

Artículo original

**Diagnóstico de hipercolesterolemia familiar. Criterios holandeses
de la Organización Mundial de la Salud
Diagnosis of familial hypercholesterolemia. Dutch criteria of the
World Health Organization**

Katherine Romero Viamonte
kromeroviamonte@yahoo.es

Universidad Regional Autónoma de los Andes-Ambato. Ecuador
Carlos Rubén Chamorro Oña
crlschmrr@gmail.com

Universidad Regional Autónoma de los Andes-Ambato. Ecuador
Iván Pimienta Concepción
dr.ivan.pimienta@gmail.com

Universidad Regional Autónoma de los Andes-Ambato. Ecuador
Tania Morales Molina
taniachabely@hotmail.com

Universidad Tecnológica Indoamérica. Ecuador

RESUMEN

La hipercolesterolemia familiar es un trastorno genético con afectación del metabolismo de la lipoproteína de baja densidad (LDL), que cursa con eventos cardiovasculares y cerebrovasculares isquémicos a temprana edad. La presente investigación tuvo como objetivo diagnosticar la presencia de dicha afección en pacientes atendidos en el Hospital General Docente Ambato durante el período agosto 2015 – septiembre 2016. La muestra estuvo constituida por los 45 pacientes que cumplían al menos uno de los criterios de la Dutch Lipid Network de la Organización Mundial de la Salud, ya fuera desde el punto de vista clínico o de laboratorio, a partir de un universo de 465 pacientes a los que se les realizó el perfil lipídico. El 6.7 % correspondió a casos con criterios de diagnóstico definitivo de hipercolesterolemia familiar, 62.2 % tuvieron un diagnóstico probable, y un 31.1 % fueron casos posibles. La enfermedad y las potenciales consecuencias clínicas se presentaron alrededor de la cuarta década de la vida y predominó en el género masculino con un 53 %. Se concluyó que este trastorno de origen genético está presente en la población en general, cuya prevalencia fue 6.7 % según los valores de LDL; los parámetros concomitantes descritos en los criterios, tuvieron una baja incidencia.

PALABRAS CLAVE: Hipercolesterolemia familiar; Dutch Lipid Network; Lipoproteína de baja densidad

ABSTRACT

Familial hypercholesterolemia is a genetic disorder that affects the metabolism of low density lipoprotein (LDL), which is associated with ischemic cardiovascular and

Recibido: noviembre 2017. **Aceptado:** marzo 2018
Universidad Regional Autónoma de los Andes UNIANDES

cerebrovascular events at an early age. The objective of the present investigation was to diagnose the presence of this condition in patients treated at the General Teaching Hospital Ambato in the period August 2015 - September 2016. The sample was constituted by the 45 patients who fulfilled at least one of the criteria of the Dutch Lipid Network of the World Health Organization, either from a clinical or laboratory point of view, from a universe of 465 patients who underwent the lipid profile. The 6.7% corresponded to cases with definitive diagnostic criteria, 62.2% had a probable diagnosis, and 31.1% were possible cases. The disease and the potential clinical consequences occurred around the fourth decade of life and predominated in the male gender with 53%. It was concluded that this disorder of genetic origin is present in the population in general, whose prevalence was 6.7% according to the values of LDL; the concomitant parameters described in the criteria had a low incidence.

KEYWORDS: Familiar hypercholesterolemia; Dutch Lipid Network; Low density lipoproteins.

INTRODUCCIÓN

La hipercolesterolemia familiar (HF), hiperlipemia de origen genético que no guarda relación con la raza ni grupos étnicos, es un trastorno autosómico dominante del metabolismo del colesterol - lipoproteína de baja densidad (LDL) y los lípidos, causado por mutaciones en el gen LDLR. Se plantea que es responsable del 5 % de los pacientes con dislipidemias, que dentro de la población en general se transmite de forma autosómica dominante con penetrancia completa (Thompson, Nusman, Mcinnes, & Huntington, 2012). Es decir, el 50 % de la descendencia de un paciente portador del gen autosómico dominante, presentará la enfermedad, y afectaría a varones y a mujeres, con predominio en los primeros.

