

# Aplicación de un programa piloto de pesquisa de hipercolesterolemia familiar en un centro hospitalario de alta complejidad

Claudia Radojkovic<sup>1</sup>, Paula Honorato<sup>1</sup>, René Portiño<sup>1</sup>, Catalina Martínez<sup>1</sup>, Katia Saez<sup>2</sup>, Mafalda Bourbon<sup>3</sup>, Isabel Muñoz<sup>4</sup>, Cristóbal Alvarado<sup>4</sup>, Enrique Guzmán<sup>1</sup>, Paulina Bustos<sup>1</sup>, Rodrigo Alonso<sup>5</sup>, Andrea Sánchez<sup>1\*</sup>.

Application of a Pilot Screening Program for Familial Hypercholesterolemia in a High-Complexity Hospital Center

## RESUMEN

Uno de los retos actuales en salud es la identificación temprana de pacientes con Hipercolesterolemia Familiar (HF) mediante el diagnóstico clínico y análisis genético, con el fin de iniciar el tratamiento oportunamente y prevenir el desarrollo de la enfermedad aterosclerótica. **Objetivo:** Describir los resultados de un programa piloto de pesquisa de casos índices de Hipercolesterolemia Familiar en un centro hospitalario de alta complejidad. **Materiales y Métodos:** Estudio retrospectivo transversal de reclutamiento por conveniencia. La búsqueda de pacientes con sospecha clínica de HF se realizó a través del análisis de los resultados del perfil lipídico de usuarios del Hospital Las Higueras de Talcahuano, entre los años 2019 y 2021. Los pacientes fueron seleccionados y estratificados según la concentración de C-LDL utilizando el Criterio de la Red de Clínicas de Lípidos Holandesas (DLCN). Los pacientes con un puntaje DLCN $\geq$ 6 fueron seleccionados como candidatos para el diagnóstico genético. **Resultados:** Se obtuvo un total de 36.804 perfiles lipídicos, de los cuales 19.021 correspondieron a un perfil lipídico único por usuario. Al aplicar los criterios de exclusión, 98 pacientes fueron clasificados con sospecha clínica de HF. Según el criterio de DLCN, 5 pacientes cumplían con el diagnóstico clínico de certeza (DLCN $\geq$ 8) y 4 con diagnóstico probable de HF (DLCN 6-7). En 4 de los 6 pacientes que fueron contactados, se identificaron 3 variantes genéticas asociadas a HF. **Conclusión:** Este trabajo corresponde al primer reporte de la aplicación de un programa de pesquisa de HF en un centro hospitalario

<sup>1</sup>Departamento Bioquímica Clínica e Inmunología, Facultad de Farmacia, Universidad de Concepción, Concepción, Chile.

<sup>2</sup>Departamento de Estadística, Facultad de Ciencias Físicas y Matemáticas, Universidad de Concepción, Concepción, Chile.

<sup>3</sup>Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge, Lisboa, Portugal.

<sup>4</sup>Hospital Las Higueras, Talcahuano, Chile.

<sup>5</sup>Centro Avanzado de Medicina Metabólica y Nutrición, Santiago, Chile.

\*Correspondencia: Andrea Sánchez / andrsanc@udec.cl

Departamento Bioquímica Clínica e Inmunología, Facultad de Farmacia, Universidad de Concepción.

Financiamiento: Fondecyt de Iniciación N° 11220497: Vrid-Multidisciplinario 2021000299MUL Universidad de Concepción, Chile.

Declaración de conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Recibido: 07 de marzo de 2024.  
Aceptado: 20 de marzo de 2025.

de alta complejidad en Chile y permitió el diagnóstico definitivo de pacientes pediátricos y adultos portadores de HF. Estos resultados demuestran la importancia de contar con un programa de pesquisa por oportunidad y disponer de análisis genético para las variantes de HF para un diagnóstico de certeza.

**Palabras clave:** Diagnóstico Precoz; Hipercolesterolemia Familiar; LDL-Colesterol; Salud Pública.

### ABSTRACT

One of the current challenges is the early identification of patients with Familial Hypercholesterolemia (FH) through clinical diagnosis and genetic analysis to initiate treatment and prevent the development of atherosclerotic disease. **Aim:** To describe the results of a pilot program for opportunistic screening of Familial Hypercholesterolemia index cases in a highly complex hospital laboratory. **Materials and Methods:** Retrospective cross-sectional convenience recruitment study. Search for patients with clinical suspicion of FH was conducted by analyzing the lipid profile of users from the Las Higueras Hospital of Talcahuano, between 2019 and 2021. Patients were selected and stratified according to LDL-C concentrations using the Dutch Lipid Clinic Network (DLCN) Criteria. Patients with a DLCN score  $>6$  were selected as candidates for genetic diagnosis. **Results:** 36,804 lipid profiles were obtained, of which 19,021 corresponded to a unique lipid profile per patient. After applying the exclusion criteria, 98 patients suspected of FH. According to the DLCN criteria, 5 patients were stratified with a definitive clinical diagnosis (DLCN  $\geq 8$ ) and 4 with a probable diagnosis of FH (DLCN 6-7). In 4 of the 6 patients who were contacted, 3 genetic variants associated with FH were identified. **Conclusion:** This work corresponds to the first report on the application of an FH screening program in a highly complex hospital center in Chile and allowed the definitive diagnosis of pediatric and adult patients with FH. These results demonstrate the importance of implementing an opportunistic screening program and performing genetic analysis for FH variants to a definitive diagnosis.

