



Universidad de Concepción
Facultad Farmacia

**DISEÑO Y APLICACIÓN DE UN MODELO PILOTO DE
PESQUISA POR OPORTUNIDAD DE
HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR EN EL HOSPITAL
LAS HIGUERAS**

POR RENÉ VLADIMIR PORTIÑO ESCOBAR

Trabajo de Investigación de Internado en Sector Salud presentado en la
Facultad de Farmacia de la Universidad de Concepción para optar al título
profesional de Bioquímico

Profesional Guía

Dr. Cristóbal Alvarado Livavic.
Hospital Las Higueras
Talcahuano

Profesor Patrocinante

Dra. Andrea Sánchez Rubio
Facultad de Farmacia
Universidad de Concepción

BQ. Isabel Muñoz Sandoval MSc.
Laboratorio Clínico
Hospital Las Higueras
Talcahuano

Abril, 2023
Concepción, Chile

Se autoriza la reproducción total o parcial, con fines académicos, por cualquier medio o procedimiento, incluyendo la cita bibliográfica del documento.

© 2023, René Vladimir Portiño Escobar

PÁGINA DEDICATORIA

A mi madre Ema, a mi padre René, a mi gran familia y a mis amigos, porque solo soy quien soy gracias a aquellos que vinieron antes de mí.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo fue el fruto de años de aprendizaje junto a la Dra. Andrea Sánchez, quien me guio y me recibió en su laboratorio, quien me acompañó durante estos últimos 4 años, desde los primeros ramos clínicos electivos donde recién aparecía mi interés, y se encendía la flama de amor por el mundo de la bioquímica clínica, y que finalmente hoy me llama a servir al servicio de salud publica, gracias profesora por siempre demostrar que se puede ser mejor en lo que uno hace, y que la ciencia y la tecnología existen para ser compartidas y entregadas como un servicio a la comunidad.

Agradecer a los profesionales del laboratorio del Hospital Las Higueras, que me recibieron y me acompañaron durante el largo proceso del internado, por su disposición a ayudar a construir este hermoso proyecto que de apoco fue dando forma y que hoy ya llega a su fin. A los bioquímicos Cristian Silva e Isabel Muñoz, gracias por su apoyo siempre en esta investigación, y por entregarme todas las facilidades para poder llevar a cabo este proyecto como mi investigación de internado.

Agradecer al Dr. Cristóbal Alvarado y a toda la Unidad de apoyo a la investigación biomédica, quienes ayudaron a construir el grueso de esta investigación, gracias por la paciencia, el cariño y la entrega.

Agradecer a la BQ. Verónica González y todos los profesionales del laboratorio del Cesfam de Hualpencillo, quienes me recibieron con los brazos abiertos y me ofrecieron su conocimiento, y me acompañaron durante este proceso.

Agradecer por ultimo a mi familia, que siempre han estado para mi, siempre han creído en mi y en lo que puedo llegar a ser, nunca han dudado de que este proceso se llevara a cabo de la mejor manera y terminara con éxito. A mi madre por enseñarme a ver el mundo siempre con amor y gentileza, y ser el motor que me hace seguir adelante, incluso cuando yo mismo no creo en mi. A mi padre por enseñarme que el conocimiento es nuestra mejor arma frente al mundo.

Por último a mis amigos, gracias por su incondicionalidad, espero trabajar algún día lado a lado con ustedes, haciendo de este mundo un mejor lugar, entregando nuestro conocimiento como un servicio a la comunidad.

*“No hacen falta alas, Para hacer un sueño, Basta con las manos, Basta con el pecho, Basta con las piernas, Y con el empeño.
No hacen falta alas, Para ser más bellos, Basta el buen sentido, Del amor inmenso, No hacen falta alas, Para alzar el vuelo.” (Rodriguez, S. 1986).*

TABLA DE CONTENIDOS

PAGINA DEDICATORIA.....	iii
AGRADECIMIENTOS.....	iv
ÍNDICE DE TABLAS.....	vii
ÍNDICE DE ILUSTRACIONES.....	viii
RESUMEN.....	ix
ABSTRACT.....	x
1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1 Enfermedad Cardiovascular.....	1
1.2 Factores de Riesgo de Enfermedad Cardiovascular.....	2
1.3 Dislipidemias.....	4
1.4 Aterosclerosis.....	5
1.5 Hipercolesterolemia Familiar.....	8
1.6 Diagnóstico Clínico de HF.....	11
1.7 Programas internacionales de pesquisa de Hipercolesterolemia Familiar.....	15
1.8 Programa DETECTA HUELVA.....	17
2. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN.....	19
3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	19
4. HIPÓTESIS.....	20
5. OBJETIVO GENERAL.....	20
6. OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	20
7. MATERIALES Y METODOS.....	21
7.1 Diseño de protocolo.....	21
7.2 Población de Estudio.....	21
7.3 Toma de Muestra.....	22
7.4 Purificación de ADN.....	22
7.5 Consideraciones éticas del estudio.....	23
7.6 Análisis estadístico.....	23
8. RESULTADOS.....	24
9. DISCUSIÓN.....	38
9.1 Tratamiento antiretroviral e hipercolesterolemia.....	38
9.2 Relación entre Artritis reumatoide e Hipercolesterolemia.....	39
9.3 Pacientes Pediátricos.....	40
9.4 Pacientes adultos.....	41
9.5 Criterio DLCN.....	42
9.6 Estudio Genético.....	43
10. CONCLUSIÓN Y PROYECCIONES.....	44
11. GLOSARIO.....	46
12. BIBLIOGRAFÍA.....	47
13. ANEXOS.....	52
13.1 ANEXO 1.....	52
13.2 ANEXO 2.....	53

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla I. Valores promedio de los parámetros lipídicos de pacientes seleccionados en el estudio.....	29
Tabla II. Comparación de los parámetros lipídicos entre procedencias de pacientes adultos.....	32
Tabla III. Resultados del criterio DLCN en los pacientes seleccionados.....	34
Tabla IV. Resultados del criterio DLCN por procedencia de los pacientes adultos.....	34
Tabla V. Perfiles lipídicos de los pacientes seleccionados para estudio genético.....	36
Tabla VI. Criterios DLCN de los pacientes seleccionados para el estudio genético.....	37
Tabla VII. Comparación de los parámetros lipídicos de pacientes pediátricos por sexo.....	52

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

Figura 1. Patogénesis del proceso aterosclerótico.....	7
Figura 2. Criterio DLCN para el diagnóstico de Hipercolesterolemia Familiar...	14
Figura 3. Diagrama con diseño del estudio.....	26
Figura 4. Distribución porcentual de los pacientes excluidos.....	27
Figura 5. Distribución porcentual de los pacientes incluidos en el estudio según procedencia.....	30

RESUMEN

La Hipercolesterolemia Familiar (HF) es una enfermedad autosómica dominante con un patrón de herencia mendeliana, caracterizada por un aumento de colesterol de baja densidad (c-LDL), asociado a un elevado riesgo cardiovascular y enfermedad cardiovascular (ECV) prematura. En Chile, no existe ningún método de diagnóstico genético de certeza de HF, es por ello que se hace necesario implementar estrategias metodológicas que permitan hacer una detección certera de esta patología. El objetivo de este trabajo fue, diseñar y aplicar un modelo piloto de pesquisa por oportunidad de Hipercolesterolemia Familiar en el Laboratorio Clínico del Hospital Las Higueras de Talcahuano.

Entre los resultados más destacados, se logró llevar acabo el diseño y la aplicación de este método piloto, estableciendo criterios de inclusión y exclusión que nos permitieron, desde un gran banco de 36.806 perfiles lipídicos, seleccionar un grupo de 358 pacientes con características sugerentes de HF.

Utilizando análisis estadísticos caracterizamos a nuestra población de pacientes seleccionados, y encontramos diferencias significativas entre grupos que conformaron esta población. No solo en características como edad, sexo y parámetros lipídicos, sino que también en procedencia y puntajes DLCN.

Del total de nuestros pacientes seleccionados, 348 (97%) de ellos obtuvo un puntaje de posible HF (3-5ptos), 5 (1%) pacientes obtuvieron un puntaje probable (6-7ptos), y 5 (1%) obtuvieron un puntaje de certeza (≥ 8 ptos).

Finalmente, utilizando la herramienta de pesquisa, el criterio DLCN, se seleccionaron 10 pacientes candidatos para un estudio genético de HF.

ABSTRACT

Familial Hypercholesterolemia (FH) is a dominant autosomal disease with a Mendelian inheritance pattern, characterized by an increase in low-density cholesterol (LDL-C), associated with high cardiovascular risk and premature cardiovascular disease (CVD). In Chile, there is no certain genetic diagnostic method for FH, which is why it is necessary to implement methodological strategies that allow for the accurate detection of this pathology. The objective of this work was to design and apply a pilot screening model for Familial Hypercholesterolemia in the Clinical Laboratory of the Hospital Las Higueras de Talcahuano.

Among the most notable results, we were able to carry out the design and application of this pilot method, establishing inclusion and exclusion criteria that allowed us, from a large bank of 36,806 lipid profiles, to select a group of 358 patients with suggestive characteristics of FH. Using statistical analysis, we characterized our selected patient population and found significant differences between the groups that made up this population, not only in characteristics such as age, sex, and lipid parameters but also in origin and DLCN scores.

Of our selected patients, 348 (97%) obtained a possible FH score (3-5 points), 5 (1%) patients obtained a probable score (6-7 points), and 5 (1%) obtained a certainty score (≥ 8 points). Finally, using the screening tool, the DLCN criterion, 10 candidate patients were selected for an FH genetic study.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Enfermedad Cardiovascular

Para la Organización Mundial de la Salud (OMS), las enfermedades que lideran la morbilidad y mortalidad en el mundo son las cardiovasculares, dentro de las cuales se destacan la hipertensión arterial (13% de las muertes a nivel mundial), el tabaquismo(9%), la diabetes mellitus (6%), el sedentarismo (6%) y el sobrepeso/obesidad (5%) (Gómez, 2012). La enfermedad cardiovascular (ECV) es responsable de un 48,8% de los fallecimientos a nivel mundial (Gómez, 2012). De la totalidad de muertes, un 80% proviene de países con bajos recursos (Teo & Rafiq, 2021). En el caso de los países desarrollados, el porcentaje de decesos por ECV es menor, pero ésta enfermedad sigue siendo su principal causa de muerte, siendo en Europa, responsable de un 49% de los fallecimientos en el año 2009 (F. Salgado Ordoñez et al., 2017).