Se ha calculado que existen alrededor de 10 millones de personas con HF en todo el mundo, un 80 % no está diagnosticado y un 84 % no toma ningún fármaco hipolipemiente (Montoya, Marín, y Rodríguez, 2012). Se reconocen dos variantes de la enfermedad: una heterocigota con una incidencia de 1 por 400-500 habitantes en los países occidentales y otra homocigota, más rara, con una incidencia de 1 caso por millón de habitantes.

La prevalencia potencial de HF en pacientes coronarios es alta, lo que supone la necesidad de promover la identificación de esta afección en pacientes con enfermedades cardiovasculares y mejorar su perfil de riesgo; la presencia de valores elevados de LDL indica mayor riesgo de daño en las paredes arteriales (ateromas), y se define a partir de 130 mg/dL para todas las edades, tanto para hombres como para mujeres. Según el Ministerio de Salud Pública de Ecuador (2014), la prevalencia de esta afección en Ecuador para el grupo de 10 a 59 años es de 19.9 % - 20.5 % en hombres y 19.2 % en mujeres.

La patogenia de la enfermedad se da en el receptor de LDL, una glucoproteína transmembrana que se expresa sobre todo en el hígado y la corteza suprarrenal y que desempeña un papel crucial en la homeostasis del colesterol, el cual enlaza a la apolipoproteína B-100, la única proteína de la LDL, y a la apolipoproteína E. Los receptores hepáticos de LDL, eliminan aproximadamente el 50 % de las lipoproteínas de densidad

intermedia y entre el 66 y el 80 % de las LDL de la circulación, mediante endocitosis. Las mutaciones en el gen que codifica el receptor LDL constituyen la causa más frecuente del hipercolesterolemia familiar (Cooper & Hausman, 2010).

El diagnóstico clínico se basa en el aumento de la concentración plasmática de LDL que es la manifestación más temprana de la HF (está presente desde el nacimiento). Las concentraciones de LDL oscilan entre 6.5 – 8.5 mmol/L aunque la concentración media de LDL de los heterocigotos es mayor a 8.5 mmol/L. Dentro de la sintomatología, los pacientes presentan lesiones denominadas xantomas tendinosos que son patognomónicos de la enfermedad, los xantomas son depósitos de ésteres de colesterol que se acumulan en los tejidos blandos y tendones y producen deformidades, engrosamientos y tumoraciones superficiales. Son característicos en tendones extensores de la mano, el codo, aquileos y rotulianos; los xantelasmas son depósitos planos y anaranjados en los párpados. Al morir, el 80 % de los pacientes heterocigotos con hipercolesterolemia familiar tienen xantomas. El arco corneal tiene valor como signo de HF si se presenta antes de los 45 años de edad, y no tiene valor cuando se encuentra en mayores de 60 años (Abul, 2008).

Cerca del 40 % de los pacientes adultos presentan poliartritis y tenosinovitis. La patología, como factor de riesgo en enfermedades cardiovasculares, se manifiesta en más del 50 % de los pacientes antes de los 55 años de edad, así mismo, el 20 % de los pacientes con HF presenta defectos de perfusión miocárdica antes de los 24 años. La mortalidad debida a enfermedad coronaria es 100 veces mayor en pacientes de entre 20 y 39 años de edad cuando se comparan con personas no afectadas de HF en esas edades (Ascaso, y otros, 2015).

El tratamiento de la hipercolesterolemia familiar se basa en el uso de las estatinas de alta intensidad pero los niveles de LDL en la mayoría de los pacientes tratados con monoterapia se mantienen por encima de los recomendados por las directrices (Chait & Eckel, 2015).