**Keywords:** Cholesterol, LDL; Early Diagnosis; Familial Hypercholesterolemia; Public Health.

La Hipercolesterolemia Familiar (HF) es una de las enfermedades metabólicas heredadas más comunes. Se caracteriza por niveles plasmáticos elevados de colesterol LDL (C-LDL) desde el nacimiento y por una alta tasa de morbi-mortalidad

por enfermedad cardiovascular (ECV) en edades tempranas de la vida<sup>1,2</sup>. La HF es una patología heterogénea, tanto por la base genética que la produce, como por el fenotipo clínico observado en los pacientes<sup>3,4,5</sup>.

La HF es una enfermedad autosómica dominante que se produce principalmente por variantes patogénicas en el gen del receptor de LDL (RLDL) (80-90%) y, con menor frecuencia, en los genes de la apolipoproteína B (APOB) y Proproteína Convertasa Subtilisina /Kexina tipo 9 (PCSK9), entre otros<sup>1</sup>. La HF tiene una prevalencia en población general de 1:313 y 1:300.000 para su forma heterocigota (HFHe) y homocigota (HFHo), respectivamente<sup>6,7</sup>.

Uno de los desafíos actuales en salud es el diagnóstico temprano de pacientes con HF, con el fin de iniciar el tratamiento oportunamente y evitar el desarrollo de la enfermedad aterosclerótica. Las guías internacionales recomiendan la identificación de los portadores de HF mediante diagnóstico clínico y posterior confirmación con análisis genético cuando esté disponible<sup>2</sup>. Para el diagnóstico clínico se utilizan algoritmos validados que incluyen antecedentes personales y familiares de ECV prematura, examen físico para la detección de xantomas y arcos corneales y concentración elevada de C-LDL en plasma. El algoritmo actualmente más utilizado es el Dutch Lipid Clinic Network Score (DLCN), que otorga un puntaje de probabilidad para el diagnóstico de HF cuando la puntuación es  $\geq 6$  y de certeza cuando es  $\geq 8$ <sup>8,9,10</sup>. En Chile, el diagnóstico de HF se realiza en base a criterios clínicos, ya que el análisis genético de confirmación no se encuentra disponible en nuestro país, lo que implica un subdiagnóstico de la patología y un retraso en el inicio de la terapia<sup>11,12</sup>.

Desde un punto de vista de salud pública, es importante implementar un programa de detección de personas portadoras de HF (caso índice, CI) y ampliar el diagnóstico a través de un estudio en cascada familiar. En algunos países se ha implementado en laboratorios clínicos comunitarios la detección de CIs de manera oportunista, añadiendo un sistema de alerta a los niveles de colesterol como estrategia para establecer un diagnóstico probable de HF<sup>13,14,15</sup>. De esta forma, en aquellos individuos con DLCN 8, se ha logrado detectar una variante patogénica en más del 70% de los casos<sup>15</sup>.

El objetivo de este estudio fue evaluar la

potencial viabilidad de la detección oportunista de casos índices de Hipercolesterolemia Familiar en un laboratorio clínico hospitalario de alta complejidad en nuestro país.

## **Materiales y métodos**

### ***Diseño de estudio***

Estudio retrospectivo transversal de reclutamiento por conveniencia.

### ***Población de estudio***

Los datos de perfil lipídico de usuarios del Hospital Las Higueras de Talcahuano fueron recopilados desde el Sistema Informático de Laboratorio (LIS) entre el 1 enero de 2019 y 31 de diciembre de 2021. De ellos, se consideró un perfil lipídico único por persona y que correspondía a la mayor concentración de C-LDL obtenida en dicho periodo. Los parámetros del perfil lipídico fueron obtenidos previamente en el laboratorio clínico, utilizando kits comerciales para la determinación directa de CT, C-LDL, C-HDL y TG (Abbott) en el equipo automatizado Architect c8000. Estas determinaciones se basan en reacciones colorimétricas de punto final que miden de forma independiente cada uno de estos parámetros.