Hoy en día, a través de estudios observacionales epidemiológicos realizados en la segunda mitad del siglo XX (Dawber et al., 1951), se ha podido constatar que la morbimortalidad por ECV es evitable, pues se asocia a Factores de Riesgo

Vascular (FRV) que se pueden identificar y por lo tanto controlar (F. Salgado Ordoñez et al., 2017).

1.2 Factores de Riesgo de Enfermedad Cardiovascular

La identificación temprana de los factores de riesgo vascular asociados con la enfermedad cardiovascular (ECV), es crucial para identificar a aquellos individuos con mayor predisposición a desarrollarla. El conocimiento y detección precisa de estos factores son invaluable para implementar estrategias de intervención que permitan modular su progresión y reducir los efectos negativos en la salud (Teo & Rafiq, 2021). Un ejemplo de esto fue el estudio de Framingham (Dawber et al., 1951), iniciado a mediados del siglo 20, que identificó numerosos factores de riesgo que se han relacionado con una subsecuente ECV y que ha guiado el camino para manejar sistemáticamente ésta epidemia en países desarrollados. Este estudio identificó factores de riesgo tales como hipertensión, diabetes, obesidad, hiperlipidemia, consumo de tabaco, sedentarismo y falta de actividad física adecuada (Teo & Rafiq, 2021), los cuales contribuyen a desarrollar ECV de forma prematura y, si no son tratados a tiempo, pueden causar la muerte.

En modelos biológicos, no todos estos FRV tienen la misma preponderancia a la hora de provocar eventos cardiovasculares y, cuando existe asociación de varios factores en un mismo individuo, conlleva a un aumento exponencial en la

morbimortalidad de estos (F. Salgado Ordoñez et al., 2017). Por este motivo, una vez identificados los distintos FRV, el esfuerzo de los investigadores se ha centrado en diseñar modelos matemáticos que permitan calcular de la forma más precisa posible el denominado Riesgo Cardiovascular Global (RCV), el cual se entiende como la probabilidad de sufrir un evento cardiovascular (Morales Pérez, 2017). En este contexto, se han descrito múltiples modelos matemáticos, pero el más empleado en clínica es el *Systemic Coronary Risk Estimation* (SCORE) (F. Salgado Ordoñez et al., 2017).

El modelo SCORE estima el riesgo de muerte cardiovascular (CV) a 10 años según la edad, sexo, presión arterial sistólica, colesterol total y tabaquismo, basado en 12 estudios de cohortes europeos con 205.178 individuos (43% mujeres) de 24 a 75 años (Sans et al., 2007). Dada la variabilidad geográfica del riesgo CV en Europa, se desarrollaron dos modelos de SCORE, para países de alto o bajo riesgo. La novedad más importante de la función de riesgo SCORE comparada con la de Framingham es que estima el riesgo mortal de todas las manifestaciones aterotrombóticas cardiovasculares, incluidos el ictus, la insuficiencia cardiaca, la insuficiencia arterial periférica o ciertos aneurismas y no sólo la ECV (Sans et al., 2007). Entre todos los factores de riesgo vascular mencionados anteriormente, las dislipidemias son definitivamente el factor que causa más enfermedades cardiovasculares (Sans et al., 2007).

1.3 Dislipidemias

Las dislipidemias son un conjunto de patologías caracterizadas por la alteración de los niveles sanguíneos de los lípidos, alcanzando valores que significan un riesgo para la salud de los seres humanos (Salud, 2018).

Las dislipidemias se encuentran entre las afecciones crónicas más comúnmente detectadas y tratadas. Se caracterizan clásicamente por niveles séricos anormales de colesterol, triglicéridos o ambos(Ascaso & Carmena, 2015).

La consecuencia clínica asociada con más frecuencia a la dislipidemia es el aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ASCVD), que se asocia con niveles elevados de colesterol total y lipoproteínas de baja densidad (LDL), triglicéridos (TG) y lipoproteínas a (LPa), así como una disminución de lipoproteínas de alta densidad (HDL) (Ascaso & Carmena, 2015). Según su etiología, las dislipidemias se pueden clasificar en: (a) primarias, las cuales se producen por mutaciones en genes que participan en la síntesis o el metabolismo de las lipoproteínas (Brites, 2012), observándose concentraciones más altas de colesterol y triglicéridos, en comparación a los valores de referencia. (Kopin & Lowenstein, 2017); (b) Adquiridas, aquellas que se deben a factores

ambientales, malos hábitos dietéticos incorporados por el paciente (Brites, 2012), obesidad, diabetes o un mal estilo de vida; y (c) secundarias, producidas por la presencia de otra enfermedad de base como el síndrome renal crónico, hipotiroidismo, cirrosis biliar primaria, etc. Y que tiene como consecuencia, la elevación de los niveles lipídicos en sangre (Brites, 2012). Todos los tipos de dislipidemias, aumentan el riesgo de sufrir una enfermedad cardiovascular aterosclerótica (Kopin & Lowenstein, 2017).

1.4 Aterosclerosis

La enfermedad cardiovascular aterosclerótica o aterosclerosis, es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el mundo occidental (F. Salgado Ordoñez et al., 2017). La OMS estima que la dislipidemia se asocia a más del 50% los casos de enfermedad cardíaca a nivel mundial, y es la causante de más de 4 millones de muertes por año (Gómez, 2012).

La aterosclerosis es una enfermedad arterial que se caracteriza por la acumulación de lipoproteínas, las cuales transportan apolipoproteína B y colesterol, en el espacio subendotelial de las arterias de mediano y grueso calibre. Este depósito provoca la aparición de fenómenos inflamatorios y proliferativos que se desarrollan posteriormente (Ascaso & Carmena, 2015). La

relación causal de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) con la aterosclerosis está contundentemente demostrada y su acumulación en el espacio subendotelial es uno de los primeros pasos en el desarrollo de las lesiones ateromatosas (Ascaso & Carmena, 2015). Por consiguiente, la aterosclerosis es una enfermedad “dependiente de colesterol”, iniciada por el depósito de colesterol en la íntima arterial (Ascaso & Carmena, 2015) **(Figura 1)**.

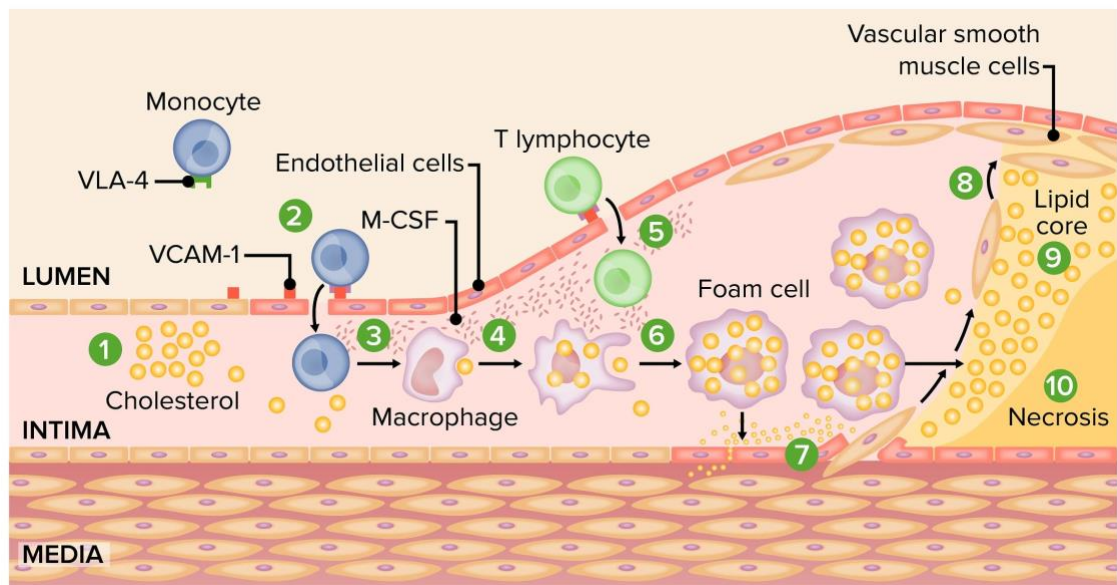


Figura 1: Patogénesis del proceso aterosclerótico

Formación de la placa ateromatosa, a través de la migración y diferenciación de monocitos en macrófagos, debido a la activación de células endoteliales por LDL oxidadas VCAM1: proteína de adhesión celular vascular 1 y M-CSF: factor estimulante de colonias de macrófagos

(Lectura, 2022)

La importancia de la aterosclerosis y su secuela, la enfermedad cardiovascular, se debe fundamentalmente a su alta prevalencia en la población. Según datos de la OMS, la aterosclerosis continua siendo la principal causa de muerte e incapacidad prematura en las sociedades desarrolladas (Ascaso & Carmena, 2015).

Esta enfermedad, caracterizada por la acumulación en exceso de colesterol en sangre puede ser causada por un origen genético, ósea una dislipidemia primaria. Es así, que en 1938, el físico noruego, Carl Müller, describió a familias en las que los elevados niveles de colesterol en plasma eran transmitidos como un rasgo autosómico dominante (Müller, 1938). La enfermedad fue nombrada Hipercolesterolemia Familiar (HF), y pronto se reconoció que los niveles elevados de colesterol se asociaban con un aumento de hasta 20 veces en la incidencia de sufrir un evento cardiovascular a mediana edad (Goldstein & Brown, 2015).

1.5 Hipercolesterolemia Familiar

La Hipercolesterolemia Familiar (HF) es un trastorno genético muy frecuente que se manifiesta desde el nacimiento, se caracteriza por un aumento en los niveles plasmáticos de colesterol LDL (c-LDL) y se asocia con enfermedad cardiovascular prematura (Mata et al., 2015). Los individuos afectados con esta

enfermedad alcanzan un riesgo promedio 3-13 veces mayor de sufrir aterosclerosis respecto de la población general y, su esperanza de vida, puede verse acortada en 20 a 30 años en comparación con individuos no afectados, debido a que presentan una exposición a niveles elevados de c-LDL desde el nacimiento, la cual acelera la enfermedad aterosclerótica de 1 a 4 décadas (Gutiérrez-Cortizo et al., 2021).

