



Artículo de opinión

# DetECCIÓN DE DISLIPOPROTEINEMIAS PRIMARIAS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD ARTERIAL CORONARIA PREMATURA

Screening for primary dyslipidaemias in patients with premature coronary atherosclerotic disease

Yudit García García<sup>1</sup>, Lisbeth Cobas Cervantes<sup>1</sup>, Grisel Guevara Mirabal<sup>2</sup>, Anneris Martínez Carrillo<sup>2</sup>, Yudmila Borges Moreno<sup>2</sup>, Yanela Ortega Torres<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Instituto de Endocrinología. La Habana, Cuba.

<sup>2</sup> Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular

## Introducción

Las dislipoproteinemias constituyen un importante factor de riesgo de las enfermedades cardiovasculares, las cuales constituyen la principal causa de muerte en la mayoría de los países desarrollados y en vías de desarrollo. Se caracterizan por alteraciones cuantitativas y/o cualitativas en las diferentes fracciones lipídicas y lipoproteínas del plasma. Entre ellas, las dislipoproteinemias primarias (DLPP) constituyen un grupo heterogéneo de alteraciones lipídicas con una base genética más específica y mejor conocida.<sup>(1)</sup>

El enfoque tradicional de las dislipoproteinemias como factor de riesgo cardiovascular, sin delimitar a los pacientes afectados por una causa primaria, genera subestimación del riesgo y un manejo inadecuado de los mismos. En ellos, se asume un mayor tiempo de exposición al riesgo desde la infancia y un perfil lipídico más grave que genera un incremento de la “carga aterosclerótica” a largo plazo. Estos pacientes tienen alto riesgo cardiovascular y por tanto, no requieren de evaluación a través de las funciones de riesgo tradicionales, las cuales sí serían útiles en otros pacientes con dislipoproteinemias.<sup>(2)</sup>

La prevalencia de las DLPP es variable; algunas tienen una frecuencia muy baja (con criterio de enfermedad rara) y otras, son muy frecuentes. Su prevalencia se ha subestimado por la mayoría de los profesionales médicos, por lo que en los últimos años se ha realizado un llamado a la acción para lograr su identificación temprana y tratamiento oportuno debido a las consecuencias cardiovasculares en individuos jóvenes.<sup>(3)</sup>

La mayoría de las DLPP son muy aterogénicas; pueden manifestarse como una enfermedad cardiovascular aterosclerótica prematura, ya sea coronaria, cerebrovascular o arterial periférica. Entre las DLPP, la hipercolesterolemia familiar, la hiperlipidemia familiar combinada, la hipertrigliceridemia familiar y la disbetalipoproteinemia, deberían ser consideradas de búsqueda sistemática. Cada una tiene criterios diagnósticos específicos, un patrón de herencia particular, por lo que lleva implícito una pesquisa activa en los familiares de primer y segundo grado; sin embargo, muchas de las personas afectadas están subdiagnosticadas.<sup>(4)</sup>

La hipercolesterolemia familiar heterocigótica (HFHe) es la causa genética más frecuente de enfermedad coronaria prematura con un patrón de herencia autosómico dominante y penetrancia de casi 100 %. Se caracteriza por afectar al 50 % de los familiares de primer grado y el 25 % de los de segundo grado. Es una enfermedad monogénica pero con múltiples mutaciones en diferentes genes que codifican para el receptor de la lipoproteína de baja densidad (LDL), la apolipoproteína B o la proproteína convertasa de subtilisina- kepsina de tipo 9 (PCSK-9) que explican el 93 %, 5 % y 2 % de los casos con hipercolesterolemia familiar, respectivamente. Otras mutaciones menos frecuentes producen una variante con herencia autosómica recesiva.<sup>(5)</sup> En Cuba, Pereira y otros,<sup>(6)</sup> identificaron tres mutaciones conocidas para el receptor de la LDL y una autóctona no reportada previamente.

La prevalencia de HFHe es de 1/200 a 1/300, el doble de lo que tradicionalmente se ha considerado.<sup>(7)</sup> Según datos de la Sociedad Europea de Cardiología (EAS, por su sigla en inglés), se estima que existan 40 millones de personas afectadas mundialmente, 25 % de los cuales serían niños y adolescentes.

