



ORIGINAL

## Valor de los parámetros lipídicos y apoproteicos para la detección de hipercolesterolemia familiar en la infancia. Proyecto DECOPIN



Núria Plana<sup>a,\*</sup>, Cèlia Rodríguez-Borjabad<sup>a</sup>, Daiana Ibarretxe<sup>a</sup>, Raimon Ferré<sup>a</sup>,  
Albert Feliu<sup>b</sup>, Alejandra Caselles<sup>c</sup> y Luis Masana<sup>a</sup>,  
en representación del proyecto DECOPIN<sup>◇</sup>

<sup>a</sup> Unitat de Medicina Vasculard i Metabolisme, Hospital Universitari Sant Joan, Unitat d'Investigació en Lipids i Arteriosclerosi, Universitat Rovira i Virgili, Institut d'Investigació Sanitària Pere Virgili (IISPV), Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas (CIBERDEM), Reus, Tarragona, España

<sup>b</sup> Unitat d'Endocrinologia Pediàtrica, Hospital Universitari Sant Joan, Universitat Rovira i Virgili, IISPV, Reus, Tarragona, España

<sup>c</sup> Centre d'Atenció Primària Sant Pere, Reus, Tarragona, España

Recibido el 10 de noviembre de 2017; aceptado el 14 de diciembre de 2017  
Disponible en Internet el 27 de marzo de 2018

### PALABRAS CLAVE

Hipercolesterolemia familiar;  
Niños/as;  
Índice ApoB/ApoA1

### Resumen

**Introducción:** La hipercolesterolemia familiar (HF) infantil está infradiagnosticada y su diagnóstico no es fácil en la práctica clínica. El objetivo fue evaluar qué características clínicas, bioquímicas y de imagen vascular pueden ayudarnos a detectar a niños/as y adolescentes con hipercolesterolemia afectados de HF.

**Métodos:** Doscientos veintidós niños y adolescentes de entre 4 y 18 años fueron reclutados para participar en un proyecto de detección precoz de HF (proyecto DECOPIN). La HF se diagnosticó por criterios genéticos o clínicos. Se definió hipercolesterolemia poligénica (HP) cuando el c-LDL >135 mg/dl pero sin criterios clínicos ni genéticos de HF. Participantes con c-LDL < 135 mg/dl se incluyeron en el grupo control (GC). Se recogieron la historia familiar, los datos antropométricos y las variables clínicas. Se analizaron parámetros bioquímicos y lipídicos. Se determinó el grosor íntima-media carotídeo (GIMc) y los tendones de Aquiles por ecografía.

**Resultados:** Noventa y un niños fueron diagnosticados de HF y 23 de HP, y 108 como GC. El grupo HF presentó mayores concentraciones de CT, c-LDL, índice ApoB/ApoA1 e índice colesterol año. El c-HDL fue menor en grupo HF que en el GC. Si bien el c-LDL fue el parámetro más definitorio de HF, el índice ApoB/ApoA1 > 0,82 fue el que de forma aislada mostró mayor sensibilidad y especificad para predecir la presencia de mutación en el grupo de niños HF. El grosor de los tendones de Aquiles no mostró diferencias entre grupos. El GIMc fue mayor en los niños HF sin diferencias significativas.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [nplana@grupsagessa.cat](mailto:nplana@grupsagessa.cat) (N. Plana).

◇ Los nombres de los componentes del grupo DECOPIN están relacionados en el anexo 1.

**Conclusiones:** Los niveles de c-LDL son el marcador de HF. Un índice ApoB/ApoA1 > 0,82 puede ser una herramienta útil para decidir el estudio genético en niños con sospecha de HF.

© 2018 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## KEYWORDS

Familial hypercholesterolaemia;  
Children;  
Apo-B/Apo-A1 ratio

## Lipid and lipoprotein parameters for detection of familial hypercholesterolemia in childhood. The DECOPIN Project

### Abstract

**Background:** Familial hypercholesterolaemia (FH) in children is under-detected and is difficult to diagnose in clinical practice. The aim of this study was to evaluate clinical, biochemical and vascular imaging variables in order to detect children and adolescents with FH.

**Methods:** A total of 222 children aged 4-18 years old were recruited to participate in a project for the early detection of FH (The DECOPIN Project). They were distributed into 3 groups: FH, if genetic study or clinical criteria were positive (n=91); Polygenic hypercholesterolaemia (PH) if LDL-Cholesterol >135 mg/dL without FH criteria (n=23), and Control group (CG) if LDL-c <135 mg/dL (n=108). Data were collected from family history, anthropometric data, and clinical variables. The usual biochemical parameters, including a complete lipid profile were analysed. The carotid intima-media thickness (cIMT) and thickness of Achilles tendons were determined using ultrasound in all participants.