Con una prevalencia de 1/250 individuos en población general (Benito-Vicente et al., 2018), la HF es principalmente un trastorno monogénico autosómico dominante con un patrón de herencia mendeliana (Mata et al., 2015). Las mutaciones más frecuentes ocurren principalmente en el gen que codifica para la proteína receptora de LDL (R-LDL) (más del 90% de los casos), el gen APOB (5% de los casos) y en el gen PCSK9 (1%) (Benito-Vicente et al., 2018).

La HF puede manifestarse genotípicamente de forma homocigota (HFHo) cuando el individuo hereda ambos alelos con una mutación en alguno de los genes asociados a HF, lo que se traduce en niveles de colesterol total entre los 460-1.160 mg/dL, presentar una ECV a muy temprana edad y, de no ser tratados, los pacientes pueden fallecer antes de los 20 años (Mata et al., 2015; Nordestgaard et al., 2013).

En la manifestación heterocigota (HFHe), que sólo comprende un alelo mutado, se presentan niveles de colesterol total entre 310-580 mg/dL y, los individuos portadores de esta condición genética, pueden desarrollar un ECV prematura (antes de los 55 años en hombres o antes de los 60 años en mujeres). La prevalencia de la HFHo se ha estimado en 1 caso por 200.000-300.000 individuos y la HFHe en 1 caso por 200-250 individuos en población general, prevalencia que aumenta considerablemente en sujetos con ECV precoz (Nordestgaard et al., 2013).

La comunidad Iberoamericana posee una población estimada de 640 millones de habitantes en la cual se ha estimado que hay entre 600 a 1800 casos de HFHo (Alves et al., 2020) y entre 1.2 a 2 millones de individuos con HFHe (Santos et al., 2017), siendo la mayoría de ellos, no diagnosticados, ni tratados.

Aunque no se han realizado estudio epidemiológicos para evaluar la prevalencia de HF en Chile, se han identificado casos de esta enfermedad en la población chilena a través de informes centrados en diferentes poblaciones de América Latina (Ibarretxe et al., 2018; LI, 2007; Santos et al., 2017). Según estos informes, se estima que aproximadamente 1 de cada 220 individuos en Chile podrían padecer HF, lo que equivale alrededor de 85.000 personas que aún no han sido diagnosticadas y podrían estar en riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular temprana. Lo cual, llevado a costos financiados por el sistema

público de salud, de aproximadamente unos 70.000 millones de pesos (FONASA, 2023) el cual no incluye los gastos adicionales asociados con el tratamiento posterior y las discapacidades que resultan de esta afección.

Si bien, la Hipercolesterolemia Familiar es una condición genética, es una patología tratable. La identificación y diagnóstico a muy temprana edad, así como también, estilos de vida saludables, ejercicios y tratamiento farmacológico, mejora significativamente el pronóstico de los individuos con HF, disminuyendo el riesgo de generar aterosclerosis prematura (Merchán, 2016).

Por lo tanto, la implementación de un modelo de pesquisa de Hipercolesterolemia Familiar permitiría identificar a portadores de esta patología, indicar un tratamiento oportuno y disminuir la morbi-mortalidad de una ECV precoz de estos pacientes .

1.6 Diagnóstico Clínico de HF

Actualmente, el diagnóstico clínico de HF se realiza utilizando un set de criterios que estiman una probabilidad de padecer esta patología. Estos criterios se basan en una serie de parámetros, tales como, historia familiar, antecedentes personales, examen físico, análisis de laboratorio y, si es posible, análisis

genético, los cuales generan un sistema de puntuación que categoriza a los pacientes para saber quienes poseen una mayor probabilidad de cursar con HF.

Los 3 criterios más utilizados alrededor del mundo son:

- Medped: (U.S. Make Early Diagnosis Prevent Early Death), es una colaboración internacional. En ella los colaboradores se han organizado para compartir enfoques exitosos y combinar esfuerzos para encontrar y ayudar personas con HF. Una característica importante del enfoque MED-PED es la concentración en las familias de alto riesgo para la detección de casos (Williams, 1996).
- Simon Broome Británico: El Registro Británico Simon Broome es utilizado para clasificar a los pacientes con posible Hipercolesterolemia Familiar (HF) en dos categorías: definitiva o posible. Para el diagnóstico definitivo, se requiere que el paciente presente niveles elevados de colesterol LDL (c-LDL) mayores a 190 mg/dL y la presencia de xantomas tendinosos. Por otro lado, el diagnóstico de posible HF se establece cuando el paciente presenta niveles elevados de colesterol y tiene antecedentes familiares de HF o enfermedad cardiovascular prematura (Humphries et al., 2018).
- Red de Clínicas de Lípidos Holandesas: (DLCN) es un sistema de puntuación que considera no sólo la concentración de colesterol en plasma, sino también, antecedentes familiares, personales, examen físico, análisis de laboratorio y análisis genético para dar un diagnóstico certero,

el cual clasifica según puntaje al individuo estudiado en: certeza (≥ 8 puntos), probable (6-7 puntos) o posible (3-5 puntos) (Mata et al., 2015). Cabe destacar que uno de los factores que otorga 8 puntos directos, ósea un diagnóstico de certeza, a un individuo con sospecha de HF, es tener la detección de una mutación funcional del gen que codifica para R-LDL, el gen APOB o el gen PCSK9 (**Figura 2**). Este criterio se considera el estándar mundial para categorizar a los sujetos de estudio de HF en adultos (Tada et al., 2021).

<i>Historia familiar</i>	
Familiar de primer grado con enfermedad coronaria prematura (hombres <55 años y mujeres < 60 años) y/o	1
Familiar de primer grado con niveles de cLDL > 210 mg/dl	
Familiar de primer grado con xantomas tendinosos y/o arco corneal < 45 años y/o	2
Familiar < 18 años con cLDL $\geq$ 150 mg/dl	
<i>Antecedentes personales</i>	
Paciente con enfermedad coronaria prematura (hombres < 55 años y mujeres < 60 años)	2
Paciente con enfermedad cerebrovascular o arterial periférica prematura (hombres < 55 años y mujeres < 60 años)	1
<i>Examen físico</i>	
Xantomas tendinosos	6
Arco corneal < 45 años	4
<i>Análisis de laboratorio</i>	
cLDL $\geq$ 330 mg/dl	8
cLDL 250-329 mg/dl	5
cLDL 190-249 mg/dl	3
cLDL 155-189 mg/dl	1
<i>Análisis genético</i>	
Mutación funcional en el gen del <i>LDL</i> , <i>APOB</i> o <i>PCSK9</i>	8
<i>Diagnóstico de HF:</i>	
Certeza: $\geq$ 8 puntos; probable: 6-7 puntos; posible: 3-5 puntos	
De: WHO publication No. WHO7HGN/FH/CONS/99.2 ¹³ .	

Figura 2: Criterio DLCN para el diagnóstico de Hipercolesterolemia Familiar (Mata et al., 2015).

1.7 Programas internacionales de pesquisa de Hipercolesterolemia Familiar

Los programas de pesquisa de HF son iniciativas diseñadas para detectar y diagnosticar la enfermedad en individuos que podrían ser afectados, pero aun no han sido diagnosticados. Estos programas se basan en la identificación de personas con antecedentes familiares de HF y la realización de pruebas de colesterol en sangre y genéticas para detectar la presencia de la mutación responsable de la enfermedad. En algunos casos, se realizan pruebas adicionales, como evaluaciones de la salud cardiaca y análisis de otros factores de riesgo cardiovascular (Mata et al., 2014).

Actualmente son 4 los métodos de pesquisa más utilizados para la búsqueda activa de casos de HF:

- **Búsqueda en Cascada Familiar:** La cascada familiar se realiza en base a casos índices (CI) diagnosticados genéticamente con el trastorno y sus familiares de primer y segundo grado, en la cual se busca identificar, a través de variables clínicas y genéticas, el diagnóstico de HF en sus familiares (Rubio-Marin et al., 2018). La HF cumple los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para el cribado sistemático de

una enfermedad y es recomendado por las guías del Instituto Nacional de Clínico en Inglaterra (NICE) (Hovingh et al., 2013).

- **Pesquisa Universal:** Un screening que se realiza a un gran grupo de pacientes, relacionado a un estudio particular de alguna patología, o control rutinario, sin dirigirse solamente a un grupo específico (Ishibashi et al., 1993).
- **Pesquisa Selectiva:** Búsqueda dirigida a un grupo de riesgo específico, el cual está relacionado con la hipercolesterolemia (Robledo et al., 2019). Los consensos de la American Academy of Pediatrics (AAP) de 1998 y 2011 y la Sociedad Argentina de Pediatría (SAP) de 2005 recomiendan como tamizaje selectivo la determinación de hipercolesterolemia en los niños con historia clínica familiar (HCF) positiva o desconocida de patología cardiovasculares prematuras en los padres y en los abuelos, o de hipercolesterolemia en los padres (Robledo et al., 2019).
- **Pesquisa por Oportunidad:** Búsqueda a un universo de pacientes pero en base a una serie de criterios específicos, que reduce la búsqueda a un grupo seleccionado con gran probabilidad de poseer la enfermedad, como se hizo en el Programa DETECTA HUELVA (Gutiérrez-Cortizo et al., 2021), en el cual combinaron la búsqueda activa de los casos índices (CI) a través del laboratorio de análisis clínicos centralizado, con una

valoración de los casos sospechosos a través de la historia clínica, para lograr un diagnóstico más amplio.

1.8 Programa DETECTA HUELVA

Este programa tenía como objetivo estudiar la viabilidad potencial del laboratorio de un hospital como herramienta para la detección oportunista de casos índices (CI), con el apoyo de la Unidad de Lípidos, para establecer el diagnóstico de HF (Gutiérrez-Cortizo et al., 2021).

Para ello, todos los pacientes con un perfil lipídico de cLDL>200 mg/dL fueron seleccionados, excluyendo a quienes presentaron alguno de los criterios de exclusión o datos clínicos sugerentes de una hipercolesterolemia secundaria. A todos los pacientes seleccionados se les realizó un perfil lipídico y bioquímico y se les aplicó el Criterio de la Red de Clínicas de Lípidos Holandesas, seleccionando todos aquellos con una puntuación ≥ 6 para el estudio genético.