Posteriormente, considerando la escasa información de antecedentes familiares, se seleccionó pacientes con sospecha clínica de HF en base a los parámetros del perfil lipídico, aplicando el criterio español (C-LDL  $\geq 220$  mg/dL y TG  $< 200$  mg/dL)<sup>2</sup>, con el cual se excluye a pacientes con hipertrigliceridemia. A continuación, en la muestra de pacientes con sospecha de HF, se aplicaron los siguientes criterios de exclusión: fallecimiento del paciente (exitus), neoplasia, deterioro cognitivo severo, hipercolesterolemia secundaria, enfermedad renal crónica, alteración de la función tiroidea, tratamiento antirretroviral, cirrosis biliar primaria o colangitis, alcoholismo y embarazo. Además, se consideró sólo pacientes ambulatorios usuarios del Hospital Las Higueras. Toda la información utilizada en este estudio forma parte de la base de datos elaborada por el Hospital Las Higueras de Talcahuano a partir de los antecedentes registrados en las fichas clínicas, para propósitos de

monitoreo clínico en este estudio y cuenta con la autorización del Jefe de Control de Calidad de Laboratorio Clínico. Los datos sensibles están custodiados por la Unidad de Informática del Hospital Las Higueras de Talcahuano. Para el uso de la base de datos, esta fue anonimizada y codificada, previa autorización de la Directora del Hospital Las Higueras de Talcahuano y del Comité Ético Científico del Servicio de Salud Talcahuano (Acta N°67), respetando las normas y principios éticos de la Declaración de Helsinki.

Finalmente, los pacientes seleccionados con sospecha clínica de HF fueron estratificados de acuerdo con los niveles de C-LDL según el criterio DLCN, otorgando un valor de 8 a aquellos con C-LDL  $\geq 330$  mg/dL y un valor de 5 ó 3 para niveles entre 250-329 mg/dL o 220-249 mg/dL, respectivamente (Tabla suplementaria 1). Además, para este grupo de pacientes, se obtuvo desde la base de datos anonimizada y a través del código correspondiente el antecedente personal o de historia familiar de hipercolesterolemia o enfermedad cardiovascular prematura (infarto agudo del miocardio antes de los 55 años en hombres y de los 60 años en mujeres) en padre, madre o hermanos. Esta información, cuando está disponible, permite ajustar el puntaje DLCN otorgado por el nivel de C-LDL (Tabla suplementaria 1).

Todos los pacientes clasificados con un puntaje DLCN  $\geq 6$  fueron seleccionados como candidatos para el estudio genético y fueron contactados vía telefónica por la Unidad de Apoyo a la Investigación Biomédica del Hospital Las Higueras para invitarles a participar. Las personas que aceptaron fueron citadas para informar sobre el estudio y, luego de la firma de consentimiento o asentimiento informado, se realizó la toma de muestra sanguínea.

#### **Purificación de ADN y genotipificación**

De cada paciente seleccionado se obtuvo 20 mL de sangre venosa en la Unidad de Apoyo a la Investigación Biomédica del Hospital Las Higueras, Talcahuano. El ADN genómico se purificó mediante columnas comerciales (QIAamp DNA Blood Kit, Qiagen) a partir de 200  $\mu$ L de la capa leucocitaria; 50  $\mu$ L del ADN purificado fueron en-

viados por encomienda aérea prioritaria al Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, Lisboa, Portugal, laboratorio de referencia internacional del European Center for Disease Prevention and Control para el diagnóstico genético de HF. Esta colaboración es fundamental y requerida para el diagnóstico definitivo de HF, dado que en nuestro país no se encuentra disponible este análisis genético. La genotipificación incluyó la secuenciación de los genes RLDL, APOB, PCSK9, APOE, LIPA, LDLRAP1, ABCG5 y ABCG8 (NextSeq, Illumina).

#### **Análisis estadístico**

Los datos cualitativos (sexo y edad) se expresaron como porcentajes. Para los datos cuantitativos se aplicó la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov y debida a que los valores p asociados fueron todos menores que 0,05, se optó por presentar los datos como media (D.E.) y mediana (Med) (Q1-Q3). Para el análisis de datos, se utilizó la plataforma de software estadístico IBM SPSS.