**Results:** A total of 91 children had a diagnosis of FH, 23 with PH, and 108 with CG. Children with FH had higher concentrations of total cholesterol, LDL-C, ApoB/ApoA1 ratio, and cholesterol-year score, than the other groups. HDL-C was lower in the FH group than in the CG. Thickness of the Achilles tendon and cIMT did not show any differences between groups, although a greater cIMT trend was observed in the FH group. ApoB/ApoA1 ratio >0.82 was the parameter with the highest sensitivity and specificity to predict the presence of mutation in children with FH.

**Conclusions:** Although LDL-C is the main biochemical parameter used to define FH, the ApoB/ApoA1 ratio (>0.82) may be a useful tool to identify children with FH and a positive mutation.

© 2018 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

La hipercolesterolemia familiar (HF) es el trastorno monogénico más común. Se puede presentar de 2 formas, la homocigota (HFHo) y la heterocigota (HFHe). La HFHo tiene una prevalencia de 1/160.000-300.000 según datos publicados en población europea<sup>1</sup>. En España, datos recientes estiman una prevalencia de 1/450.000<sup>2</sup>. En los últimos estudios en población europea se establece que la prevalencia de la HFHe oscila entre 1/200-250<sup>1</sup>. La prevalencia en población española con fenotipo de HFHe en menores de 18 años es de 1/217<sup>3</sup>. En un reciente metaanálisis en población infantil en menores de 19 años se observó una prevalencia de HFHe 1/279<sup>4</sup>.

La HF es un trastorno autosómico dominante, lo que significa que se puede transmitir con una probabilidad del 50% a la descendencia, pudiéndose detectar desde el nacimiento por la presencia de niveles elevados de colesterol total (CT). Los niños afectados de HF llegan a tener hasta 3 veces más elevadas las concentraciones plasmáticas de lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) que los niños no afectados<sup>5</sup>. Esta enfermedad está causada mayoritariamente por mutaciones en el gen que codifica el receptor del c-LDL (*LDL*). En menor

proporción, se han descrito defectos en el gen que codifica la apolipoproteína B (*APOB*) y en el gen que codifica proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 (*PCSK9*). Se expresan clínicamente de la misma forma y solo el estudio genético nos permitirá diferenciarlas. Sin embargo, en la actualidad, en el 5-30% de los casos con fenotipo de HF no se identifica el gen causal de esta patología<sup>6</sup>. Los adultos jóvenes (20 a 39 años) diagnosticados de HF tienen 100 veces más riesgo de presentar un episodio coronario prematuro que la población no afectada. La arteriosclerosis en la HF se inicia a edades tempranas de la vida<sup>7</sup>, por lo que la detección y su diagnóstico son prioritarios para poder iniciar, de la forma más precoz posible, las recomendaciones sobre hábitos de vida saludables y, en su caso, el tratamiento farmacológico. Ello va a contribuir de forma decisiva a la disminución de la enfermedad cardiovascular prematura (EVP), característica de esta población. A pesar de las múltiples evidencias de los beneficios de un diagnóstico precoz, la implementación de estrategias de detección sigue siendo un tema pendiente. Solo en Eslovenia se aplica el cribado universal en la población infantil<sup>8</sup>. Los consensos de expertos no siempre caminan en la misma línea. La edad ideal para el diagnóstico es entre los 8-10 años; sin embargo, en nuestro país no hay una

política de detección establecida. La realidad actual es que, en la mayoría de los casos, la detección se realiza por cribado en cascada directa o bien por detección oportunista<sup>9</sup>.

La sospecha diagnóstica en pacientes con edades inferiores a los 18 años se establece ante niveles de c-LDL > 130 mg/dl (percentil 90, en población española)<sup>10</sup>, junto con los antecedentes de hipercolesterolemia severa en un progenitor o bien antecedentes de ECVF en familiares de primer o segundo grado. Dado que no siempre es posible realizar el estudio genético, en la práctica clínica sería ideal disponer de biomarcadores que nos permitieran diferenciar la hipercolesterolemia de origen monogénico de la poligénica.

El objetivo del presente estudio fue evaluar qué características clínicas, bioquímicas y de imagen vascular pueden ayudarnos a diferenciar los niños/as y adolescentes con hipercolesterolemia poligénica (HP) de los afectados de HF.