De los 156 pacientes seleccionados, 83 (53,2%) resultaron ser positivos para HF (Gutiérrez-Cortizo et al., 2021). En el grupo de los pacientes con certeza de HF (≥ 8 pts) había 37 pacientes, de los cuales 33 participaron de un estudio genético, resultando positivos 24 (72,7%) de ellos. El grupo que corresponde a

los probables (6-7 ptos), constaba de 155 pacientes, de los cuales 103 participaron en un estudio genético, resultando 51 (49.5%) positivos. Finalmente en el caso de los pacientes posibles (3-5 ptos), 20 pacientes participaron de un estudio genético, resultando positivos 8 (40%) pacientes (Gutiérrez-Cortizo et al., 2021).

Estos resultados proponen que la búsqueda por oportunidad de los casos índices, a través de una alerta desde el laboratorio y tamizaje centralizado es una estrategia eficiente para implementar un tamizaje nacional para el diagnóstico de esta patología.

2. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

En Chile, se han reportado casos de Hipercolesterolemia Familiar, estimando que existen mas de 96.000 casos no diagnosticados. Además en nuestro país, no existe ningún método implementado de detección o pesquisa para todos aquellos posibles casos de HF.

3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Permitirá un protocolo de pesquisa por oportunidad implementada en el Laboratorio Clínico del Hospital las Higueras la identificación de posibles portadores de Hipercolesterolemia Familiar?.

4. HIPÓTESIS

Una pesquisa por oportunidad implementada en el servicio de salud público permite la selección de individuos posibles portadores de Hipercolesterolemia Familiar.

5. OBJETIVO GENERAL

Diseñar y aplicar un modelo piloto de pesquisa por oportunidad de búsqueda de casos de Hipercolesterolemia Familiar en el Laboratorio Clínico del Hospital Las Higueras del Servicio de Salud de Talcahuano.

6. OBJETIVOS ESPECÍFIVOS

- I. Diseñar un protocolo de pesquisa por oportunidad para la detección de Hipercolesterolemia Familiar.
- II. Aplicar el protocolo de pesquisa para posibles casos de Hipercolesterolemia Familiar.

- III. Seleccionar a los pacientes candidatos para estudio genético.

7. MATERIALES Y MÉTODOS.

7.1 Diseño de protocolo

Este estudio es de tipo observacional descriptivo de corte transversal. Consistió en un modelo de pesquisa por oportunidad de Hipercolesterolemia Familiar en base a trabajos publicados y validados por sociedades médicas como el Programa DETECTA HUELVA (Gutiérrez-Cortizo et al., 2021).

7.2 Población de Estudio

Los datos de perfil lipídico realizados en el Laboratorio Clínico del Hospital Las Higueras de Talcahuano, entre el 1 enero de 2019 y 31 de diciembre de 2021 y procedencias de solicitud de exámenes fueron obtenidos del Sistema Informático de Laboratorio (LIS) de Tecnigen a través de tablas Excel.

7.3 Toma de Muestra

Los 10 mayores puntajes DLCN fueron seleccionados como candidatos para estudio genético, previa firma del consentimiento y asentimiento informado (según corresponda), 20 mL de sangre venosa fue colectada en tubos con EDTA para posterior análisis genético, mediante secuenciación de nueva generación (NGS). La colección de muestra se realizó por una Técnico de Enfermería en la Unidad de Apoyo a la Investigación Biomédica del Hospital Las Higueras.

7.4 Purificación de ADN

A partir de 200 ul de muestra de capa leucocitos obtenida de sangre venosa total, se obtuvo el ADN mediante columnas de purificación comerciales del kit QIAmp[®] DNA Blood Mini, según las indicaciones del fabricante. La pureza del ADN se determinó mediante absorbancia 260/280 en el equipo SynergyTM HTX Multi-Mode Microplate Reader (BioTeck[®]).

7.5 Consideraciones éticas del estudio.

El estudio fue revisado y aprobado por el Comité Ético Científico del Servicio de Salud Talcahuano y se desarrolló respetando las normas y principios éticos de no maleficencia, beneficencia, autonomía y justicia, en concordancia con los principios de la declaración Helsinki (**Anexo 2**).

7.6 Análisis estadístico

Los datos obtenidos fueron analizados a través de un estudio descriptivo univariado de los datos extraídos del sistema Trackcare a través de tablas. Las variables categóricas (sexo, edad, procedencia, etc) fueron representadas a través de la frecuencia y porcentaje de cada una de sus categorías y las variables numéricas (valores del perfil lipídico) por estadígrafos de tendencia central y de dispersión (media, mediana, desviación estándar, percentiles). Para determinar la relación entre variables numéricas se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson (Spearman) y se aplicó el test chi-cuadrado (test exacto de Fisher) en el caso de variables categóricas. Un análisis descriptivo multivariado (análisis de componentes principales y análisis de conglomerados) se realizó con la finalidad de detectar relaciones entre las variables y agrupaciones entre los sujetos en

estudio. Para el análisis de datos, se utilizó la plataforma de software estadístico IBM® SPSS®.

8. RESULTADOS

Con el objetivo de construir un protocolo de pesquisa por oportunidad y así poder identificar posibles portadores de Hipercolesterolemia Familiar en el Servicio de Salud Talcahuano, 36.806 perfiles lipídicos fueron analizados entre 2019 y 2021 por la sección de Bioquímica del Laboratorio Clínico del Hospital Las Higueras. Todos los perfiles con niveles de c-LDL mayor o igual a 190 mg/dL y triglicéridos menores a 200 mg/dL, fueron seleccionados, reduciendo el número de datos a 1288 **(Figura 3)**.

Con el propósito de incluir en el estudio sólo a pacientes que pertenecieran al Servicio de Salud Talcahuano y residieran en una zona cercana al hospital, los perfiles lipídicos provenientes de una solicitud de examen ambulatoria fueron los seleccionados (N=703). Los perfiles lipídicos procedentes de un mismo paciente fueron eliminados, conservando los datos de su mayor concentración de c-LDL histórico, quedando un nuevo total de 586 individuos **(Figura 3)**.

Luego, los datos de los pacientes que referían a exitus (muerte) (n=19), neoplasia (n=13) y deterioro cognitivo severo (n=21) fueron establecidos como criterios de exclusión primarios y fueron eliminados (**Figura 3**). Posteriormente, 228 (39%) pacientes fueron descartados por presentar hipercolesterolemia secundaria: 53 por síndrome renal crónico (nivel promedio de velocidad de filtración glomerular (VGF) de $45,1 \pm 16,1$ mL/min/1,73m², y de creatinina de $1,6 \pm 1,0$ mg/dL), 58 por alteración tiroidea (niveles promedio de hormona tiroestimulante (TSH) de $13,9 \pm 20,1$ ug/dL, y valores de T4 Libre de $0,9 \pm 0,2$ ug/dL.), 58 por tratamiento antiretroviral (TARV) por infección del Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), 20 por cirrosis biliar primaria o colangitis (nivel promedio de fosfatasa alcalina de $286,5 \pm 352,7$ UI/L, y un nivel promedio de gamma-glutamyl transferasa (GGT) de $440,3 \pm 563,6$ U/L) , 3 por alcoholismo (según ficha clínica) y 3 por embarazo, quedando con un total de 358 pacientes como se puede apreciar en la **Figura 3 y 4**.

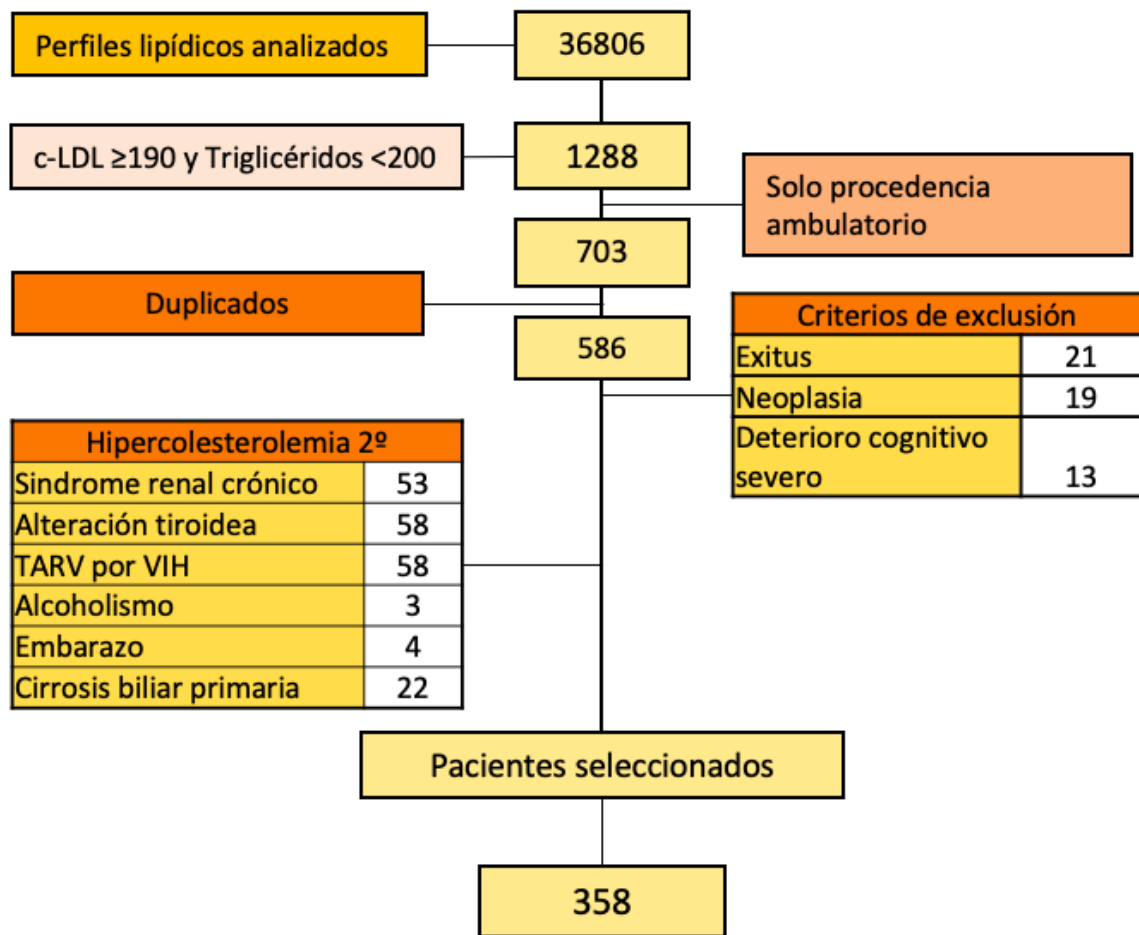
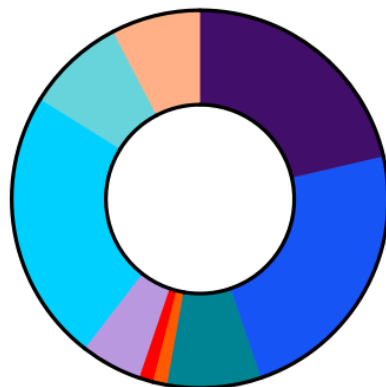


Figura 3: Diagrama con diseño del estudio.