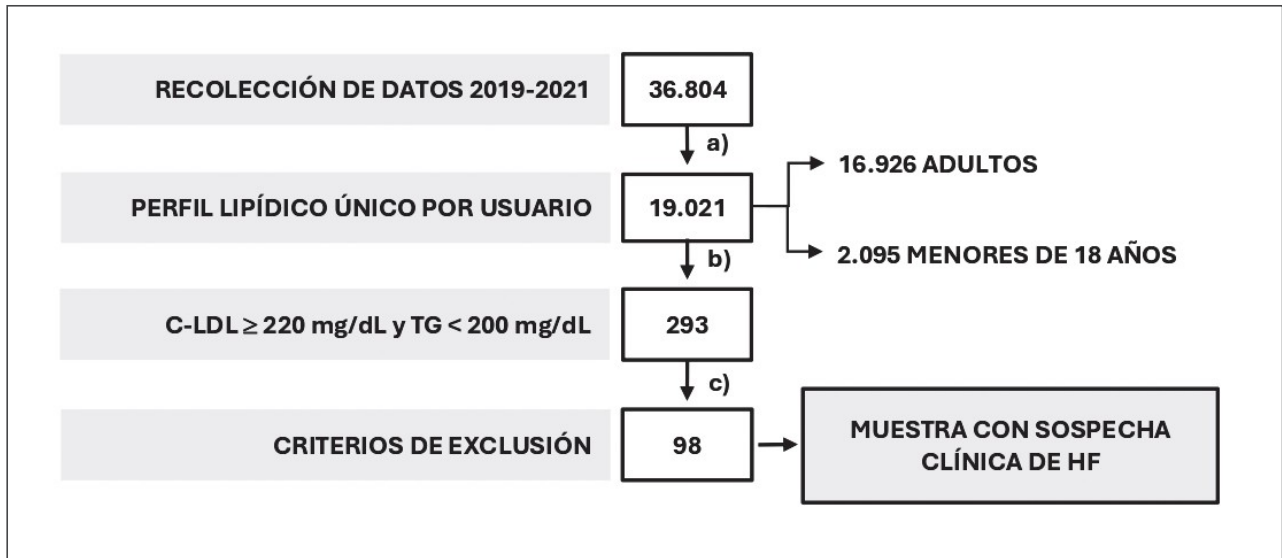
## **Resultados**

### **Selección de la muestra de pacientes con sospecha clínica de HF**

De 36.804 perfiles lipídicos realizados en el Laboratorio Clínico del Hospital Las Higueras entre los años 2019 y 2021, un total de 19.021 correspondieron a un perfil lipídico único por usuario, de los cuales 2.095 eran menores de 18 años y 16.926 eran adultos (Figura 1).

Al aplicar el consenso español de sospecha de HF (C-LDL  $\geq 220$  mg/dL y TG < 200 mg/dL), se obtuvo una muestra de 293 usuarios que, luego de aplicar los criterios de exclusión y considerando sólo pacientes ambulatorios, se redujo a 98 individuos con sospecha clínica de HF (Figura 1). En esta muestra, un 69% era de sexo femenino (n=68) y un 31% era de sexo masculino (n=30). Los adultos comprendieron el 91% (n=89 individuos) y presentaron concentraciones de colesterol total (CT) y C-LDL de  $314 \pm 41$  mg/dL y  $246 \pm 36$  mg/dL, respectivamente. Un 9% (n=9) correspondió a niños y adolescentes, con niveles de CT y C-LDL de  $308 \pm 25$  mg/dL y  $253 \pm 30$  mg/dL, respectivamente (Tabla 1).

En esta muestra de pacientes con sospecha



**Figura 1:** Diagrama de selección de la muestra. a) Selección de perfiles lipídicos únicos. b) Selección de pacientes con hipercolesterolemia. c) Aplicación de criterios de exclusión: fallecimiento del paciente (exitus), neoplasia, deterioro cognitivo severo, hipercolesterolemia secundaria, enfermedad renal crónica, alteración de la función tiroidea, tratamiento antirretroviral, cirrosis biliar primaria o colangitis, alcoholismo y embarazo.

**Tabla 1.** Características y perfil lipídico de la muestra de adultos y niños y adolescentes.

	Adultos (n= 89)		Niños y adolescentes (n= 9)	
	Media ± D.E.	Med (Q1-Q3)	Media ± D.E.	Med (Q1-Q3)
<b>Sexo femenino</b>	<b>64 (71,9%)</b>		<b>4 (44,4%)</b>	
Edad (años)	55 ± 12	56 (49-64)	11 ± 3	11 (9-13)
CT (mg/dL)	314 ± 41	304 (288-328)	308 ± 25	313 (300-324)
C-HDL (mg/dL)	55± 12	53 (45-62)	50 ± 16	49 (40-54)
C-LDL (mg/dL)	246 ± 36	233 (225-252)	253 ± 30	241 (228-280)
TG (mg/dL)	145 ± 32	147 (122-176)	138 (105-169)	138 (105-169)

de HF, el tratamiento farmacológico fue reportado sólo en algunos casos en la base de datos anonimizada. Sin embargo, no se dispone de información sobre la adherencia al tratamiento.