La mayoría de los países no tienen registros ni estrategias de detección sistemática, por lo que menos del 5 % de los pacientes con HFHe son diagnosticados y tratados adecuadamente.<sup>(8)</sup> Los Países Bajos y Noruega cuentan con registros nacionales de detección y se diagnostica el 71 % y el 43 % de todos los casos afectados, respectivamente.<sup>(9)</sup>

La HFHe cumple con los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para la pesquisa sistemática ya que las estrategias para su detección son coste-efectivas y por tanto deberían ser priorizadas en las políticas de salud.<sup>(10)</sup> En una encuesta que abarcó más de 60 países se evidenció que existe desconocimiento sobre la prevalencia de HFHe en la mayoría de los países y deficiencias en su detección y tratamiento.<sup>(11)</sup> En Cuba, los pacientes con sospecha de esta enfermedad son remitidos a las consultas especializadas de DLPP para confirmar el diagnóstico y detectar otros familiares afectados; estrategia denominada pesquisa en cascada. Sin embargo, de forma similar a otros países, no se dispone de un sistema de registro nacional.

El diagnóstico de la HFHe es clínico y genético. El alto costo de los estudios genéticos y la presencia de más de 2000 mutaciones limitan su empleo de forma rutinaria. Afortunadamente, existe concordancia entre el estudio genético y los instrumentos disponibles para el diagnóstico clínico. Entre ellos, los criterios holandeses *Dutch Lipid Clinic Network* (DLCN) son ampliamente usados a nivel internacional. Según la puntuación del instrumento, el diagnóstico "definitivo" se establece a partir de 8 puntos y la mutación podría estar presente en el 80 % de los casos; cuando este es de 5 puntos, la mutación se presenta en el 50 % de los casos.<sup>(12)</sup>

Por su parte, la hiperlipidemia familiar combinada (HFC) tiene una prevalencia de 1-3 %. En personas con antecedentes de IMA, la frecuencia es de 14-38 %.<sup>(13)</sup> Por su naturaleza poligénica, la HFC se caracteriza por un patrón lipídico mixto con gran variabilidad fenotípica en los individuos afectados. El fenotipo bioquímico se solapa al observado en los individuos con síndrome metabólico, sin embargo, la historia familiar y la presencia de enfermedad cardiovascular prematura orientan el diagnóstico.<sup>(13,14)</sup> El riesgo de enfermedad cardiovascular es 1,7-10 veces mayor comparado con la población general. Los familiares de primer grado de estos pacientes tienen mayor riesgo de mortalidad cardiovascular, independientemente de la presencia de otros factores de riesgo tradicionales.<sup>(14,15)</sup>

La disbetalipoproteinemia (DBF) se presenta en 1/20 000-600 000 personas. Es causado por mutaciones en el gen que codifica para la apolipoproteína E con un patrón de herencia autosómico recesivo. Los sujetos homocigotos al alelo E2 comprenden el subgrupo más frecuente de individuos con DBF. Se caracteriza por un patrón lipídico mixto por la

acumulación de partículas remanentes de densidad intermedia.<sup>(16)</sup> De forma similar, los pacientes afectados tienen un alto riesgo de enfermedad cardiovascular prematura con predilección por el sector vascular coronario y aortoiliaco.

### **Relación DLPP y enfermedad arterial coronaria prematura**

Existen múltiples estrategias de detección activa de las DLPP, especialmente para la HFHe. La pesquisa oportunista, se realiza en grupos de personas con alto riesgo de presentarla como los pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica prematura y es muy recomendada en la actualidad.<sup>(10)</sup>

En pacientes con DLPP, el daño vascular comienza en la infancia o juventud temprana, pero su evolución asintomática provoca que el diagnóstico se haga con frecuencia después de un episodio coronario prematuro. En la HFHe, el riesgo de desarrollar una enfermedad cardiovascular es 20 veces mayor comparado con la población general mientras que en la forma homocigótica, la enfermedad cardiovascular aparece en la década de los 20 y hay reportes de estas complicaciones en niños y adolescentes.<sup>(17)</sup> Sin tratamiento, más del 50 % de los hombres y el 30 % de las mujeres desarrollarán enfermedad coronaria fatal o no fatal a la edad de 50 años y 60 años, respectivamente. Sin embargo, el tratamiento oportuno y adecuado permite que tengan un riesgo similar al de la población general en cuanto a eventos cardiovasculares.<sup>(18)</sup>