Algoritmo de trabajo para pesquisar a posibles pacientes portadores de HF, el cual incluye criterios principales de exclusión basados en características incompatibles con el estudio, así como también, patologías que podrían presentarse en los pacientes y que podrían confundirse con un resultado positivo para HF.

Criterios de Exclusión

n=228



21.37%	SINDROME RENAL CRONICO
23.39%	ALTERACIÓN TIROIDEA
8.06%	CIRROSIS BILIAR PRIMARIA
1.21%	ALCOHOLISMO
1.21%	EMBARAZO
5.24%	DETERIORO COGNITIVO SEVERO
23.39%	TARV por VIH
8.47%	MUERTE
7.66%	NEOPLASIA

Figura 4: Distribución porcentual de los pacientes excluidos

Gráfico circular que muestra la distribución de los pacientes por procedencia con respecto al total de pacientes excluidos.

La población total seleccionada fue de 358 pacientes constituida por 96 hombres y 262 mujeres con una edad promedio de 52 ± 17 años. El perfil lipídico de esta población presentó niveles de colesterol total promedio de 279 ± 34 mg/dL, colesterol HDL de 54 ± 12 mg/dL, colesterol LDL de 214 ± 28 mg/dL y triglicéridos de 136 ± 35 mg/dL (Tabla I).

La población total de pacientes incluidos fue separada en pacientes pediátricos (≤ 21 años) y pacientes adultos, para poder analizar ambos grupos de manera individual. La población pediátrica está constituida por 25 pacientes, con una edad promedio de $13 \pm 4,7$ años, de estos 10 son niños y 15 niñas, cuya edad promedio por sexo es de $12 \pm 5,0$ y $14 \pm 4,6$, respectivamente. El perfil lipídico de esta población presentó niveles de colesterol total promedio de $274,4 \pm 31,6$ mg/dL, colesterol HDL de $50 \pm 12,6$ mg/dL, colesterol LDL de $218,8 \pm 32,2$ mg/dL y triglicéridos de $129,4 \pm 31,1$ mg/dL (Tabla I).

Con el objetivo de determinar en cual unidad de procedencia se registraban la mayor cantidad de pacientes sospechosos de HF, todos los pacientes seleccionados fueron seleccionados según su registro, observándose que 14/25 (56%) provenía de la unidad de Pediatría General, 7/25 (28%) de Endocrinología, 2/25 (8%) de poli medicina, 1/25 (4%) de gastroenterología y 1/25 (4%) de poli-diabetes (Figura 5A).

Tabla I: Valores promedio de los parámetros lipídicos de pacientes seleccionados en el estudio.

Promedio de los perfiles lipídicos de pacientes seleccionados en el estudio, tanto el grupo pediátrico como los adultos.

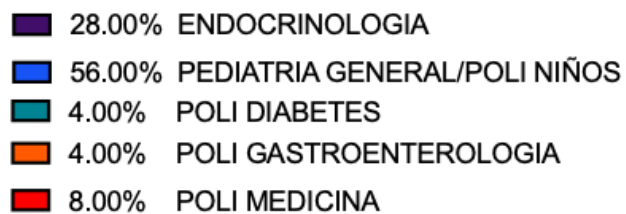
Seleccionados (n=358)	Edad	Media	D.E.	Mín	Máx	Q1	Q3
Colesterol HDL	Total	54,16	11,98	29	94	45	61
	Pediátricos	50,0	12,6	32	86	42	54
	Adultos	54,5	11,9	29	94	45	62
Colesterol LDL	Total	214	28,36	190	427	196	222
	Pediátricos	218,8	32,2	191	310	195	229
	Adultos	213,7	28,1	190	427	196	221
Colesterol Total	Total	279,3	33,5	211	492	258	294
	Pediátricos	274,4	31,6	229	342	252	301
	Adultos	279,7	33,7	211	492	258	293
Triglicéridos	Total	136,1	35,23	52	199	109	165,25
	Pediátricos	129,4	31,1	85	190	109	159
	Adultos	136,6	35,5	52	199	109	166

Con respecto a la población adulta seleccionada para este estudio, consta de 333 individuos, 86 hombres y 247 mujeres, con una edad promedio de $54 \pm 13,2$ años con valor de perfil lipídico promedio de: colesterol total de $279,7 \pm 33,7$ mg/dL, colesterol HDL de $54,5 \pm 11,9$ mg/dL, colesterol LDL $213,7 \pm 28,1$ mg/dL y triglicéridos de $136,6 \pm 35,5$ mg/dL (Tabla I). De forma similar a la población pediátrica, con el fin de conocer la unidad de procedencia de estos pacientes, se realizó la distribución porcentual de los pacientes adultos de cada procedencia (Figura 5B), observándose que 117/333 (35.03%) pacientes provenían de la unidad de Poli Reumatología, 48/333 (14.37%) de Endocrinología, 29/333 (8.71%) de Poli Cirugía, 25/333 (7.51%) de Poli Medicina, 24/333 (7.21%) de Poli

Diabetes, 13/333 (3.90%) de Poli Dermatología, 7/333 (2.10%) de Poli Cardiología y 71/333 (21.26%) provenientes de otras procedencias con menor densidad de pacientes.

A

**Procedencia Pediátricos
n=25**



B

**Procedencia Adultos
n=333**

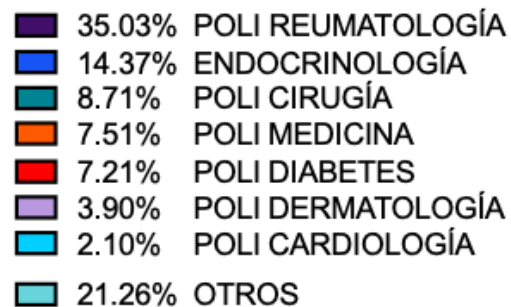


Figura 5: Distribución porcentual de los pacientes incluidos en el estudio según procedencia. (A) Distribución porcentual de los pacientes pediátricos.

(B) Distribución porcentual de los pacientes pediátricos.

Estatinas

En el grupo de pacientes pediátricos (N=25), 7/25 (28%) de estos recibieron la indicación por parte de médicos del hospital, de consumir estatinas, debido a sus elevados niveles de colesterol, de los cuales 2/10 (20%) corresponden a pacientes masculinos y 5/15(33,3%) pacientes femeninas.

En el caso de la población adulta 210/333 (63.06%) pacientes presentaron prescripción de uso de estatinas, de los cuales 42/86 (48.8%) corresponden a pacientes masculinos y 168/247 (68%) fueron del sexo femenino.

Procedencia de Pacientes

Con el objetivo de comparar los parámetros de colesterol total y LDL-C de las distintas procedencias del grupo de pacientes adultos , se observó que existe diferencias significativas en los niveles de colesterol total (260.64 ± 17.3 mg/dL ; $p=0,0031$) de POLI Medicina cuando esta se compara con el c-Total del resto de las procedencias del grupo de los adultos (Tabla II). Sin embargo, los niveles de

LDL-C no mostraron diferencias significativas ($p=0,2238$) al ser comparados entre procedencias.

Tabla II: Comparación de los parámetros lipídicos entre procedencias de pacientes adultos.

Se observan los valores promedio de colesterol total de los pacientes correspondiente al grupo adulto, comparados entre cada procedencia. Se utilizó la prueba Shapiro-Wilks para evaluar normalidad y el valor p se calculó utilizando el test Kruskal-Wallis para las variables que no poseen comportamiento normal. Se consideró significativo un valor $p < 0,05$ ($*=p \leq 0.05$).

Adultos	Procedencia	N	Medias	Medianas	Valor p
Col. TOTAL	ENDOCRINOLOGIA ^B	48	285,9 ± 37,5	278,0	0,0031*
	POLI CARDIOLOGIA ^{AB}	7	265 ± 17,6	261,0	
	POLI CIRUGIA ^B	29	276,21 ± 23,1	273,0	
	POLI DERMATOLOGIA ^{AB}	13	271,62 ± 29,3	263,0	
	POLI DIABETES ^{AB}	24	269,42 ± 23,0	260,5	
	POLI MEDICINA ^A	25	260,64 ± 17,3	261,0	
	POLI REUMATOLOGIA ^B	117	286,01 ± 41,1	278,0	

Con el objetivo de categorizar a los pacientes en base a su probabilidad de cursar con HF, los 358 pacientes seleccionados (0.97% del total inicial estudiado) que cursaron con hipercolesterolemia primaria, fueron puntuados utilizando los criterios de valores de colesterol LDL, historial familiar de ECV prematura e historial personal de ECV prematura, del Criterio de la Red de Clínicas de Lípidos Holandesas (DLCN).

El 97% (N=348) de estos pacientes obtuvo un puntaje DLCN entre 3-5 (HF posible), el 1% (5) obtuvo un puntaje entre 6-7 (HF probable), y el 1% (5) restante obtuvo un puntaje igual o mayor a 8 (HF cierta) (Tabla III).

Los pacientes pediátricos (n=25) incluidos en el estudio, puntuaron un 96% (24) con diagnóstico posible de HF, 4% (1) con probable y ninguno en certeza (Tabla 4). Los pacientes adultos (n=333) puntuaron en un 91% (324) con diagnóstico posible de HF, 1% (4) como probable y 2%(5) como cierto (Tabla III).

Con el objetivo de conocer la unidad de procedencia de los pacientes, y como se distribuyen los puntajes DLCN en cada una de ellas, se analizó la distribución de los puntajes por procedencia. Se observó que Poli Reumatología 113/117 (95.58%) y Endocrinología 44/48 (91.67%) las dos procedencias con mayor número de pacientes, concentraron puntaje equivalente a diagnóstico de posible (3-5) HF (Tabla IV).

Tabla III: Resultados del criterio DLCN en los pacientes seleccionados.