## Sujetos y métodos

### Diseño del estudio

Estudio transversal del Programa para la Detección de la Hipercolesterolemia Familiar en Población Infantil (proyecto DECOPIN). Se ha incluido a un total de 222 niños/as y adolescentes con edades comprendidas entre los 4 y los 18 años. Se han aplicado 3 tipos de estrategia de detección: la oportunista, la cascada inversa y la cascada directa. Para implementar el cribado oportunista se organizó una campaña informativa para los pediatras, invitándolos a participar en el proyecto. Los criterios de detección fueron aplicados por la Atención Primaria pediátrica en niños/as y adolescentes de 4 a 14 años. Los niños con sospecha de HF fueron reevaluados por la Unidad de Endocrinología Pediátrica y, a su vez, remitidos a la Unitat de Medicina Vascular i Metabolisme (UVASMET) del Hospital Universitari Sant Joan (Reus, Tarragona) para realizar el diagnóstico genético. A los niños/as detectados de forma oportunista con sospecha de HF se les aplicó el estudio en cascada inversa si reunían los siguientes criterios: c-LDL > 135 mg/dL en al menos 2 determinaciones y antecedentes de ECVF en familiares de primer o segundo grado o hipercolesterolemia severa (CT > 300 mg/dl) en uno de los progenitores o progenitores desconocidos. Cuando un niño/a reunía los criterios de sospecha de HF se procedía al estudio de sus progenitores. A los padres se les aplicaron los criterios clínicos de la Red de Clínicas de Lípidos Holandesa (DLCN) para el diagnóstico de la HF y se realizó el estudio genético a los que tenían una puntuación superior o igual a 8. En caso de positividad, el estudio genético se realizaba al niño/a<sup>1</sup> y a sus hermanos, si los hubiera, independientemente de sus cifras de c-LDL.

La cascada directa se aplicó a los niños/as y adolescentes de 4-18 años, hijos de pacientes diagnosticados de HF en nuestra Unidad. Cuando el estudio genético fue positivo en el progenitor, también se realizó en los hijos. Si el resultado genético era negativo en el progenitor, no se realizaba en el niño/a.

El Comité de Ética del Hospital Universitari Sant Joan aprobó el estudio. Los padres o representantes legales dieron su consentimiento por escrito. También se solicitó el consentimiento para realizar el estudio genético en caso

necesario. El protocolo del estudio cumplió con la normativa ética de la Declaración de Helsinki de 1975.

### Pacientes

Doscientos veintidós niños/as y adolescentes, de edades comprendidas entre los 4 y los 18 años, se incluyeron en el proyecto DECOPIN entre marzo del 2013 y junio del 2017.

La población de estudio fue dividida en 3 grupos:

- Niños/as con HF: portadores de la mutación o niños con c-LDL > 135 mg/dl y progenitor con diagnóstico de HF por criterios DLCN con puntuación  $\geq 8$ , independientemente del resultado genético.
- Niños/as con HP: c-LDL > 135 mg/dl pero sin diagnóstico ni clínico ni genético de HF en los progenitores.
- Niños/as control (grupo control [GC]): niños con c-LDL < 135 mg/dl.

Se excluyó a aquellos niños/as con hipercolesterolemias secundarias: hipotiroidismo, enfermedades renales, enfermedades hepáticas o con otras enfermedades crónicas y los afectados de HFHo.

### Anamnesis y exploración física

Se realizó una historia clínica personal, incluyendo antecedentes familiares de ECVF y dislipidemia en familiares de primer y segundo grado. En la exploración física se recogieron los datos antropométricos. Para calcular el IMC se utilizó el  $IMC_{Score}$  (IMC en niños/as-IMC percentil 50 de las curvas de crecimiento de Orbegozo/DS percentil 50 de las curvas de crecimiento de Orbegozo<sup>11</sup>). Se evaluaron los hábitos alimentarios, así como la actividad física. Se buscaron de forma específica estigmas de dislipidemia en todos los niños/as. Se examinó a los 2 progenitores de los niños/as procedentes de la detección oportunista para detectar la presencia de arco corneal, xantomas tendinosos y xantelasmas.