El estudio *Swiss Special Program University Medicine-Acute Coronary* incluyó pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) y evidenció que el 1,6 % tenía diagnóstico clínico de HFHe según los criterios DLCN.<sup>(19)</sup> En otros estudios, la HFHe se ha diagnosticado en un 3,8- 4,8 % con una expresión más grave de la enfermedad coronaria.<sup>(20,21)</sup> Resultados más alarmantes de un 7-37 % se han reportado por otros investigadores en pacientes con IMA prematuro.<sup>(22,23)</sup> En la cohorte del estudio multicéntrico EUROASPIRE IV, la prevalencia de HFHe con diagnóstico clínico en pacientes con enfermedad coronaria prematura fue de un 8,3 % y de 15,4 % en los menores de 60 años.<sup>(24)</sup>

Un reciente metaanálisis evidenció que, comparado con la prevalencia de HFHe en la población general (1 de cada 313 personas), la prevalencia de HFHe es 10 veces mayor en personas con cardiopatía isquémica, 20 veces mayor en quienes la presentan de forma prematura y 23 veces mayor en aquellas con hipercolesterolemia grave.<sup>(25)</sup>

Otro estudio multicéntrico mostró que uno de cada 27 pacientes con SCA tenía HFHe, cifra siete veces mayor que la

estimada para la población general. Estos enfermos eran diez años más jóvenes y tuvieron mayor recurrencia de isquemia durante el primer año posinfarto.<sup>(26)</sup> De forma similar, según los resultados de dos estudios,<sup>(27,28)</sup> los pacientes con HFHe fueron más jóvenes, tuvieron menor frecuencia de diabetes, hipertensión arterial, tabaquismo y sin embargo, presentaron mayor gravedad de la enfermedad coronaria.<sup>(27,28)</sup>

Con respecto a los estudios genéticos, se ha estimado que el 10 % de las personas que sufren un infarto con edades por debajo de los 65 años tienen un defecto genético que provoca HFHe. En el *Early-Onset Myocardial Infarction trial* se evidenció que el 2 % de los pacientes con IMA prematuro tenía una variante de la mutación patogénica principal para la HFHe.<sup>(29)</sup> De forma similar, Lee y otros,<sup>(30)</sup> hallaron mutaciones patogénicas en el 7,6 % de los pacientes con IMA prematuro, mientras que Cui y otros,<sup>(31)</sup> la reportaron solo en un 4,4 %, aunque el 8,8 % cumplían con los criterios clínicos. Bogsrud y otros,<sup>(32)</sup> encontraron el 3,4 % de pacientes portadores de la mutación patogénica para la HFHe en menores de 45 años con IMA y corroboraron que el criterio "definitivo" del instrumento DLCN identificó solo el 45 % de los pacientes positivos a la mutación, mientras que la categoría de "probable" lo hizo en todos los pacientes positivos a la mutación pero también, en el 41 % de los negativos a dicha mutación. Según el resultado de otro metaanálisis, aproximadamente uno en 21 pacientes con SCA tiene HFHe y aumenta a uno en siete en aquellos menores de 45 años.<sup>(33)</sup>

A la confirmación genética de la mutación para la HFHe también se le ha atribuido valor en la predicción de la enfermedad cardiovascular. Los resultados de Khera y otros,<sup>(34)</sup> demostraron que los individuos con la mutación patogénica tuvieron 22 veces mayor riesgo de cardiopatía aterosclerótica, comparado con aquellos con similares valores elevados de colesterol de las LDL pero sin la mutación. Ello podría ser explicado por el mayor tiempo de exposición a la hipercolesterolemia en los casos con HFHe comparado con los afectados con hipercolesterolemia poligénica.