Posteriormente, y para identificar posibles CI de HF, se aplicó el criterio de la Red de Clínicas de Lípidos Holandesas (DLCN) a los 98 pacientes seleccionados. Al considerar los niveles de C-LDL, se identificó 4 pacientes adultos con diagnóstico de certeza de HF (8 puntos) y un total de 94 pacientes clasificados como posible HF (3 y 5 puntos) (Tabla 2). Luego, al incorporar el antecedente personal y/o de historia familiar de hipercolesterolemia o enfermedad cardiovascular prematura, se obtuvo que sólo un 23% (n= 22) del total de esta muestra contaba con este registro. Esta información permitió reclasificar la muestra y obtener un total de 5 pacientes con diagnóstico clínico de certeza (DLCN 8) y 4 con diagnóstico probable de HF (DLCN 6-7) (Tabla 3). Esto implica que de los 98 pacientes seleccionados con sospecha de HF en base al criterio español, un 9,2% cumplió con los criterios para diagnóstico probable y de certeza de esta patología, según el algoritmo DLCN.

### **Identificación de variantes genéticas asociadas a HF**

De los 9 pacientes seleccionados con sospecha clínica de HF, se logró contactar a 6, todos ellos reportaron conocer su condición de hipercolesterolemia e indicaron que no se encontraban con tratamiento farmacológico.

De estos pacientes se obtuvo una muestra sanguínea para secuenciar los genes RLDL, APOB, PCSK9, APOE, LIPA, LDLRAP1, ABCG5 y ABCG8. En 4 pacientes se identificaron mutaciones en el gen del RLDL asociadas a HF, mientras en los otros 2 pacientes no se encontraron variantes descritas para esta patología (Tabla 3). Estos resultados representan un 66,7% de positividad en la muestra de pacientes contactados para análisis genético.

En las muestras positivas se identificaron las siguientes variantes: duplicación de exones 13-15 (exon13\_15dup) en 2 pacientes y p.(Val523Met) en un paciente. Además, se identificó la variante probablemente benigna p.(Pro476Pro) en un paciente (Tabla 3). Los pacientes con diagnóstico genético positivo para HF fueron derivados a la sección de endocrinología del hospital Las Higueras para su manejo terapéutico.

**Tabla 2.** Clasificación de la muestra adulta e infanto-juvenil de acuerdo con la concentración de C-LDL, según el criterio DLCN.

C-LDL (mg/dL)	Adultos N= 89	Niños y adolescentes N= 9
≥330 (≥ 8 puntos: certeza)	4 (4,5%)	0
250-329 (5 puntos: posible)	19 (21,3%)	4 (44,4%)
220-249 (3 puntos: posible)	66 (74,2%)	5 (55,6%)

**Tabla 3.** Antecedentes clínicos, valores del perfil lipídico, clasificación según criterio DLCN y variantes genéticas de los pacientes seleccionados.

N°	Edad (Años)	Sexo	Historia familiar C-LDL (mg/dL)	Antecedente personal	Perfil Lipídico (mg/dL)				Puntaje DLCN	Variante genética
					CT	C-HDL	C-LDL	TG		
1° grado										
1	57	M	C-LDL>210	ECVp	423	40	363	143	12	Exon13_15dup
2	49	F	-	ECVp	492	51	427	153	9	-
3	64	F	1° grado con ECVp	-	455	66	395	108	9	p.(Val523Met)
4	52	F	1° grado con ECVp	-	439	58	336	158	9	Negativo
5	47	M	1° grado con ECVp	ECVp	353	61	269	136	8	-
6	13	M	1° grado con ECVp	-	342	34	310	109	6	Exon13_15dup
7	79	F	-	ECVp	347	41	272	185	6	Negativo
8	49	F	-	ECVp	334	74	259	144	6	-
9	65	F	1° grado con ECVp	-	319	51	256	127	6	p.(Pro476Pro)

ECVp: Enfermedad cardiovascular precoz.

## Discusión

La HF representa un importante problema de salud mundial. Es una patología que por lo general no se diagnostica oportunamente y, por ende, no es tratada a pesar de su elevada prevalencia, de su asociación con un biomarcador como el C-LDL y su alto riesgo cardiovascular<sup>16</sup>. El subdiagnóstico de esta patología es preocupante, debido a su directa relación con la morbilidad y mortalidad por enfermedad cardiovascular precoz<sup>2,16,17,18</sup>.

En Chile, de acuerdo con la última Encuesta Nacional de Salud (ENS) 2016-2017<sup>19</sup>, existe una prevalencia de 27,8% de hipercolesterolemia en población adulta, pero únicamente el 30% de esas personas conoce su condición. En dicha ENS, se

reporta que la prevalencia de elevados niveles de C-LDL fue de 5,2% al considerar un valor de corte 160 mg/dL en sujetos de 20 y más años. Al comparar esta prevalencia con lo obtenido en nuestro estudio, se observa que esta cifra alcanza el 19% al considerar ese mismo valor de corte de C-LDL (datos no mostrados), siendo alrededor de 3,7 veces mayor a lo informado en la ENS. Sin embargo, cabe considerar que las muestras analizadas son distintas, puesto que el presente estudio incluyó la información de usuarios del hospital Las Higueras de Talcahuano durante un periodo acotado en la pandemia por COVID-19.