Con una cantidad calculada de 30 millones de personas en todo el mundo, la mayoría de los países no cuentan con un programa formal de detección de HF (Pang, Lansberg, & Watts, 2016). La HF, forma parte del cuadro conocido como dislipidemias. Esta presencia de valores alterados de los lípidos es el mayor riesgo de aparición de enfermedad cardiovascular en adultos; se ha mostrado que los pacientes con niveles elevados de lípidos durante la infancia y adolescencia presentarán manifestaciones clínicas severas en la etapa adulta.

En el Ecuador, los eventos cardiovasculares y neurovasculares tienen un alto porcentaje de ocurrencia, por lo que el diagnóstico temprano de esta enfermedad necesita ser una prioridad en la atención primaria de salud, a partir de lo planteado, el objetivo de la presente investigación fue determinar la presencia de hipercolesterolemia familiar en pacientes atendidos en el Hospital General Docente Ambato en el período agosto 2015 – septiembre 2016.

MÉTODOS

Se realizó una investigación de tipo descriptiva, no experimental y de carácter retrospectivo, durante el período septiembre 2015 a agosto 2016. A partir de un universo de 465 pacientes que tenían perfil lipídico realizado, se trabajó con un total de 45 pacientes seleccionados a través de muestreo aleatorio simple y que cumplían con los criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de inclusión (pacientes que al menos cumplían con uno de los siguientes criterios)

- Pacientes con cifras de LDL entre los 4 mmol/L y/o mayor a los 8.5 mmol/L.
- Antecedentes de xantomas, xantelasmas, ictus, arteriopatía coronaria precoz (menor a 40 años), secuelas neurológicas.

Criterios de exclusión

- Pacientes que no estuvieron de acuerdo en participar en la investigación.
- Pacientes con trastornos mentales y/o déficit de atención.
- Pacientes mayores de 60 años que por razones de edad ya tienen alguna alteración dislipidémica secundaria.
- Pacientes que no cumplían con criterios de la Dutch Lipid Network de la OMS para el diagnóstico (Tabla 1).

Características físicas y antecedentes	Diagnóstico de HF
<ul style="list-style-type: none"> • Historia personal de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular con LDL elevado/ xantoma tendinoso/ arco senil = 2 puntos • Antecedentes familiares de enfermedad cerebrovascular o vascular periférica prematura con niveles elevados de LDL = 1 punto • Xantoma tendinoso = 6 puntos • Arco senil en menores de 45 años = 4 puntos 	
Niveles de LDL	
<ul style="list-style-type: none"> • Mayor a 8.5 mmol/L (8 puntos) • 6.5 – 8.5 mmol/L (5 puntos) • 4.9 - 6.4 mmol/L (1 punto) 	<ul style="list-style-type: none"> • Definitivo > 8 puntos • Probable: 6 – 7 puntos • Posible: 3 – 5 puntos

Tabla1. Criterios diagnósticos de Hipercolesterolemia familiar

Fuente: Séguro *et.al*, 2015

Los parámetros clínicos y de laboratorio mencionados anteriormente fueron evaluados en los pacientes según sexo y edad y se determinó, además, el estilo de vida que llevaban los pacientes y que constituían factores de riesgos asociados a los trastornos cardiovasculares y cerebrovasculares.

Recibido: noviembre 2017. **Aceptado:** marzo 2018
 Universidad Regional Autónoma de los Andes UNIANDES

Los valores obtenidos fueron procesados a través de la estadística descriptiva para determinar los respectivos números y porcentajes.

RESULTADOS

Luego del análisis de la muestra en estudio se obtuvo que, del total de pacientes estudiados, existe un predominio del sexo masculino (53.3 %) y en las edades comprendidas entre 40 y 59 años de edad (55.5 %) distribuidos en ambos géneros.