### Análisis bioquímico y perfil lipídico

Ninguno de los niños/as evaluados había sido tratado con fármacos hipolipemiantes. Tras al menos 8 h de ayuno, se realizó una extracción de sangre a todos los participantes. Los parámetros bioquímicos y lipídicos y las lipoproteínas se determinaron mediante métodos enzimáticos, colorimétricos e inmunoturbidimétricos, que fueron adaptados a un autoanalizador Cobas Modular 700 (Roche®, Basel, Suiza).

El c-LDL fue calculado aplicando la fórmula de Friedewald. Se calculó el índice colesterol años (c-LDL  $\times$  años), así como el índice ApoB/ApoA1. Se descartó la presencia de proteinuria.

### Estudio genético

La presencia de mutaciones se estudió mediante el test genético Liponext que detecta de forma selectiva mutaciones en *LDLR*, *APOB*, *PCSK9* y grandes reordenamientos. Utiliza una herramienta de secuenciación genética (SEQPRO LIPO RS® [Progenika Pharma]).

## Estudio ecográfico

Se llevó a cabo en la UVASMET del Hospital Universitario Sant Joan. Se realizó con un ecógrafo «MyLab 60-X Vision Ultrasound» (Esaote, Génova, Italia). Se utilizó una sonda lineal de 7,5-10 MHz con un software semiautomático. Las imágenes fueron obtenidas por el mismo operador para reducir la variabilidad del observador<sup>12</sup>.

### a. Determinación del grosor íntima media carotídeo

El grosor íntima media carotídeo (GIMc) se determinó por un método semiautomático con imágenes en vivo y por radiofrecuencia. Se obtuvieron imágenes de la pared posterior de la arteria carótida común, a 1 cm proximal a la bifurcación carotídea. El GIMc final es el resultado de la media de ambos GIMc de las carótidas comunes.

### b. Determinación del grosor del tendón de Aquiles

Para la determinación de esta variable, los participantes en posición en decúbito prono y con los pies en un ángulo de flexión de 90°, con una sonda de alta resolución colocada en perpendicular al tendón a 2 cm de la zona proximal de inserción del calcáneo. Se realizaron 3 mediciones en la zona de

máximo grosor del tendón separadas de 0,5 cm entre ellas. El grosor del tendón de Aquiles de cada pie es el resultado de la media de las 3 mediciones. También se revisó la presencia de xantomas.

## Análisis estadístico

La descripción de las variables se presenta mediante los estadísticos estándar, incluyendo media y desviación estándar (DE) para las variables normales y mediana, y rango intercuartílico (RI) para las variables no normales. Las frecuencias se presentan en porcentaje. Se estudió la distribución normal de las variables continuas por el test de Kolmogorov-Smirnov. Para las variables categóricas y las comparaciones de frecuencias entre grupos se utilizó la prueba de la chi al cuadrado. Para comparar las variables continuas entre grupos y con distribución normal se analizó mediante el test de la *t* de Student o ANOVA con prueba post hoc *Bonferroni*, y para las no normales el test *U* de Mann-Whitney o el test *Kruskal-Wallis*. Para poder asociar las variables se realizaron correlaciones de *Pearson* o *Spearman* entre variables continuas de distribución normal o no normal, respectivamente. El análisis multivariante se