Comparativa de puntajes para ambos grupos de pacientes, categorizando por rango de puntaje.

Puntaje DLCN	Posible (3-5)	Probable(6-7)	Cierto(≥ 8)
Pediátricos (n=25)	24	1	0
Adultos(n=333)	324	4	5
Total(n=358)	348	5	5

Tabla IV: Resultados del criterio DLCN por procedencia de los pacientes adultos.

Puntajes del criterio para cada procedencia, categorizado por rango de puntaje.

Procedencia Adultos	Posible(3-5)	Probable(6-7)	Cierto(≥ 8)	Total
POLI CARDIOLOGIA	7	0	0	7
POLI DERMATOLOGIA	13	0	0	13
POLI DIABETES	24	0	0	24
POLI MEDICINA	25	0	0	25
POLI CIRUGIA	29	0	0	29
ENDOCRINOLOGIA	44	2	2	48
OTROS	69	1	0	70
POLI REUMATOLOGIA	113	1	3	117
Total	324	4	5	333

Estudio genético

Se seleccionaron 10 pacientes para un estudio genético, y una característica común entre ellos es que todos presentaron los niveles más altos de colesterol total y c-LDL en todo el grupo de estudio, como se muestra en la Tabla V.

El grupo de pacientes seleccionados está compuesto por 4 pacientes masculinos y 6 femeninos (Tabla VI), con un promedio de Colesterol Total de $388,6 \pm 59,5$ mg/dL y c-LDL de $320,1 \pm 59,7$ mg/dL. Además, el grupo incluye solo un paciente pediátrico de 13 años, mientras que los pacientes adultos tienen una edad promedio de $55,2 \pm 12,8$ años.

Para seleccionar a los pacientes que participarían en el estudio, se utilizó el criterio DLCN, asignándoles una puntuación y eligiendo aquellos con puntajes más altos. En la Tabla 6, se presentan las características que llevaron a que estos pacientes obtuvieran puntajes elevados, información que fue adquirida de manera individual a través del sistema TrackCare, revisando cada historial clínico.

Se observó que la característica más común dentro de los antecedentes familiares fue el evento cardiovascular prematuro (ECP) en familiares de primer

grado, mientras que en los antecedentes personales la característica que se repitió con mayor frecuencia fue la enfermedad cerebrovascular prematura (Tabla VI).

Tabla V: Perfiles lipídicos de los pacientes seleccionados para estudio genético

Pacientes	Edad	Sexo	Colesterol Total	Colesterol LDL	Colesterol HDL	Triglicéridos
1	57	Masculino	423	363	40	143
2	49	Femenino	492	427	51	153
3	64	Femenino	455	395	66	108
4	52	Femenino	439	336	58	158
5	47	Masculino	353	269	61	136
6	13	Masculino	342	310	34	109
7	79	Femenino	347	272	41	185
8	49	Femenino	334	259	74	144
9	65	Femenino	319	256	51	127
10	35	Masculino	382	314	45	122

Tabla VI: Criterios DLCN de los pacientes seleccionados para el estudio genético.

Características clínicas relacionadas a los pacientes que fueron incluidos en el estudio, datos obtenido del sistema trackcare.

(F1ºLDL≥210: Familiar en 1º que cursa con niveles de c-LDL $\geq$ 210 mg/dL ;
F1ºECP: Familiar en 1º que ha sufrido un Evento Cardiovascular Prematuro)

Pacientes	Edad	Sexo	Historial Familiar	Antecedentes Personales	Criterio DLCN (pts)
1	57	Masculino	F 1º LDL $\geq$ 210	E. Coronaria Prematura	12
2	49	Femenino	-	E. Cerebrovascular Prematura	9
3	64	Femenino	F1º ECP	-	9
4	52	Femenino	F1º ECP	-	9
5	47	Masculino	F1º ECP	E. Coronaria Prematura	8
6	13	Masculino	F1º ECP	-	6
7	79	Femenino	-	E. Cerebrovascular Prematura	6
8	49	Femenino	-	E. Cerebrovascular Prematura	6
9	65	Femenino	F1º ECP	-	6
10	35	Masculino	-	-	5

9. DISCUSIÓN

En este estudio se analizaron alrededor de 36 mil perfiles, y un 39% de ellos fueron excluidos debido a que cumplían con criterios de hipercolesterolemia secundaria, como la causada por alteraciones tiroideas o por TARV en pacientes con infección de VIH , las cuales fueron los criterios más comunes de exclusión, con un total de 58 pacientes excluidos por cada uno.

9.1 Tratamiento antiretroviral e hipercolesterolemia

Aunque la hipercolesterolemia causada por TARV no fue inicialmente considerada como criterio de exclusión en el estudio de Huelva (Gutiérrez-Cortizo et al., 2021), observamos en nuestros datos una tendencia de que los pacientes que recibían este tratamiento presentaban niveles elevados de colesterol, lo que nos llevó a considerarla como un criterio de exclusión válido. La literatura científica también ha señalado que la hipercolesterolemia es un efecto secundario común (Palacios Muñoz & Puerta Fernandez, 2009) de este tratamiento, lo que respalda nuestra decisión.

También (Pesantez Bravo, 2019) concluyó que de un total de 156 pacientes en tratamiento antiretroviral un 63,5% curso con niveles de c-LDL $\geq$ 100 mg/dL, y un 86,5% presentó algún tipo de dislipidemia.

9.2 Relación entre Artritis reumatoide e Hipercolesterolemia

La mayor población de pacientes adultos es POLI Reumatología, con 117/333 pacientes (35.03%), esto sugiere una relación entre las patologías reumatológicas y la hipercolesterolemia. La Artritis Reumatoide (AR) es una patología autoinmune caracterizada por causar inflamación y destrucción articular (Mendoza-Vasquez, 2013). La inflamación desempeña un papel importante en la aterogénesis, debido a que la inflamación crónica afecta a los vasos sanguíneos (Mendoza-Vasquez, 2013). En este contexto, se ha descrito que un 49% de los pacientes con AR, cursan con una dislipidemia secundaria, con disminución de HDL, y colesterol total y LDL elevados (Mendoza-Vasquez, 2013). Esta alteración parece ser consecuencia de la liberación de citocinas como IL1, IL6, y del TNF- α que tiene un papel central en la fisiopatogenia de la AR, llevando a un estado proaterogénico con resistencia a la insulina, activación celular endotelial e hipercoagulación (Mendoza-Vasquez, 2013).

TNF- α está relacionado con la obesidad, y la actividad de la lipoproteinlipasa que estimula la lipólisis, y que conlleva a alteraciones lipídicas como la dislipidemia (Ramirez Alvarado & Sanchez Roitz, 2012).

Algunos de los tratamientos en AR como los antimaláricos : hidroxiclороquina han demostrado tener un efecto benéfico sobre el perfil lipídico. Sin embargo, el uso elevado de dosis de corticoesteroides acelera el desarrollo de aterosclerosis, por diferentes mecanismos, como la generación de intolerancia a la insulina, dislipidemias, desbalance entre los mecanismos de fibrinólisis, trombosis y elevación de la presión arterial (Mendoza-Vasquez, 2013).

En base a lo mencionado anteriormente, consideramos que la AR debería ser una patología a considerar como criterio de exclusión para un futuro estudio de pesquisa de Hipercolesterolemia Familiar.

9.3 Pacientes Pediátricos

La población de pacientes seleccionados, fue separada en pacientes pediátricos (≤ 21 años) y pacientes adultos, puesto que ambos poseen valores clínicos de referencia distintos, y mas importante aun, el Criterio de la Red de Clínicas Holandesas (DLCN) no está validado para pacientes pediátricos, aun cuando es universalmente utilizado por los investigadores que pesquisan la Hipercolesterolemia Familiar (Vila Benamonte, 2019). Así mismo, los pacientes pediátricos seleccionados en este estudio, fueron puntuados mediante el criterio

DLCN, para poder categorizarlos, y saber quienes poseen una mayor probabilidad de ser casos de HF.

El estudio de pacientes pediátricos con HF es crucial, dado que existe una mayor probabilidad de encontrar casos homocigotos en esta población. Los casos homocigotos no tratados pueden disminuir significativamente la esperanza de vida, puesto que desarrollan aterosclerosis sintomática antes de los 20 años de edad y generalmente fallecen antes de los 30 años (Ascaso et al., 2015). Es por esta razón que necesitan un diagnóstico temprano y preventivo.

Por otra parte, comparar los perfiles lipídicos de hombres y mujeres, dentro del grupo de pacientes pediátricos, no se observaron diferencias significativas entre ambos (ANEXO 1), esto es un comportamiento esperable, debido a que los factores protectores de varones y mujeres son similares en edades tempranas (Llapur Milián, 2017).

9.4 Pacientes adultos

En el caso de los pacientes adultos, al analizar los perfiles lipídicos de este grupo no se observaron diferencias significativas en colesterol total y c-LDL ($p=0.4204$; $p=0.2351$) al comparar el grupo adulto de hombres frente al de mujeres, lo cual no era esperado, puesto que las mujeres luego de alcanzar la menopausia,

cursan con elevaciones mas frecuentes en su niveles de colesterol que los varones (Arteaga, 2016). Ahora bien, puede que la gran densidad de pacientes femeninos por sobre los masculinos, haya generado que se pierda esta diferencia, o que se camufle en los valores estadísticos. Además, todos los pacientes seleccionados tiene un valor de c-LDL de corte ≥ 190 mg/dL.

9.5 Criterio DLCN

Abordando otro aspecto fundamental, de los 358 pacientes seleccionados dentro del estudio, el 97% de estos fue puntuado según el criterio DLCN como HF posibles (3-5 ptos.). En la evaluación se consideraron los mismo criterios que se presentaron inicialmente en las fichas clínicas, incluyendo antecedentes personales y familiares, así como, la exploración de características fenotípicas propias de HF por parte de los médicos, tales como, xantomas y arco corneal.

Estos datos se obtuvieron de las fichas clínicas almacenadas en la base de datos Trackcare. Sin embargo, este criterio europeo, proviene de un sistema de salud que trabaja con una centralización y automatización de datos, que les permite conocer la información de los pacientes y de sus familiares directos, lo que permite no solamente entregarle una puntuación mas completa a los pacientes del estudio, sino que también entrega la oportunidad de cribar en cascada a estos pacientes (Gutiérrez-Cortizo et al., 2021).