Existen menos estudios de pesquisa oportunista para otras DLPP y muy escasos para la DBF. La frecuencia de la HFC en los supervivientes a un IMA prematuro, varía de 15- 38 %.<sup>(35,36)</sup> Goldstein y otros,<sup>(37)</sup> estudiaron 500 sobrevivientes a un IMA y evidenciaron que el 15 % tenía HFC. De forma similar, Rallidis y otros,<sup>(23)</sup> identificaron un 16,2 % en los menores de 40 años.

Los pacientes con DBF tienen un riesgo 10 veces mayor de enfermedad coronaria prematura comparado con la población general. Un estudio conducido por Koopal y otros,<sup>(38)</sup> evidenció que el 19 % de los pacientes tuvo enfermedad coronaria y 11 % tenía enfermedad arterial periférica.

Otro aspecto de particular interés para el cardiólogo, es la capacidad limitada de los instrumentos de estratificación de riesgo de mortalidad en los SCA, como el GRACE (*Global Registry for Acute Coronary Events*) en los pacientes con DLPP, por lo que no son recomendados y en la actualidad se diseñan nuevos instrumentos con este fin.<sup>(39)</sup>

Aunque en los últimos años se han publicado guías para el manejo de las DLPP primarias que avalan su alto riesgo cardiovascular, la gran mayoría de los pacientes continúan subdiagnosticados y subtratados a nivel mundial y Cuba no escapa a esta realidad.<sup>(8,11)</sup> En Cuba, varios estudios han caracterizado a los pacientes con episodios coronarios agudos por cardiopatía aterosclerótica prematura, pero no existen reportes de pacientes con DLPP en este contexto; lo cual constituye una motivación para los autores del presente artículo. Barroso y otros,<sup>(40)</sup> hallaron un 10,7 % de los pacientes con IMA menores de 65 años con hipercolesterolemia y un 15,7 % con hipertrigliceridemia. Estévez y otros,<sup>(41)</sup> reportaron dislipidemia en un 23,1 % de pacientes con IMA menores de 50 años. Por su parte, Martín y otros,<sup>(42)</sup> caracterizaron pacientes con IMA entre 45 y 59 años y observaron que el 57 % tenía hiperlipidemia.

Las unidades de cuidados coronarios en los servicios de Cardiología, las consultas para la atención ambulatoria de los pacientes con afecciones coronarias, entre otros, constituyen escenarios idóneos para la pesquisa oportunista de los pacientes con posible DLPP por parte del cardiólogo. Los beneficios a corto y largo plazo, aún, en prevención secundaria son evidentes. En primer lugar, las personas identificadas podrían beneficiarse con una atención especializada y recibir tratamiento con combinaciones de fármacos como el ezetimibe asociado a las estatinas, así como, más potentes como los inhibidores de la PCSK-9 y el Lomitapide. Además, otra ventaja de particular interés es que a partir de ellos (nuevos casos índices) se podría desencadenar la pesquisa en cascada para identificar otros familiares, entre ellos niños y adolescentes, potencialmente afectados y que se beneficiarían con el tratamiento hipolipemiente desde edades tempranas y de esta forma, evitar futuros episodios cardiovasculares prematuros. El esfuerzo por reducir, incluso, moderadamente el colesterol de las LDL a partir de una edad temprana resultará en un beneficio clínico a largo plazo. El sistema de salud cubano, con su enfoque preventivo, constituye una fortaleza para resolver este importante problema de salud.

En resumen, los pacientes con DLPP podrían reducir la esperanza de vida debido a una cardiopatía aterosclerótica prematura, por lo que la detección temprana es un reto para los sistemas de salud pública. La alta prevalencia, su relativa fácil detección clínica sin necesidad de estudios genéticos y la posibilidad de modificar la evolución natural de las mismas en los individuos afectados, exige el diseño de diferentes

estrategias para su detección.