Se estima que a nivel mundial existen alrededor de 3,4 millones de casos de HF, pero que

en la mayoría de los países menos del 1% de los pacientes ha sido diagnosticado<sup>16,18</sup>. En Chile, no existen datos epidemiológicos ni programas de pesquisa establecidos para la detección de casos índice de HF, pero se reconoce que es altamente subdiagnosticada. A lo anterior, contribuye la falta de disponibilidad de exámenes genéticos validados para el diagnóstico de esta patología en nuestro país, haciendo necesaria la derivación de muestras con sospecha de HF a laboratorios de referencia internacionales. En este contexto, el presente estudio representa el primer reporte de la aplicación de un programa de pesquisa por oportunidad de HF en nuestro país, el cual logró identificar 4 casos índice con diagnóstico genético, todos ellos relacionados a variantes en el gen RLDL. Estos hallazgos coinciden con lo señalado por diversos autores que indican que entre un 90 a 95% de los casos de HF se asocian a variantes en este gen<sup>20</sup>.

Al igual que lo reportado previamente en un estudio realizado en la Región Bío Bío<sup>11</sup>, la mutación exon13\_15dup resultó ser la variante genética más frecuente en este análisis. En la actualidad existe poca información sobre el efecto de esta variante en el fenotipo clínico, estructura y función del RLDL mutado<sup>11</sup>; sin embargo, la literatura disponible sugiere que esta variante podría producir una alteración en el marco de lectura, generando un codón de término anticipado y, por ende, una proteína carente del dominio transmembrana<sup>21</sup>. La variante p.(Pro476Pro) fue encontrada en un paciente; este resultado constituye el primer reporte de esta variante en nuestra población, la cual es presentada en el ClinVar hasta ahora como una variante probablemente benigna y sin evidencias de su efecto en la función del RLDL. Además, un paciente presentó la variante p.(Val523Met) descrita en el ClinVar como probablemente patogénica, que afecta un aminoácido de una posición conservada del RLDL. Estos resultados aportan a la caracterización de variantes genéticas asociadas a HF en nuestra población y al efecto en el fenotipo de los pacientes portadores.

La identificación de variantes genéticas asociadas a HF constituye un criterio definitivo de diagnóstico de la patología y una orientación a

un tratamiento más personalizado. Es así como para variantes genéticas identificadas como patogénicas, existen consensos internacionales sobre los medicamentos más efectivos, dosis y tiempo de tratamiento<sup>2,18,22</sup>. En el caso de población pediátrica, para pacientes HF heterocigotos, el tratamiento con estatinas se inicia a partir de los 8 años de edad, y para pacientes homocigotos, se inicia desde los dos años de vida<sup>12,23</sup>. Para población adulta, la identificación de estas variantes patogénicas determina el tratamiento farmacológico inmediato combinando dosis altas de estatinas con ezetimibe y, en algunos casos, establece el uso de inhibidores de PCSK9 cuando se encuentran disponibles<sup>2,12</sup>. Asimismo, el diagnóstico definitivo de HF identifica casos índice, que permite el estudio en cascada familiar para la identificación de nuevos casos no diagnosticados. En consecuencia, la búsqueda de pacientes con sospecha de HF, a través de un método de pesquisa como la oportunista, favorece al paciente que se diagnostica y a su familia, además de constituir una herramienta de pesquisa costo efectiva para el sistema de salud público<sup>24,25,26</sup>.

Por otro lado, 2 pacientes que presentaron un DLCN asociado a un puntaje de diagnóstico clínico de certeza y probable no presentaron variantes genéticas asociadas a HF. Si bien diferentes estudios indican una alta especificidad (0,802) y moderada sensibilidad (0,567) del diagnóstico clínico de certeza del criterio DLCN 8, en nuestro estudio un paciente con un puntaje DLCN= 9 no presentó variantes asociadas a HF. Estos antecedentes evidencian la relevancia del estudio genético como diagnóstico definitivo de HF<sup>27</sup>.