Para un proyecto piloto como este, que se basa en un modelo como el ya mencionado, y que tuvo la oportunidad de encontrarse por primera vez con el sistema de salud nacional, fue complejo llevarlo a cabo en un servicio de salud que, aún no ha terminado de alcanzar completamente el concepto de digitación, es decir, la conversión de registros manuales/en papel, datos o procesos, hacia un formato digital (Ethiopia, 2021), lo que provoca que estos resultados estén un poco alejados del estado real de estos pacientes, y su cercanía a padecer esta enfermedad.

9.6 Estudio Genético

Según se puede apreciar en la Tabla VI, los pacientes que se seleccionaron para el estudio genético presentan características que sugieren HF y, además, tienen un historial familiar marcado por eventos cardiovasculares prematuros. Esto no es sorprendente, ya que los familiares de casos índice de HF tienen una carga genética que los hace más susceptibles a sufrir ECV prematuros (Rubio-Marin et al., 2018). Este hallazgo refuerza la importancia de la pesquisa, el diagnóstico temprano y el seguimiento en cascada familiar para detectar la enfermedad.

10.CONCLUSIÓN Y PROYECCIONES

Este es el primer estudio en Chile que selecciona pacientes candidatos para estudio genético de HF, mediante una pesquisa oportunista en el Servicio de Salud Pública. Este hecho refleja la urgente necesidad de instaurar un método similar en nuestro sistema de salud, que permita un diagnóstico temprano de la HF y, en consecuencia, provea un tratamiento preventivo a los usuarios del servicio. Este programa, en un futuro, podría generar un impacto positivo en la calidad de vida de estos pacientes, incrementando su esperanza de vida y beneficiando a aquellos que padecen esta enfermedad pero aún no lo saben.

Dentro de los desafíos para futuras investigaciones, esta la necesidad de profundizar y considerar como criterios de exclusión a pacientes que estén recibiendo tratamiento antirretroviral (TARV) para la infección por VIH, así como a aquellos que presenten patologías reumatológicas, como la artritis reumatoide, y estén recibiendo tratamiento para ello. Dos características que normalmente no son consideradas en pesquisas de HF.

La importancia de alcanzar la digitalización en salud, se ve plasmada en una investigación como esta, y como este avance podría facilitar la pesquisa de un gran numero de patologías, si el servicio y sus profesionales tuvieran acceso a un sistema mas completo e interconectado que les permitiera compartir información, a través de las herramientas que la tecnología ofrece, siempre pensando en el aporte que esto trae a los usuarios del servicio de salud, en donde se piense en una medicina preventiva y no reactiva (Ethiopia, 2021).

11. GLOSARIO

AAP: American Academy of Pediatrics

ADN: Ácido desoxirribonucleico

ApoB: Apolipoproteína B, principal componente proteico del C-LDL

C-HDL: Colesterol compuesto por lipoproteínas de alta densidad, viene del inglés High Density Lipoprotein

CI: Caso índice

C-LDL: Colesterol compuesto de lipoproteínas de baja densidad, viene del inglés Low Density Lipoprotein

DLCN: Red de clínicas de lípidos holandesas

ECV: Enfermedad cardiovascular

FRV: Factor de Riesgo Vascular

HCF: Historia clínica familiar

HF: Hipercolesterolemia Familiar

HFHe: Hipercolesterolemia Familiar Heterocigota

HFHo: Hipercolesterolemia Familiar Homocigota

LIS: Sistema Informático de Laboratorio

LPa: Lipoproteína a

M-CSF: Factor estimulante de colonias de macrofagos

MedPed: Make early diagnosis Prevent early death

NGS: Secuenciación de nueva generación

NICE: Instituto Nacional Clínico de Inglaterra

OMS: Organización Mundial de la Salud

PCSK9: Proproteína convertidora subtilisina/kexina tipo 9, del inglés Proprotein Convertase Subtilisin Kexin 9

RCV: Riesgo cardiovascular

RLDL: Receptor de LDL

SCORE: *Systemic Coronary Risk Estimation*

SAP: Sociedad argentina de pediatría

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

TG: Triglicéridos

VLDL: Lipoproteínas de muy baja densidad, del inglés Very Low Density Lipoprotein

VCAM1: Proteína de adhesión celular vascular

VGF: Velocidad de filtración glomerular

12. BIBLIOGRAFÍA

- B-tuberoAlves, A. C., Alonso, R., Diaz-Diaz, J. L., Medeiros, A. M., Jannes, C. E., Merchan, A., Vasques-Cardenas, N. A., Cuevas, A., Chacra, A. P., Krieger, J. E., Arroyo, R., Arrieta, F., Schreier, L., Corral, P., Banares, V. G., Araujo, M. B., Bustos, P., Asenjo, S., Stoll, M., Dell'Oca, N., Reyes, M., Ressia, A., Campo, R., Magana-Torres, M. T., Metha, R., Aguilar-Salinas, C. A., Ceballos-Macias, J. J., Morales, A. J. R., Mata, P., Bourbon, M., & Santos, R. D. (2020, Oct). Phenotypical, Clinical, and Molecular Aspects of Adults and Children With Homozygous Familial Hypercholesterolemia in Iberoamerica. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 40(10), 2508-2515.
<https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.313722>
- Arteaga, E. (2016). Menopause and cardiovascular risk *Revista Medica De Chile*.
- Ascaso, J. F., & Carmena, R. (2015). Importancia de la dislipidemia en la enfermedad cardiovascular: un punto de vista. *Elsevier Masson SAS*.
- Ascaso, J. F., Mata, P., Arbona, C., Civeira, F., Valdivielso, P., & Masana, L. (2015, Mar-Apr). [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*, 27(2), 80-96.
<https://doi.org/10.1016/j.arteri.2015.01.002> (Hipercolesterolemia familiar homocigota: adaptacion a Espana del documento de posicion del grupo de consenso sobre hipercolesterolemia familiar de la Sociedad Europea de Arteriosclerosis. Documento de Consenso de la Sociedad Espanola de Arteriosclerosis (SEA) y la Fundacion Hipercolesterolemia Familiar (FHF).)
- Benito-Vicente, A., Uribe, K. B., Jebari, S., Galicia-Garcia, U., Ostolaza, H., & Martin, C. (2018, Jun 5). Validation of LDLr Activity as a Tool to Improve Genetic Diagnosis of Familial Hypercholesterolemia: A Retrospective on Functional Characterization of LDLr Variants. *Int J Mol Sci*, 19(6).
<https://doi.org/10.3390/ijms19061676>

Brites, F. D. (2012). *Fisiopatología y diagnóstico bioquímico de las dislipidemias 6º*
Curso de Capacitación de Posgrado a Distancia Síndrome Metabólico y Riesgo
Vascular, FEPREVA.

Dawber, T. R., Meadors, G. F., & Moore, F. E., Jr. (1951, Mar). Epidemiological
approaches to heart disease: the Framingham Study. *Am J Public Health Nations*
Health, 41(3), 279-281. <https://doi.org/10.2105/ajph.41.3.279>

[Record #124 is using a reference type undefined in this output style.]

F. Salgado Ordoñez, Cánovas, J. S., & Yepes, R. P. (2017). Riesgo Cardiovascular
Actualización (Unidad de Gestión Clínica de Medicina Interna.
Hospital Regional Universitario de Málaga.
Málaga, España.)

FONASA. (2023). *Tratamiento quirúrgico de lesiones crónicas de valvulas mitral y*
tricúspide. <https://www.fonasa.cl/sites/fonasa/tratamiento-valvulas>

Goldstein, J. L., & Brown, M. S. (2015, Mar 26). A century of cholesterol and coronaries:
from plaques to genes to statins. *Cell*, 161(1), 161-172.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.01.036>

Gómez, J. E. (2012). Morbimortalidad Cardiovascular en el Mundo. *Revista Colombiana*
de Cardiología.

Gutiérrez-Cortizo, E. N., Romero-Jiménez, M. J., Mansilla Rodríguez, M. E., Díaz Santos,
M. A., Caballero Granado, F. J., Sánchez Ruíz-Granados, E., Sánchez Ramos, J. L.,
Mata, P., & (2021). Detection of Familial Hypercholesterolemia through
centralized analytical data. HF HUELVA DETECTA Program. *Sociedad Española de*
Endocrinología y Nutrición.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.endinu.2020.09.011>

Hovingh, G. K., Davidson, M. H., Kastelein, J. J., & O'Connor, A. M. (2013, Apr).
Diagnosis and treatment of familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J*, 34(13),
962-971. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs015>

Humphries, S. E., Cooper, J. A., Seed, M., Capps, N., Durrington, P. N., Jones, B.,
McDowell, I. F. W., Soran, H., Neil, H. A. W., & Simon Broome Familial
Hyperlipidaemia Register, G. (2018, Jul). Coronary heart disease mortality in
treated familial hypercholesterolaemia: Update of the UK Simon Broome FH

- register. *Atherosclerosis*, 274, 41-46.
<https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.04.040>
- Ibarretxe, D., Rodriguez-Borjabad, C., Feliu, A., Bilbao, J. A., Masana, L., & Plana, N. (2018, Nov). Detecting familial hypercholesterolemia earlier in life by actively searching for affected children: The DECOPIN project. *Atherosclerosis*, 278, 210-216. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.09.039>
- Ishibashi, S., Brown, M. S., Goldstein, J. L., Gerard, R. D., Hammer, R. E., & Herz, J. (1993, Aug). Hypercholesterolemia in low density lipoprotein receptor knockout mice and its reversal by adenovirus-mediated gene delivery. *J Clin Invest*, 92(2), 883-893. <https://doi.org/10.1172/JCI116663>
- Kopin, L., & Lowenstein, C. (2017, Dec 5). Dyslipidemia. *Ann Intern Med*, 167(11), ITC81-ITC96. <https://doi.org/10.7326/AITC201712050>
- Lecturio. (2022). *Atherosclerosis*.
- Li, A. (2007). Hipercolesterolemia familiar heterocitgota: diagnóstico molecular y terapia combinada. *Revista Medica De Chile Caso Clínico*
- Llapur Milián, R. (2017). Atherosclerotic cardiovascular disease going from childhood to adulthood
- Mata, P., Alonso, R., & Perez-Jimenez, F. (2014, Sep). Screening for familial hypercholesterolemia: a model for preventive medicine. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 67(9), 685-688. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2014.01.015>
- Mata, P., Alonso, R., Ruiz, A., Gonzalez-Juanatey, J. R., Badimon, L., Diaz-Diaz, J. L., Munoz, M. T., Muniz, O., Galve, E., Irigoyen, L., Fuentes-Jimenez, F., Dalmau, J., & Perez-Jimenez, F. (2015, Jan-Feb). [Diagnosis and treatment of familial hypercholesterolemia in Spain: Consensus document]. *Semergen*, 41(1), 24-33. <https://doi.org/10.1016/j.semerg.2014.05.001> (Diagnostico y tratamiento de la hipercolesterolemia familiar en Espana: documento de consenso.)
- Mendoza-Vasquez, G. (2013). Artritis reumatoide y dislipidemias. *El Residente*.
- Merchán, A. (2016). Hipercolesterolemia Familiar: artículo de revisión *Revista Colombiana de Cardiología*.
- Morales Pérez, C. (2017). Predictive Value of Cardiovascular Global Risk Calculation.