## Referencias bibliográficas

1. Kersten S. The Genetics of Dyslipidemia- When Less Is More. *N Engl J Med.*2016;374:1192-93. DOI: 10.1056/NEJMe1601117
2. Sharifi M, Higginson E, Bos S, Gallivan A, Harvey D, Li KW, et al. Greater preclinical atherosclerosis in treated monogenic familial hypercholesterolemia vs. polygenic hypercholesterolemia. *Atherosclerosis.*2017;263:405-11. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.05.015>
3. Bucholz EM, Rodday AM, Kolor K, Khoury MJ, de Ferranti SD. Prevalence and predictors of cholesterol screening, awareness, and statin treatment among US adults with familial hypercholesterolemia or other forms of severe dyslipidemia (1999–2014). *Circulation.*2018;137:00-00. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032321
4. Garg A, Garg V, Hegele RA, Lewis GF. Practical definitions of severe versus familial hypercholesterolaemia and hypertriglyceridaemia for adult clinical practice. *Lancet Diab Endocrinol.* 2019;7(11):880-86. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30156-1](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30156-1)
5. Benn M, Watts GF, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Mutations causative of familial hypercholesterolaemia: screening of 98 098 individuals from the Copenhagen General Population Study estimated a prevalence of 1 in 217. *Eur Heart J.*2016;37:1384-94. DOI: [10.1093/eurheartj/ehw028](http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw028)
6. Pereira E, Ferreira R, Hermelin B, Thomas G, Bernard C, Nassiff H, et al. Recurrent and novel LDL receptor gene mutations causing heterozygous familial hypercholesterolemia in La Habana. *Hum Genet.* 1995;96(3):319-22. DOI: 10.1007/BF00210415.
7. Akioyamen LE, Genest J, Shan SD, Reel RL, Albaum JM, Chu A, et al. Estimating the prevalence of heterozygous familial hypercholesterolaemia: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.*2017;7:161-69. DOI:10.1136/bmjopen-2017-016461
8. Nordestgaard BG, 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; 34:3478-90. DOI:10.1093/eurheartj/eh273
9. Beheshti SA, Madsen CM, Varbo A, Nordestgaard BG. Worldwide Prevalence of Familial Hypercholesterolemia Meta-Analyses of 11 Million Subjects. *J Am Coll Cardiol.*2020;75:2553-66. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.057>
10. Rosso A, Pitini E, Andrea ED, Massimi A, De Vito C, Marzuillo C, et al. The cost-effectiveness of screening for familial hypercholesterolemia: a systematic review. *Ann Ig.*2017;29:464-80. DOI: 10.7416/ai.2017.2178
11. Vallejo-Vaz AJ, De Marcoa M, Stevens CAT, Akramb A, Freibergert, Hovinghe GK, et al. Overview of the current status of familial hypercholesterolaemia care in over 60 countries - The EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC). *Atherosclerosis.*2018;277:234–55. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.08.051>
12. Sturm AC, Knowles JW, Gidding SS, Ahmad ZS, Ahmed CD, Ballantyne CM, et al. Clinical genetic testing for familial hypercholesterolemia. *JACC Scientific Expert Panel. J Am Coll Cardiol.* 2018;72:662-80. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.05.044>
13. Aguilar-Salinas CA, Gómez-Díaz R, Tusió e-Luna MT. Fifty years studying hiperlipidemias: the case of familial combined hiperlipidemia. *Invest. Clin.*2010[citado 22 may 2020] ;51( 2 ):145-158. Disponible en: [http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0535-51332010000200002&lng=es](http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0535-51332010000200002&lng=es).
14. Bello-Chavolla OY, Kuri-García A, Ríos-Ríos M, Vargas-Vázquez, Cortés-Arroyo JE, Tapia-González G, et al. Familial Combined Hyperlipidemia: Current Knowledge, Perspectives, and Controversies. *Rev Invest Clin.*2018;70:224-36. DOI: 10.24875/RIC.18002575
15. Goldstein JL, Schrott HG, Hazzard WR, Bierman EL, Motulsky AG. Hyperlipidemia in coronary heart disease. II. Genetic analysis of lipid levels in 176 families and delineation of a new inherited disorder, combined hyperlipidemia. *J Clin Invest.*1973;52:1544-68. DOI: 10.1172/JCI107332
16. Sniderman AD, de Graaf A, Thanassoulis G, Tremblay AJ, Martin SS, Couture P, et al. The spectrum of type III hyperlipoproteinemia. *J Clin Lipidol.*2018;12:1-7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2018.09.006>
17. Besseling J, Kindt I, Hof M, Kastelein JJP, Hutten BA, Hovingh GK. Severe heterozygous familial hypercholesterolemia and risk for cardiovascular disease: A study of a cohort of 14,000 mutation carriers. *Atherosclerosis.*2014;233:219-23. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2013.12.020>
18. Marks D, Thorogood M, Neil HAW. A review on the