Edad (años)	Género		Masculino		Femenino	
	No.	%	No.	%	No.	%
20 – 29	3	6.7	1	33.3	2	66.7
30 – 39	8	17.8	4	50	4	50
40 – 49	13	28.8	7	53.8	6	46.2
50 – 59	12	26.7	7	58.3	5	41.7
60 – 65	9	20	5	55.6	4	44.4
Total	45	100	24	53.3	21	46.7

Tabla 2. Distribución de la muestra por grupo de edades y género. Hospital General Docente Ambato septiembre 2015 – agosto 2016.

Fuente: elaboración propia

En la figura 1 se muestra que, del total de pacientes evaluados, la mayoría presenta trastornos cerebrovasculares y/o cardiovasculares a predominio de la cardiopatía isquémica (88.9 %), seguido del ictus (66.7 %).

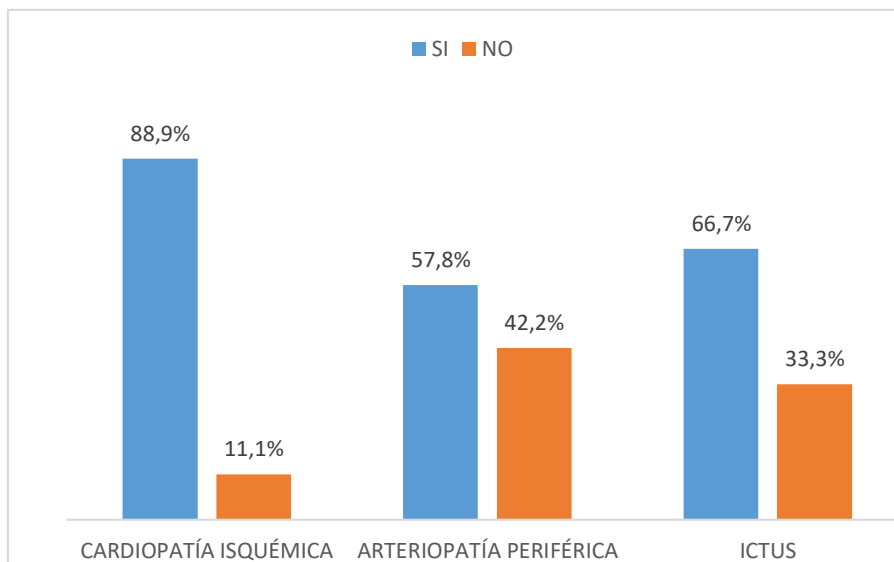


Figura 1. Pacientes con antecedentes cardiovasculares y cerebrovasculares de inicio temprano. Hospital General Docente Ambato septiembre 2015 – agosto 2016.

Fuente: elaboración propia

Recibido: noviembre 2017. **Aceptado:** marzo 2018
 Universidad Regional Autónoma de los Andes UNIANDES

pesar de que en gran parte de los pacientes no se observaron manifestaciones clínicas relacionadas con la hipercolesterolemia familiar (35,55 %), es decir, se encuentran asintomáticos, entre los hallazgos al examen físico encontrados, se observa que un 15,55 % presenta xantelasmas y un 13,33 % pulsos distales disminuidos, siguiendo en descenso el arco corneal senil, los xantomas y la poliartritis.