Müller, C. (1938). Xanthomata, hypercholesterolemia, angina pectoris. *Acta Med. Scand.* 89.

Nordestgaard, B. G., Chapman, M. J., Humphries, S. E., Ginsberg, H. N., Masana, L., Descamps, O. S., Wiklund, O., Hegele, R. A., Raal, F. J., Defesche, J. C., Wiegman, A., Santos, R. D., Watts, G. F., Parhofer, K. G., Hovingh, G. K., Kovanen, P. T., Boileau, C., Aversa, M., Boren, J., Bruckert, E., Catapano, A. L., Kuivenhoven, J. A., Pajukanta, P., Ray, K., Stalenhoef, A. F., Stroes, E., Taskinen, M. R., Tybjaerg-Hansen, A., & European Atherosclerosis Society Consensus, P. (2013, Dec). 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*, 34(45), 3478-3490a. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz273>

Palacios Muñoz, R., & Puerta Fernandez, S. (2009). EFFICACY AND SAFETY OF ADDING EZETIMIBE TO LOW-DOSE ATORVASTATIN FOR HIGHLY ACTIVE ANTIRETROVIRAL THERAPY- RELATED HYPERCHOLESTEROLAEMIA.

Pesantez Bravo, C. (2019). *Prevalencia de dislipidemia al tratamiento antiretroviral en pacientes infectados con VIH/SIDA, en el hospital José Carrasco Arteaga* [Universidad Catolica de Cuenca]. Cuenca, Ecuador.

Ramirez Alvarado, M. M., & Sanchez Roitz, C. (2012, Nov-Dec). [Tumor necrosis factor-alpha, insulin resistance, the lipoprotein metabolism and obesity in humans]. *Nutr Hosp*, 27(6), 1751-1757. <https://doi.org/10.3305/nh.2012.27.6.6004> (El factor de necrosis tumoral-alpha, la resistencia a la insulina, el metabolismo de lipoproteinas y la obesidad en humanos.)

Robledo, J. A., Siccardi, L. J., Gallindo, L. M., Bangdiwala, S. I., & Colaboradores. (2019, Feb 1). Parental hypercholesterolemia and family medical history as predictors of hypercholesterolemia in their children. *Arch Argent Pediatr*, 117(1), 41-47. <https://doi.org/10.5546/aap.2019.eng.41> (Hipercolesterolemia en los padres e historia clinica familiar como predictores de hipercolesterolemia en los hijos.)

Rubio-Marin, P., Michan-Dona, A., Maraver-Delgado, J., Arroyo-Olivares, R., Barrado Varea, R., Perez de Isla, L., & Mata, P. (2018, May). Cascade screening program for familial hypercholesterolemia. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*, 65(5), 280-286. <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2017.12.009> (Programa de cribado en cascada para la deteccion de la hipercolesterolemia familiar.)

Salud, M. d. (2018). Orientación Técnica Dislipidemias.

Sans, S., Fitzgerald, A. P., Royo, D., Conroy, R., & Graham, I. (2007, May). [Calibrating the SCORE cardiovascular risk chart for use in Spain]. *Rev Esp Cardiol*, 60(5), 476-485. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17535758> (Calibracion de la tabla SCORE de riesgo cardiovascular para Espana.)

Santos, R. D., Bourbon, M., Alonso, R., Cuevas, A., Vasques-Cardenas, N. A., Pereira, A. C., Merchan, A., Alves, A. C., Medeiros, A. M., Jannes, C. E., Krieger, J. E., Schreier, L., Perez de Isla, L., Magana-Torres, M. T., Stoll, M., Mata, N., Dell Oca, N., Corral, P., Asenjo, S., Banares, V. G., Reyes, X., Mata, P., & Ibero-American Familial Hypercholesterolemia, N. (2017, Jan - Feb). Clinical and molecular aspects of familial hypercholesterolemia in Ibero-American countries. *J Clin Lipidol*, 11(1), 160-166. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2016.11.004>

Tada, H., Okada, H., Nomura, A., Usui, S., Sakata, K., Nohara, A., Yamagishi, M., Takamura, M., & Kawashiri, M. A. (2021, May 25). Clinical Diagnostic Criteria of Familial Hypercholesterolemia - A Comparison of the Japan Atherosclerosis Society and Dutch Lipid Clinic Network Criteria. *Circ J*, 85(6), 891-897. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-20-0901>

Teo, K. K., & Rafiq, T. (2021, May). Cardiovascular Risk Factors and Prevention: A Perspective From Developing Countries. *Can J Cardiol*, 37(5), 733-743. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2021.02.009>

Vila Benamonte, A. (2019). *Estimación de la prevalencia de la Hipercolesterolemia Familiar y de las características clínicas asociadas en Cataluña* Universitat de Girona]. Cataluña, España.

Williams, R. R. (1996). *MED-PED: An Integrated Genetic Strategy for Preventing Early Deaths*.

13. ANEXOS

13.1 Anexo 1:

Tabla 7: Comparación de los parámetros lipídicos de pacientes pediátricos por sexo.

Análisis estadístico de significancia de los parámetros lipídicos de hombres y mujeres del grupo de pacientes pediátricos seleccionados en el estudio. Se utilizó la prueba Shapiro-Wilks para evaluar normalidad y el valor p se calculó utilizando el test U de Mann-Whitney (MW) para las variables que no poseen comportamiento normal.

Se consideró significativo un valor $p < 0.05$

Pediátricos (n=25)	Sexo	n	Media	D.E.	Mín	Máx	Mediana	Q1	Q3	Estadígrafo	valor p
^T Col. HDL	Masculino	10	47,7	11,3	34	72	47	39	53	-0,73	0,4753
	Femenino	15	51,5	13,6	32	86	49	43	56		
^{MW} Col. LDL	Masculino	10	227,4	35,4	191	310	221	202	241	153	0,2001
	Femenino	15	213,0	29,8	191	285	201	193	225		
^T Col. TOTAL	Masculino	10	284,4	32,7	241	342	285,5	252	303	1,30	0,2052
	Femenino	15	267,8	30,2	229	332	260	247	274		
^T TRIGLICERIDOS	Masculino	10	126,5	29,7	90	180	119	109	143	-0,37	0,7120
	Femenino	15	131,3	32,9	85	190	121	100	159		

13.2 Anexo 2: Acta de Evaluación Proyecto de Investigación



ACTA N° 67 /

ACTA DE EVALUACION PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

25 AGO 2022

El Comité Ético Científico de Servicio de Salud Talcahuano, acreditado y cumpliendo con las Buenas Prácticas Clínicas, conformado por:

- Dra. Patricia Marcela Cortés Jofré, Epidemióloga Clínica, Químico Farmacéutico, Dirección Servicio de Salud Talcahuano, Presidenta Comité Ético Científico SST.
- D. Luis Mauricio Bravo Espinoza, Abogado, Dirección Servicio de Salud Talcahuano, Vicepresidente Comité Ético Científico SST.
- Dra. Natalia Marín Neira, Médico, Auditora Dirección Servicio de Salud Talcahuano.
- Dr. Vladimir Hermosilla Rubio, Médico Psiquiatra, Hospital Las Higueras.
- Dr. Reinaldo Neira Charlin, Médico Psiquiatra, Hospital Penco-Lirquén.
- Dr. Rodrigo Concha Navarrete, Médico, Atención Abierta, Hospital de Tomé.
- Dr. Jaime Quintana Vaccaro, Médico, Hospital Las Higueras.
- Dra. Liliana Lamperti Fernández, Bioquímico, Académico Depto. Bioquímica e Inmunología, Facultad de Farmacia, Universidad de Concepción.
- D. Adriana Ribeiro Alves, Abogada, Vicerrectoría de Investigación y Desarrollo, Universidad de Concepción.
- Dra. María Belén Ortega Senet, Trabajador Social, Académico Facultad de Comunicación, Historia y Cs Sociales Universidad Católica Santísima Concepción.
- D. Mariana Flores Mora, Voluntaria Dama de Rojo Hospital Las Higueras.
- D. Olivia Bahamondes Pedreros, Trabajadora Social, secretaria ejecutiva Comité Ético Científico SST.

En sesión ordinaria de fecha 19 de Agosto del 2022, el Comité Ético Científico de Servicio de Salud Talcahuano, habiéndose constituido el Quórum según Rex N° 1149 y Posterior Modificación Rex N°1602 ha analizado su carta recepcionada con fecha 26 de Julio de 2022, y su correo electrónico de fecha 17 de agosto 2022, en respuesta a las observaciones efectuadas en Acta N°53 del 07 de Junio de 2022 Este Comité Ético Científico del Servicio de Salud Talcahuano, declara que cumple con lo observado.

Por lo anteriormente señalado y por la mayoría absoluta de sus miembros se Aprueba por 364 días el trabajo de investigación, denominado: "Diseño y aplicación de un modelo piloto de pesquisa por oportunidad de hipercolesterolemia familiar en el Hospital Las Higueras" cuya investigadora Principal es BQ. Andrea Sánchez.

Se deja estipulado que ningún integrante se declaró en conflicto de interés en este estudio.

Además, el comité solicita que:

1. El investigador utilice el formulario de consentimiento informado con la fecha de aprobación, firma y timbre, en original del CEC, en los pacientes que serán enrolados en su institución.
2. Informar en forma frecuente de su estado de desarrollo, como también de cualquier publicación o presentación a congresos que de él se genere.



CEC Servicio Salud Talcahuano - Re- Acreditado por Res Ex N° 2379 del 07.08.2020 Seremi Salud BíoBío