- diagnosis, natural history, and treatment of familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis*.2003;168 (1):1-14.
19. Nanchen D, Gencer B, Auer R, Raber L, Stefanini GG, Klingenberg R. Prevalence and management of familial hypercholesterolaemia in patients with acute coronary syndromes. *Eur Heart J*.2015; 36:2438-45. DOI: doi:10.1093/eurheartj/ehv289
20. Auckle R, Su B, Li H, Xu S, XieM, Song Y. Familial hypercholesterolemia in Chinese patients with premature ST-segment-elevation myocardial infarction: Prevalence, lipid management and 1-year follow-up. *PLoS ONE*.2017;12: e0186815. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0186815>
21. Nanchen D, Gencer B, Muller O, Auer R, Aghlmandi S, Heg D. Prognosis of patients with familial hypercholesterolemia after acute coronary syndromes. *Circulation*.2016;134:698-709. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023007
22. Amor-Salamanca A, Castillo S, Gonzalez-Vioque E, Dominguez F, Quintana L, Ganella L, et al. Genetically Confirmed Familial Hypercholesterolemia in Patients with Acute Coronary Syndrome. *J Am Coll Cardiol*.2017;70:1732-40. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.08.009.
23. Rallidis LS, Kosmas N, Tsirebolos G, Rallidi M, Kiouri E, Kalpakos D. Prevalence of heterozygous familial hypercholesterolemia and combined hyperlipidemia phenotype in very young survivors of myocardial infarction and their association with the severity of atheromatous burden. *J Clin Lipidol*. 2019;13(3):502-08. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2019.02.007>
24. De Backer G, Besseling J, Chapman J, Hovingh GK, Kastelein JJ, Kotseva K, et al. Prevalence and management of familial hypercholesterolaemia in coronary patients: An analysis of EUROASPIRE IV, a study of the European Society of Cardiology. *Atherosclerosis*.2015;241:169-75. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.04.809>
25. Behesht 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):2553-66. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.03.057
26. Al-Rasadi K, Al-Zakwani I, Alsheikh-Ali AA, Almahmeed W, Rashed W, Ridha M, Santos RD, et al. Prevalence, management and outcomes of familial hypercholesterolemia in patients with acute coronary syndromes in the Arabian Gulf. *J Clin Lipidol*.2018;134-41. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2018.02.003>
27. Farnier M, Salignon-Vernay C, Yao H, Chague F, Brunel P, Maza M, et al. Prevalence, risk factor burden, and severity of coronary artery disease in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia hospitalized for an acute myocardial infarction: Data from the French RICO survey. *J Clin Lipidol*.2019;13:1-7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2019.06.005>
28. Sawhney JPS, Ranjan S, Sharma M, Madan K, Mohanty A, Passey R, et al. Prevalence of familial hypercholesterolemia in premature coronary artery disease patients admitted to a tertiary care hospital in North India. *Ind Heart J*.2019;71(2):118-22. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2018.12.004>
29. Do R, Stitzel NO, Won HH. Exome sequencing identifies rare LDLR and APOA5 alleles conferring risk for myocardial infarction. *Nature*.2015; 518:102-06. DOI: 10.1038/nature13917.
30. Lee C, Cui Y, Song J, Li S, Zhang F, Wu M, et al. Effects of familial hypercholesterolemia-associated genes on the phenotype of premature myocardial infarction. *Lip Health Dis*.2019;18:95. DOI: 10.1186/s12944-019-1042-3.
31. Cui Y, Li S, Zhang F, Song J, Lee C, Wu M, Chen H. Prevalence of familial hypercholesterolemia in patients with premature myocardial infarction. *Clin Cardiol*.2019;42:385-90. DOI: 10.1002/clc.23154
32. Bogsrud MP, Øyri LKL, [Halvorsen S](#), Atar D, Leren TP, Holven KB. Prevalence of genetically verified familial hypercholesterolemia among young (<45 years) Norwegian patients hospitalized with acute myocardial infarction. *J Clin Lipidol*.2020;14(3):339-45. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.jacl.2020.04.002>
33. Kramer AI, Trinder M, Brunham LR. Estimating the prevalence of familial hypercholesterolemia in acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Can J Card*.2019;35(10):1322-31. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2019.06.017>
34. Khera AV, Won HH, Peloso GM, Lawson KS, Bartz TM, Deng X, et al. Diagnostic yield and clinical utility of sequencing familial hypercholesterolemia genes in patients with severe hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*.2016;67:2578-89. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.03.520.
35. Luijtens J, van Greevenbroek MMJ, Schaper NC, Meexd SJR, van der Steena C, Meijer LJ, et al. Incidence of cardiovascular disease in familial combined hyperlipidemia: A 15-year follow-up study. *Atherosclerosis*.2019;280:1-6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.11.013>
36. Wiesbauer F, Blessberger H, Azar D, Goliash G, Wagner O, Gerhold L, et al. Familial-combined hyperlipidaemia in very young myocardial infarction