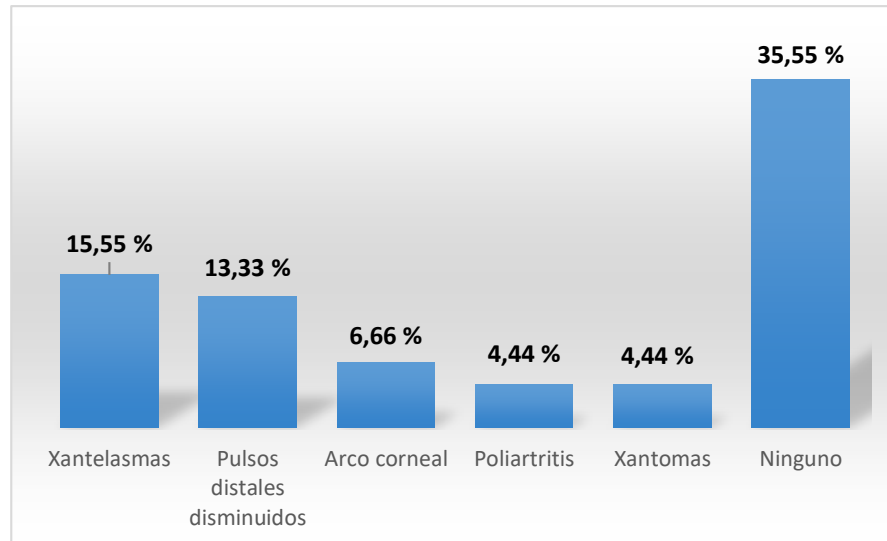


Gráfico 2. Hallazgos al examen físico. Hospital General Docente Ambato septiembre 2015 – agosto 2016.

Fuente: elaboración propia

De la muestra estudiada, el 6.7 % presentó valores de LDL superiores a los 8.5 mmol/dL y un importante porcentaje presentó valores entre 6.5 – 8.5 mmol/L (31.1 %) (Tabla 3).

Valores de colesterol (LDL)	No	%
Mayor a 8.5 mmol/L	3	6.7
6.5 – 8.5 mmol/L	14	31.1
4.9 - 6.4 mmol/L	28	62.2
Total	45	100

Tabla 3. Valores de colesterol LDL en base a los criterios de Dutch Lipid Network. Hospital General Docente Ambato septiembre 2015 – agosto 2016.

Fuente: elaboración propia

De los tres pacientes que presentaron valores por encima de los 8.5 mmol/L, solo dos presentaron xantomas, es decir, se determinó que son portadores de la HF, con un puntaje mayor a 8, el paciente restante, presentaba arco corneal, por tanto, se realiza el diagnóstico de HF, el resto de la muestra no alcanzaba el valor de 8 (mínimo para realizar el diagnóstico definitivo) ya que a pesar de tener valores elevados de LDL, no presentaban los hallazgos al examen físico o no poseían el criterio para completar dicho valor, y como se muestra en

Recibido: noviembre 2017. **Aceptado:** marzo 2018
 Universidad Regional Autónoma de los Andes UNIANDES

la tabla 1 de criterios, podrían considerarse como posibles casos de HF, sin embargo, se hace necesario una prueba genética para su diagnóstico definitivo.

Estilo de vida	No.	%
Sedentarismo	21	46.7
Sobrepeso y obesidad	21	46.7
Alcoholismo	6	13.3
Tabaquismo	5	11.1
Uso de medicamentos	3	6.7
Total	45	124.5

Tabla 4. Estilos de vida de los pacientes. Hospital General Docente Ambato septiembre 2015 – agosto 2016.

Fuente: elaboración propia

La tabla 4 muestra como prácticamente la mitad de los pacientes presenta sedentarismo y sobrepeso/obesidad (46.7 % en ambos casos) sin descartar la presencia de otros hábitos tóxicos como el tabaquismo y el alcoholismo. Es importante destacar que dichos estilos de vida, los cuales representan factores de riesgos para la presencia de hipercolesterolemia familiar, se encontraban en una proporción de 1.24 por cada paciente, es decir, los pacientes presentaban más de un factor de riesgo asociado.

DISCUSIÓN

La HF es responsable del 5 % de los pacientes con hipercolesterolemia en general (Willard, 2008). Tras la aplicación de una estrategia de detección en cribado en el año 2018 en España, se identificó al 4 % de la población estimada con HF del AGSNC, lo que anticipa su diagnóstico en 11.4 años (Rubio-Marín *et al*, 2018). Y en comparación con este estudio se detectó que al menos un 6.7 % de los pacientes tienen esta patología, diagnosticados mediante el uso de perfil lipídico, lo que evidencia que los criterios para el diagnóstico de estos pacientes que padecen la enfermedad son viables y aplicables a la población en general.