Al igual que lo descrito en el "Programa Detecta HF-Huelva"<sup>15</sup>, nuestro estudio presenta limitaciones en relación con la evaluación del perfil lipídico en un laboratorio clínico en un hospital de alta complejidad, como: una documentación subóptima en las fichas clínicas; falta del registro de la información sobre hipercolesterolemias secundarias, tratamiento farmacológico, historia familiar y personal de dislipidemias y enfermedad cardiovascular; y la ausencia de una ficha clínica universal e integrada en una misma red de salud. Todos estos factores contribuyen a que la HF sea



una patología altamente subdiagnosticada. Si bien en este estudio la sospecha clínica de HF se basó en los niveles de C-LDL  $\geq 220$  mg/dL que estipula el criterio español, este nivel de corte puede subestimar la patología al excluir portadores de HF con fenotipo moderado de hipercolesterolemia. De hecho, niveles de C-LDL  $>150$  mg/dL son sugerentes de HF cuando se dispone del diagnóstico genético o existe la evidencia de transmisión vertical de la hipercolesterolemia y/o ECV precoz en uno de los progenitores<sup>2</sup>. Sin embargo, al no disponer de esta información en este estudio, se optó por un mayor valor de C-LDL para facilitar la búsqueda de pacientes con HF en una pesquisa por oportunidad a partir de una base de datos. Otra limitación de este estudio es el sesgo geográfico y temporal de los resultados, ya que estos corresponden a una muestra acotada que representa el universo de análisis del laboratorio clínico del Hospital Las Higueras de Talcahuano entre los años 2019 y 2021, período que fue afectado por la pandemia de COVID-19.

A pesar de las limitaciones señaladas, este estudio presenta importantes fortalezas que significan un aporte al conocimiento de HF en Chile. Este trabajo constituye el primer estudio de pesquisa por oportunidad de HF en un centro asistencial de alta complejidad en nuestro país, el cual demostró la factibilidad de aplicar esta estrategia para la identificación de esta patología. Además, fue posible el diagnóstico de certeza de HF en 4 pacientes, en los cuales se identificó las variantes genéticas, gracias a la colaboración con un centro internacional de referencia. Todos estos hallazgos tributan a la caracterización de nuestra población y la identificación de las variantes genéticas más prevalentes.

El conjunto de resultados obtenidos en este estudio pone en evidencia los siguientes aspectos y desafíos: a) la factibilidad de identificar pacientes con sospecha de HF a través de la implementación de la pesquisa por oportunidad de esta patología; b) la oportunidad de realizar el estudio en cascada familiar a partir de la identificación de CI de HF, un método costo-efectivo de diagnóstico para patologías de origen genético<sup>24,25</sup>; c) la necesidad de contar con herramientas genéticas para el

sistema de salud, que permitan el diagnóstico definitivo de HF en todas las personas con sospecha clínica de esta patología. Esta estrategia es costo efectiva<sup>15,26</sup>, al diagnosticar con certeza y tempranamente la patología, favoreciendo el estudio en cascada familiar.

En conclusión, este estudio representa un primer paso fundamental en la búsqueda de pacientes con Hipercolesterolemia Familiar en el sistema de salud chileno. Los hallazgos de este estudio piloto en el Hospital Las Higueras de Talcahuano evidencian la necesidad de la implementación de programas de pesquisa sistemáticos en instituciones de salud pública, con el objetivo de identificar y tratar a esta población altamente subdiagnosticada y de alto riesgo de ECV. A largo plazo, esta iniciativa podría contribuir a disminuir la morbilidad y mortalidad cardiovascular asociada a la HF en nuestro país. Sin embargo, se requieren estudios adicionales a mayor escala para confirmar estos antecedentes y evaluar el impacto a largo plazo de esta estrategia.

## Referencias

1. Defesche JC, Gidding SS, Harada-Shiba M, Hegele RA, Santos RD, Wierzbicki AS. Familial hypercholesterolaemia. *Nat Rev Dis Primers*. 2017; 3: 17093.
2. Mata P, Alonso R, Ruiz A, Gonzalez-Juanatey JR, Badimon L, Diaz-Diaz JL, et al. Diagnosis and treatment of familial hypercholesterolemia in Spain: Consensus document. *Semergen*. 2015; 41(1): 24-33.
3. Lan NSR, Martin AC, Brett T, Watts GF, Bell DA. Improving the detection of familial hypercholesterolaemia. *Pathology*. 2019; 51(2): 213-221.
4. Di Taranto MD, Fortunato G. Genetic Heterogeneity of Familial Hypercholesterolemia: Repercussions for Molecular Diagnosis. *Int J Mol Sci*. 2023; 24(4): 3224.
5. Di Taranto MD, Giacobbe C, Fortunato G. Familial hypercholesterolemia: A complex genetic disease with variable phenotypes. *Eur J Med Genet*. 2020; 63(4): 103831.
6. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, Raal FJ, Santos RD, Hegele RA, et al. Homozygous familial hypercholesterolaemia: New insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2014; 35(32): 2146-2157.
7. Beheshti SO, Madsen CM, Varbo A, Nordestgaard BG. Worldwide Prevalence of Familial Hypercholesterolemia: Meta-Analyses of 11 Million Subjects. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 75(20): 2553-2566.

