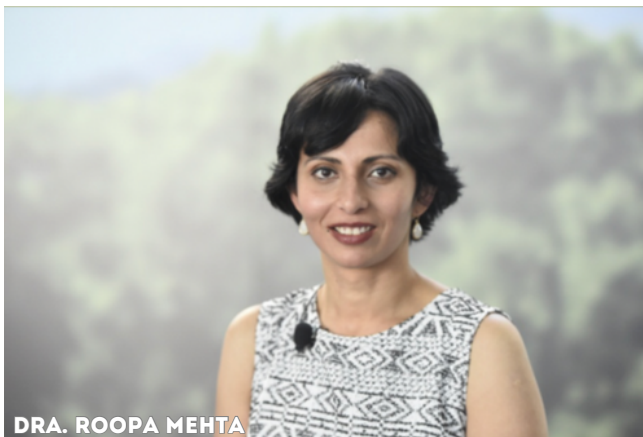
DR. ALEXANDRO MARTAGÓN

En primer lugar, iniciamos con la ponencia del Dr. Alejandro J. Martagón quien nos comenta información muy detallada con respecto a la plataforma "Investiga" del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador, herramienta informática la cual facilita una búsqueda sistemática de resultados de laboratorio y expediente clínico, visualización de datos y citas del paciente con atención médica en el INCMNSZ permitiéndonos comenzar con la identificación de posibles casos de Hipercolesterolemia Familiar en la comunidad del Instituto.

Inicia el estudio identificando 41,947 pacientes de acuerdo a los criterios clínicos de la Dutch Lipid Clinic Network (DLCN), estableciendo diferentes filtros de los cuales se descartaron pacientes con las variables como no contar con expediente en el INCMNSZ, expediente duplicado, concentración sérica de LDL-C < 190 mg/dL. Posterior a realizar exclusiones de pacientes, se genera un algoritmo informático para que analice variables más puntuales como historia clínica, valores séricos de LDL-C otorgados por laboratorio central el cual nos permite identificar a aquellos pacientes que posiblemente padezcan FH, creando su registro y dar seguimiento.

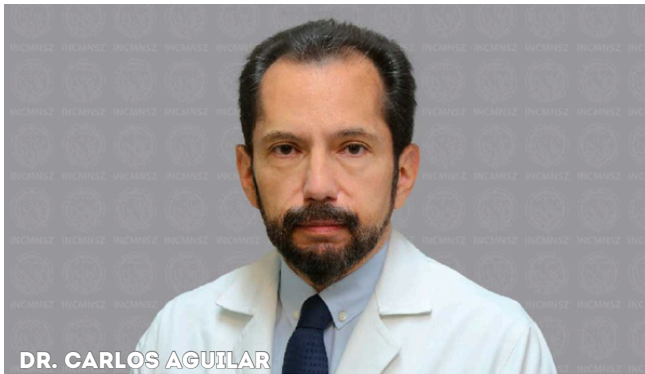
Nuestra segunda ponencia fue impartida por la Dra. Roopa Mehta con respecto a la relevancia de evaluar Lp(a) en Hipercolesterolemia Familiar, esta lipoproteína es un factor de riesgo causal que está determinado genéticamente para el desarrollo de FH, las concentraciones séricas no varían desde los 2 años de edad, sin embargo en México no se tienen datos específicos.

La Lp(a) es potencialmente más aterogénica que LDL-C no solo por contener componentes aterogénicos sino también por Apo(a) a través de su contenido de Fosfolípidos Oxidados con la presencia de sitios de unión a lisina que permiten la acumulación en la pared arterial provocando efectos antifibrinolíticos al inhibir la activación del plasminógeno. Nos comenta la doctora la importancia de evaluar concentraciones de Lp(a) por lo menos una vez en la vida en pacientes con diagnóstico de FH, por último menciona la relevancia clínica, epidemiológica y estadística del control de pacientes del Registro Mexicano de Hipercolesterolemia Familiar.



DRA. ROOPA MEHTA

En la última plática tenemos la ponencia del Dr. Carlos Aguilar, quien nos da avances con respecto al diagnóstico de FH, comenta que es una enfermedad caracterizada por un conjunto de anomalías resultado del deterioro en la eliminación de las lipoproteínas de baja densidad, como sabemos se puede diagnosticar por criterios clínicos y laboratoriales, aunque el diagnóstico definitivo es genético, sin embargo por su limitada accesibilidad, costo e interpretación no se realizan de manera rutinaria y solo queda a expensas de centros de investigación.



DR. CARLOS AGUILAR

A pesar de estas barreras se ha relacionado la presencia de la enfermedad con mutaciones de 3 genes principales, LDLR, APOB y PCSK9, cada uno con diferente prevalencia en la población, sin embargo hasta la fecha se tienen identificadas 6,231 variantes que pueden estar implicadas en la enfermedad. Esta diversidad de mutaciones explica porque los estudios disponibles en población mexicana hayan tenido un porcentaje muy alto de no diagnóstico. En más del 60% de los sujetos con FH no se pudo identificar una mutación en los tres genes conocidos.

El análisis genético del “Registro Mexicano de Hipercolesterolemia Familiar” es el mayor esfuerzo hecho hasta la fecha para describir la epidemiología molecular en nuestro país, pese al escrutinio con alta densidad de marcadores, el 55% de los casos no tiene una mutación identifica-

ble por lo que se está buscando la participación de otros genes en la fisiopatología de hipercolesterolemia familiar.

La hipercolesterolemia familiar (FH) es una enfermedad genética de gran relevancia, cuyo diagnóstico y manejo están avanzando considerablemente gracias a esfuerzos como el Registro Mexicano de Hipercolesterolemia Familiar. Esta condición, caracterizada por altos niveles de colesterol LDL desde el nacimiento, representa un factor de riesgo significativo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares si no se detecta y trata a tiempo. La identificación de posibles casos a través de herramientas informáticas y la evaluación de lipoproteínas como la Lp(a) son pasos cruciales en la detección temprana. A pesar de los avances en el análisis genético, la alta diversidad de mutaciones implica que muchos casos aún no pueden ser completamente diagnosticados, lo que subraya la necesidad de seguir investigando para descubrir otros genes implicados. El abordaje integral de esta enfermedad, que incluye el diagnóstico clínico, el control lipídico y la investigación genética, es fundamental para mejorar la calidad de vida de los pacientes y reducir el riesgo de complicaciones cardiovasculares. Así, el futuro del tratamiento de la FH en México se proyecta hacia un mayor conocimiento genético y una mejor atención personalizada.

CÓMITE EDITORIAL:

MPSS KARLA ANALCO | MPSS ANGEL LUNA | MTRA. GABRIELA GALÁN | DR. ALEXANDRO MARTAGON

PARA MÁS INFORMACIÓN:



Registro Mexicano de
Hipercolesterolemia Familiar



<http://www.fhmexico.org.mx>