La HF es el trastorno autosómico dominante más común en el hombre, sin embargo, muchas preguntas acerca de la enfermedad siguen sin respuesta (Wierzbicki & Watts, 2015). Esta afirmación coincide con los hallazgos que demuestran que los varones son los más afectados. En el presente estudio el comportamiento respecto al sexo fue similar a lo que plantea la literatura y coincidente con otras investigaciones como la de Mata Pariente (2014) quien obtuvo una presencia significativamente mayor de la enfermedad en hombres (30.2 %) frente al 14.5 % en mujeres.

La edad en que las complicaciones cardiovasculares se manifiestan en pacientes con HF heterocigoto puede variar en gran medida. La manifestación temprana es posible a partir de los 30 años, o incluso antes, si existen otros factores de riesgo como el HDL bajo para

la población en general. Sin embargo, pueden no manifestarse hasta la edad de 50 años o superior, o pueden permanecer clínicamente inaparente. Los pacientes con HF tienen un riesgo de eventos de enfermedad coronaria ocho veces el riesgo de pacientes no afectados (Klose, Laufs, März, & Windler, 2014). Dicho planteamiento es discordante con lo hallado en el presente estudio, donde la edad de inicio de la sintomatología y valores elevados de LDL, así como las complicaciones, comienzan en la cuarta década de vida, comportándose de manera similar a otras poblaciones, razón por la cual, comenzar con la exploración de pacientes sospechosos de HF a partir de los 40 años se vuelve indispensable en la atención médica.

La naturaleza relativamente asintomática, al menos hasta el desarrollo de la enfermedad cardíaca coronaria, y su frecuencia epidemiológica, hacen que la HF sea un objetivo preferencial para el médico general. Se pueden seleccionar fácilmente un pequeño grupo de pacientes para una evaluación más profunda para diagnosticar la enfermedad tempranamente y, según corresponda, iniciar la terapia hipolipemiente tan pronto como sea posible. Por lo tanto, el diagnóstico de HF es posible dentro de la medicina general, para identificar a los pacientes antes de que manifiesten enfermedades cardiovasculares (Casula, Catapano, Rossi Bernardi, Visconti, & Aronica, 2017).

Debe sospecharse de HF en algunos pacientes con un episodio cardiovascular prematuro, y hallazgos de hipercolesterolemia al examen físico (es decir, arco corneal, xantelasmas, xantoma tendinoso) o un nivel de LDL en plasma de 5 mmol/L o más (90 mg/dL) (Turgeon, Barry, & Pearson, 2016). Los resultados obtenidos en la presente investigación coinciden con los de Rubio-Marín, *et al* (2018), donde el 14.3 % de los pacientes habían presentado un infarto de miocardio.

En relación a los signos clínicos patognomónicos de HF, en un estudio realizado en Venezuela, de 10 pacientes evaluados, tres presentaron xantomas tendinosos y solo uno arco corneal (Lima-Martínez *et al*, 2017).

En el ámbito del Ecuador los datos existentes son más escasos y con una publicación que supera la década de lanzamiento y no hace referencia a la patología en estudio, sino a las consecuencias clínicas de los factores de riesgo cardiovasculares, donde se engloban a todos los trastornos lipídicos, pero no su etiología (Ministerio de Salud Pública, 2014).

Con relación a los estilos de vida como factor de riesgo, se ha demostrado que el sobrepeso y/u obesidad, sobre todo en la infancia, constituyen los principales factores desencadenantes de la HF, y como factor agravante, el aumento de los niveles de triglicéridos (Araújo Magalhães, *et al*, 2015; Noreña-Peña, García de las Bayonas López, Sospedra López, Martínez-Sanz, Martínez-Martínez, 2017; Rodríguez Domínguez, *et al*, 2014), datos que coinciden con los obtenidos en la presente investigación.