8. Henderson R, O'Kane M, McGilligan V, Watterson S. The genetics and screening of familial hypercholesterolaemia. *J Biomed Sci.* 2016; 23: 39.
9. Seguro F, Bongard V, Berard E, Taraszkiwicz D, Ruidavets JB, Ferrieres J. Dutch Lipid Clinic Network low-density lipoprotein cholesterol criteria are associated with long-term mortality in the general population. *Arch Cardiovasc Dis.* 2015; 108(10): 511-518.
10. Organization. WH. Familial Hypercholesterolemia: Report of a second WHO consultation, World Health Organisation, Human Genetics programme, Division of Non-communicable Diseases. World Health Organization, Geneva, Switzerland. 1999; WHO publication no. WHO7HGN/FH/CONS/99.2.
11. Sanchez A, Bustos P, Honorato P, Saez K, Elim-Jannes C, Barriga N, et al. Identification of genetic variants associated with familial hypercholesterolemia in Chilean children and adolescents. *Rev Med Chil.* 2021; 149(9): 1267-1274.
12. Salud Md. Orientación técnica dislipidemias. 2018.
13. Bell DA, Hooper AJ, Bender R, McMahon J, Edwards G, van Bockxmeer FM, et al. Opportunistic screening for familial hypercholesterolaemia via a community laboratory. *Ann Clin Biochem.* 2012; 49(Pt 6): 534-537.
14. Mirzaee S, Choy KW, Doery JCG, Zaman S, Cameron JD, Nasis A. The tertiary hospital laboratory; a novel avenue of opportunistic screening of familial hypercholesterolemia. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2019; 23: 100354.
15. Gutierrez-Cortizo EN, Romero-Jimenez MJ, Rodriguez MEM, Santos MAD, Granado FJC, Ruiz-Granados ES, et al. Detection of Familial Hypercholesterolemia through centralized analytical data. *HF huelva detecta Program. Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed).* 2021; 68(7): 450-457.
16. Representatives of the Global Familial Hypercholesterolemia C, Wilemon KA, Patel J, Aguilar-Salinas C, Ahmed CD, Alkhnifsawi M, et al. Reducing the Clinical and Public Health Burden of Familial Hypercholesterolemia: A Global Call to Action. *JAMA Cardiol.* 2020; 5(2): 217-229.
17. Mata P, Alonso R, Perez-Jimenez F. Screening for familial hypercholesterolemia: A model for preventive medicine. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2014; 67(9): 685-688.
18. Nordestgaard BC, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, 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. *Eur Heart J.* 2013; 34(45): 3478-90a.
19. Salud Md. Encuesta Nacional de Salud 2016-2017: [https://redsalud.ssmso.cl/wp-content/uploads/2018/02/2-Resultados-ENS\\_MINISAL\\_31\\_01\\_2018-ilovepdf-compressed.pdf](https://redsalud.ssmso.cl/wp-content/uploads/2018/02/2-Resultados-ENS_MINISAL_31_01_2018-ilovepdf-compressed.pdf)
20. Tokgozoglu L, Kayikcioglu M. Familial Hypercholesterolemia: Global Burden and Approaches. *Curr Cardiol Rep.* 2021; 23(10): 151.
21. Lelli N, Ghisellini M, Calandra S, Gaddi A, Ciarrocchi A, Coviello DA, et al. Duplication of exons 13, 14 and 15 of the LDL-receptor gene in a patient with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Hum Genet.* 1991; 86(4): 359-362.
22. Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, Chapman MJ, Ginsberg HN, Cuchel M, et al. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: Gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J.* 2015; 36(36): 2425-2437.
23. Ascaso JF, Mata P, Arbona C, Civeira F, Valdivielso P, Masana L. Homozygous familial hypercholesterolaemia: Spanish adaptation of the position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. Consensus document of the Spanish Society of Arteriosclerosis (SEA) and Familial Hypercholesterolaemia Foundation (FHF). *Clin Investig Arterioscler.* 2015; 27(2): 80-96.
24. Lazaro P, Perez de Isla L, Watts GF, Alonso R, Norman R, Muniz O, et al. Cost-effectiveness of a cascade screening program for the early detection of familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol.* 2017; 11(1): 260-271.
25. Gidding SS, Sheldon A, Neben CL, Williams HE, Law S, Zhou AY, et al. Patient acceptance of genetic testing for familial hypercholesterolemia in the CASCADE FH Registry. *J Clin Lipidol.* 2020; 14(2): 218-23 e2.
26. Arrobas Velilla T, Brea A, Valdivielso P, los investigadores del Proyecto A, Investigadores del proyecto ARA. Implantation of a biochemical and genetic screening programme for family hypercholesterolaemia. Collaboration between the clinical laboratory and lipid units: Design of the ARIAN Project. *Clin Investig Arterioscler.* 2021; 33(6): 289-295.
27. Familial hypercholesterolaemia: Identification and management: Evidence reviews for case-finding, diagnosis and statin monotherapy. NICE Evidence Reviews Collection. London 2017.