**Tabla 1** Datos de la población estudiada distribuida según diagnóstico

	HF (n = 91)	HP (n = 23)	GC (n = 108)	p
<i>Datos clínicos</i>				
Edad (años)	9,00 (6,00-12,00)	11,00 (8,00-12,00)	11,00 (8,00-13,00)	0,025 <sup>c</sup>
Varones (n [%])	49 (53,80)	11 (47,80)	60 (55,60)	NS
Peso (kg)	33,50 (23,20-49,50)	38,50 (29,00-51,00)	40,6 (27,35-51,55)	NS
Altura (cm)	137,90 ± 25,18	143,30 ± 16,44	144,53 ± 18,66	NS
IMC <sub>Score</sub>	0,18 ± 0,96	0,17 ± 1,22	0,00 ± 0,95	NS
Perímetro cintura (cm)	62,54 ± 12,40	66,31 ± 13,66	64,09 ± 12,06	NS
PAS (mmHg)	109,32 ± 12,76	108,85 ± 10,99	111,49 ± 11,23	NS
PAD (mmHg)	64,86 ± 9,40	64,96 ± 9,48	63,59 ± 8,58	NS
<i>Datos lipídicos y estudio genético</i>				
Colesterol total (mg/dl)	262,00 (230,00-302,00)	228,00 (217,00-234,00)	190,00 (168,5-204,5)	< 0,0001 <sup>b,c</sup>
c-HDL (mg/dl)	62,20 ± 15,32	64,30 ± 16,17	68,08 ± 18,43	0,047 <sup>c</sup>
c-LDL (mg/dl)	183,00 (150,00-302,00)	143,00 (139,00-148,00)	107,00 (90,50-123,00)	< 0,0001 <sup>b,c</sup>
Triglicéridos (mg/dl)	64,00 (50,00-87,00)	69,00 (56,00-124,00)	59,00 (46,50-74,00)	NS
ApoA1 (mg/dl)	148,58 ± 26,00	154,24 ± 20,62	158,33 ± 28,42	0,040 <sup>c</sup>
ApoB (mg/dl)	129,00 (115,00-154,00)	109,00 (105,00-118,00)	89,00 (74,00-96,00)	< 0,0001 <sup>b,c</sup>
Índice ApoB/ApoA1	0,95 (0,72-1,12)	0,70 (0,61-0,85)	0,54 (0,45-0,65)	0,041 <sup>a</sup> < 0,0001 <sup>b,c</sup>
Lp(a) (mg/dl)	15,83 (7,08-69,17)	12,09(7,50-39,42)	12,92 (5,00-40,42)	NS
Índice colesterol años	1.600 (1.160-2.312)	1.551 (1.256-1.776)	1.142 (784-1.390)	0,002 <sup>b</sup> < 0,0001 <sup>c</sup>
<i>Datos ecográficos</i>				
Tendón Aquiles (mm)	4,93 ± 0,69	5,25 ± 0,75	5,15 ± 0,75	NS
GIMc (µm)	423,86 ± 63,78	409,17 ± 67,94	413,13 ± 61,43	NS

Datos expresados como media ± DE para las variables que siguen una distribución normal, media (RI) para las variables que no siguen una distribución normal y n (%) para variables categóricas.

El test estadístico utilizado fue ANOVA (distribución normal), *Kruskal-Wallis* (distribución no normal) o *chi al cuadrado* (para datos categóricos).

Se consideró estadísticamente significativo un valor p<0,05.

ApoA1: apoproteína A1; ApoB: apoproteína B; c-HDL: colesterol HDL; c-LDL: colesterol LDL; GC: grupo control; GIMc: grosor íntima media carotídeo; HF: hipercolesterolemia familiar; HP: hipercolesterolemia poligénica; IMC<sub>Score</sub>: índice de masa corporal score; Lp(a): lipoproteína a; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

<sup>a</sup> HF vs. HP.

<sup>b</sup> HP vs. GC.

<sup>c</sup> HF vs. GC.

realizó con regresiones logísticas o lineales, dependiendo de si las variables eran dicotómicas o continuas. Se generaron curvas ROC (acrónimo de las siglas en inglés: *receiver operating characteristic curve*) y se calculó el área bajo la curva (AUC) para evaluar la capacidad de identificar a los niños/as HF con o sin mutación. La significación estadística se consideró con  $p < 0,05$ .

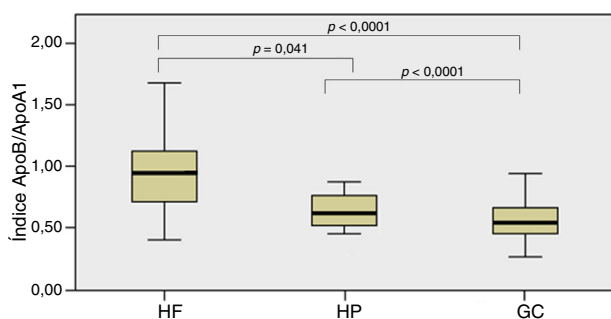
El análisis estadístico se ejecutó con el programa de tratamiento estadístico SPSS 22.0 para Windows (SPSS, IBM®, Chicago, IL).

## Resultados

A través del proyecto DECOPIN fueron incluidos un total de 222 niños/as y adolescentes, de los cuales 91 fueron diagnosticados de HF (53 mediante cascada directa y 38 por cascada inversa) y 23 de HP, y 108 como GC. En la [tabla 1](#) se describen las características basales de la población estudiada distribuida según diagnóstico. Las variables clínicas estudiadas no mostraron diferencias estadísticamente significativas, excepto en la edad entre el grupo HF y GC ( $p = 0,025$ ). En el perfil lipídico se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el GC respecto al grupo HF y HP con el CT, c-LDL, ApoB e índice colesterol-años ( $p < 0,0001$ ), que también mostró diferencias entre HF y HP ( $p = 0,002$ ). Se observó una menor concentración de c-HDL en el grupo HF con relación al GC ( $p = 0,047$ ). La medición del tendón de Aquiles y del GIMc no mostró diferencias estadísticamente significativas entre grupos. Aunque en el GIMc sí se observó una tendencia superior en el grupo HF respecto a los otros 2 grupos. En 66 niños/as con HF, el estudio genético fue positivo (92,5% con mutación en *RLDL*, 3,0% en *APOB* y 4,5% en *PCSK9*). El resto de los parámetros bioquímicos analizados en sangre y en orina no mostraron diferencias significativas entre grupos (datos no mostrados).