La mayoría de los países no cuentan con un programa formal de detección de HF. Los esfuerzos internacionales encaminados a la aplicación de modelos de atención son una prioridad para el cierre de brechas en el tratamiento e informar resultados para los pacientes

y sus familias con HF (Pang, Lansberg, & Watts, 2016). Esta puede ser considerada una de las limitantes en la presente investigación sumado a los pocos estudios sobre el tema realizados en adultos, lo que dificulta contrastar los resultados obtenidos con los de otros investigadores.

Contar con una herramienta de detección oportuna de estos casos es necesario en nuestro medio, ya que las investigaciones realizadas demuestran que la enfermedad repercute de forma global en el paciente.

CONCLUSIONES

El empleo de los criterios de la Dutch Lipid Network de la OMS permitió el diagnóstico de la hipercolesterolemia familiar en la muestra de estudio, aunque es importante tener presente que, gran número de pacientes no pueden llegar a ser diagnosticados ya que requieren de pruebas genéticas para ello. Sin embargo, no se puede negar que esta herramienta puede ser aplicada a la atención de rutina en los pacientes para una detección temprana de casos y tratamiento de los mismos, para lograr así, la disminución de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares.

REFERENCIAS

- Abul, A. (2008). Enfermedades genéticas. En R. Mitchell, J. Viney , A. Abbas , N. Fausto , & J. Aster , *Patología estructural y funcional* (8 ed., Vol. 1, pág. 147). Madrid: Elsevier.
- Araújo Magalhães, T.C., Vieira, S.A., Priore, S.E, Queiroz Ribeiro, A., Castro Franceschini, S.C., & Ferreira da Rocha, L. (2015). Fatores associados à dislipidemia em crianças de 4 a 7 anos de idade. *Revista de Nutrição*, 28(1), 17-28. <https://dx.doi.org/10.1590/1415-52732015000100002>
- Ascaso, J. F., Matta, P., Arbona, C., Civiera, F., Masana, L., y Valdivielso, P. (2015). Hipercolesterolemia familiar homocigota: adaptación a España del documento de posición del grupo de consenso sobre hipercolesterolemia familiar de la Sociedad Europea de Arteriosclerosis. Documento de Consenso de la Sociedad Española de Arteriosclerosis. *Clínica e investigación de la aterosclerosis*, 27(2), 80 - 96. doi:10.1016/j.arteri.2015.01.002
- Casula, M., Catapano , A. L., Rossi Bernardi , L., Visconti , M., & Aronica , A. (2017). Detección de hipercolesterolemia familiar en pacientes de una base de datos de práctica general. *Atherosclerosis supplements*, 29, 25-30. doi:10.1016/j.atherosclerosisissup.2017.07.004
- Chait, A., & Eckel, R. H. (01 de marzo de 2015). Lipids, Lipoproteins, and Cardiovascular Disease: Clinical Pharmacology Now and in the Future. *the journal clinical endocrinology and metabolism*, 101(4), 804 - 814. doi:10.1210 / jc.2015-3940