survivors (< or=40 years of age). Eur Heart J.2009;30:1073-79. DOI: doi:10.1093/eurheartj/ehp051

37. Goldstein JL, Hazzard WR, Schrott HG, Bierman EL. Hyperlipidemia in coronary heart disease. Lipid levels in 500 survivors of myocardial infarction. J Clin Invest.1973;52:1573-43. DOI: [10.1172/JCI107331](https://doi.org/10.1172/JCI107331)

38. Koopal C, Retterstol K, Sjouke B, et al. Vascular risk factors, vascular disease, lipids and lipid targets in patients with familial dysbetalipoproteinemia: a European cross-sectional study. Atherosclerosis.2015;240(1):90-97. DOI: [10.1016/j.atherosclerosis.2015.02.046](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.02.046)

39. Al-Rasadi K, Al-Zakwani I. Use of Cardiovascular Risk Scores in Acute Coronary Syndrome Patients with Familial Hypercholesterolemia. J Clin Lipidol.2018. DOI: 10.1016/j.jacl.2018.07.001

40. Barroso Leyva I, Bosch Alonso JR, Rodríguez Ramírez VR, Celorrio Fernández R, Peña García Y. Caracterización de pacientes menores de 65 años con infarto agudo del miocardio en terapia intensiva. Rev Cubana Cardiol [Internet].2019[citado 22/02/2020];25(4).Disponible en: [http://www.revcardiologia.sld.cu/index.php/revcardiologia/article/view/854/pdf\\_1](http://www.revcardiologia.sld.cu/index.php/revcardiologia/article/view/854/pdf_1)

41. Estévez Rubido Y, Cairo Sáez G, Quintero Valdivié I, Pérez Rodríguez RM, González López D. Infarto agudo de miocardio en pacientes menores de 50 años en el Hospital Arnaldo Milián Castro. Rev Cubana Cardiol [Internet].2018[citado 22/02/2020];24(1):67-78. Disponible en: [http://www.revcardiologia.sld.cu/index.php/revcardiologia/article/view/732/pdf\\_117](http://www.revcardiologia.sld.cu/index.php/revcardiologia/article/view/732/pdf_117)

42. Martín Torres RA, García Salas EA, Peña Oliva S. Caracterización del infarto agudo de miocardio en pacientes entre 45 y 59 años de edad. Rev Cubana Cardiol [Internet].2019[citado 22/02/2020]; 25(4). Disponible en: <http://www.revcardiologia.sld.cu/index.php/revcardiologia/article/view/853/pdf>

DIRECCION PARA CORRESPONDENCIA: Yudit García García,  
Instituto de Endocrinología. La Habana, Cuba. E-mail:  
[yuditgarcia@ gmail.com](mailto:yuditgarcia@ gmail.com)

**Los autores firmantes del manuscrito declaran no poseer Conflicto de intereses.**



Esta obra está bajo una [licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/).