- Cooper, G., & Hausman, R. (2010). La Célula. En G. Cooper, & J. M. López (Ed.), *La Célula* (N. Wrigth, Trad., 5 ed., Vol. 1, págs. 560 - 563). Washington, Washington, Estados Unidos de América: Marbán.
- Klose, G., Laufs, U., März, W., & Windler, E. (2014). Familial Hypercholesterolemia: Developments in Diagnosis and Treatment. *Dtsch Arztebl Int.*, 111(31-32), 523–529. doi:10.3238/arztebl.2014.0523
- Lima-Martínez, M.M., Paoli, M., Vázquez-Cárdenas, A., Magaña-Tores, M.T., Guevara, O., Muñoz, M.C., et al. (2017). Frecuencia, aspectos clínicos y moleculares de la hipercolesterolemia familiar en una unidad de endocrinología de Ciudad Bolívar, Venezuela. *Endocrinología, diabetes y nutrición* 64.8 (2017): 432-439.
- Mata pariente N. (2014). Enfermedad cardiovascular y calidad de vida en la hipercolesterolemia familiar. Universidad Autónoma de Madrid. España. Recuperado de <https://dialnet.unirioja.es/servlet/dctes?codigo=43219>
- Ministerio de Salud Pública. (2014). *Encuesta nacional de salud y nutrición*. Quito: El telégrafo. Recuperado de http://www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/web-inec/Estadisticas_Sociales/ENSANUT/MSP_ENSANUT-ECU_06-10-2014.pdf
- Montoya, P. B., Marín, M., & Rodríguez, C. (2012). Alteración del metabolismo de las lipoproteínas. En F. VALENTÍ, & ROZMAN, *Medicina Interna* (17 ed., Vol. 2). Barcelona, 1733 - 1734, España: Elsevier.
- Noreña-Peña, A., García de las Bayonas López, P., Sospedra López, I., Martínez-Sanza, J.M., Martínez-Martínez, G. (2017). Dislipidemias en niños y adolescentes: factores determinantes y recomendaciones para su diagnóstico y manejo. *Rev Esp Nutr Hum Diet.* 22(1).
- Pang, J., Lansberg, P. J., & Watts, G. F. (23 de Febrero de 2016). International Developments in the Care of Familial Hypercholesterolemia: Where Now and Where to Next? *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 23(00). doi:10.5551/jat.34108
- Rodríguez Domínguez, L., Fernández-Britto Rodríguez, J.E., Díaz Sánchez, M.E., Ruiz Álvarez, V., Hernández Hernández, H., Herrera Gómez, V., et al. (2014). Sobrepeso y dislipidemias en adolescentes. *Rev Cubana Pediatr.* 86(4). Recuperado de http://www.bvs.sld.cu/revistas/ped/vol86_4_14/ped04414.htm
- Rubio-Marín, P., Michán-Doña, A., Maraver-Delgado, J., Arroyo-Olivares, R., Barado Varea, R., Pérez de Isla, L., et al. (2018). Programa de cribado en cascada para la detección de la hipercolesterolemia familiar. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición*. Recuperado de <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2530016418300168>
- Séguro, F., Bongard, V., Bérard, E., Taraszkiwicz, D., Bernard Ruidavets, J., & Ferrières, J. (17 de octubre de 2015). Dutch Lipid Clinic Network low-density lipoprotein cholesterol criteria are associated with long-term mortality in the general population.

UNIANDES EPISTEME: Revista de Ciencia, Tecnología e Innovación. ISSN 1390-9150
Romero Viamonte, K., Chamorro Oña, C.R., Pimienta Concepción, I., Morales Molina, T. Vol. (5).

Núm. (1) Ene-Mar 2018

Archives of Cardiovascular Diseases, 108(10), 445 - 510.
doi:10.1016/j.acvd.2015.04.003

Thompson, T., Nusman, R., Mcinnes, R., & Huntington, W. (2012). *Genética en medicina* (7 ed., Vol. 1). Madrid, España: Elsevier.

Turgeon, R., Barry , A., & Pearson, G. (Enero de 2016). Familial hypercholesterolemia: Review of diagnosis, screening, and treatment. *The official journal of the college of family Physicians of Canada*, 62(1), 32–37. Recuperado de <http://www.cfp.ca/content/62/1/32>

Wierzbicki, A., & Watts, G. F. (2015). The hinterland of familial hypercholesterolaemia: what do we not know? (E. S. Watts, Ed.) *Current Opinion in Lipidology*, 26(6), 475–483. doi:10.1097 / MOL.0000000000000238

Willard, R. L.-R.-H. (2008). *Genética en Medicina* (Séptimo ed., Vol. Séptimo). (S. Madero-Gacia, & I. Campos - Adrados, Trads.) Madrid, Madrid, España: Masson.