En la [figura 1](#) se muestra el índice ApoB/ApoA1 entre grupos que detectó diferencias estadísticamente significativas entre el grupo HF y HP ( $p = 0,041$ ) y entre estos 2 grupos con el GC ( $p < 0,0001$ ).

En la [tabla 2](#) se recogen los datos de 81 familias con HF, incluyendo antecedentes de ECV en familiares de primer y segundo grado, y los depósitos lipídicos en los progenitores afectados, así como su c-LDL medio basal y el porcentaje en los que se detectó la mutación.



**Figura 1** Índice ApoB/ApoA1 en la población estudiada según diagnóstico.

**Tabla 2** Enfermedad cardiovascular prematura en familiares de primer y segundo grado en niños/as HF del total de 81 familias y exploración física del progenitor afecto de HF

	Familias HF, n (%)
<b>Datos familiares</b>	
<i>Enfermedad cardiovascular prematura</i>	
Primer grado (%)	10 (11,40)
Segundo grado (%)	16 (18,20)
Arco corneal (%)	34 (40,00)
Xantomas (%)	34 (40,00)
c-LDL (mg/dl)	251,16 ± 64,92
Mutación (%)	75,70

Datos expresados como media ± DE para las variables que siguen una distribución normal y n (%) para variables categóricas.

Se analizaron correlaciones bivariadas entre c-LDL y el índice ApoB/ApoA1 con las variables antropométricas, perfil lipídico y estudio ecográfico en las poblaciones estudiadas ([tabla 3](#)).

Cabe destacar las correlaciones positivas estadísticamente significativas entre el índice ApoB/ApoA1 y el perfil lipídico completo, así como el GIMc ( $p < 0,0001$ ).

En la [figura 2](#) se puede observar la curva ROC de los 3 biomarcadores lipídicos que mejor nos permiten discriminar a la población infantil con HF con mutación positiva y negativa, siendo el mejor predictor el índice ApoB/ApoA1. En la [tabla 4](#) se puede observar el punto de corte con su sensibilidad y especificidad.

## Discusión

En el estudio de la hipercolesterolemia en la edad infantil, la determinación de CT es la herramienta más utilizada entre 1 y 9 años para detectar la HF<sup>13</sup>. En la práctica clínica real, ante todo niño/a o adolescente hipercolesterolémico, una vez descartadas las causas secundarias, debemos plantear el diagnóstico de HF. Sin embargo, dado que los criterios clínicos no pueden aplicarse en la edad infantil y el estudio genético no siempre es posible realizarlo, el diagnóstico de HF no es fácil. En este estudio incluimos a un total de 222 niños/as, 114 con hipercolesterolemia detectados tras la aplicación de la cascada directa o bien por la detección oportunista del pediatra de Atención Primaria con la posterior aplicación de la cascada inversa. Ciento ocho niños normo-colesterolémicos fueron incluidos como GC procedentes de la aplicación de la cascada directa al tener un progenitor con HF o de la detección oportunista. Nuestro objetivo fue buscar biomarcadores lipídicos o vasculares que nos ayudaran a diferenciar a los niños/as con más probabilidad de estar afectados de HF.

La HF es totalmente asintomática en el niño/a y adolescente, por lo que la historia familiar es de mayor interés si cabe. Así mismo la exploración de los progenitores, en busca de estigmas de dislipidemia genética (arco corneal, xantomas), son elementos de gran interés para el diagnóstico, si bien hay que tener en cuenta que en los padres jóvenes estos signos clínicos característicos no suelen estar presentes. Otro dato relevante es conocer la historia familiar de ECV, teniendo en cuenta la edad de los padres;

**Tabla 3** Correlaciones de las variables antropométricas, perfil lipídico y estudio ecográfico con C-LDL y Índice ApoB/ApoA1 en la población estudiada (n = 222)

	c-LDL		Índice ApoB/ApoA1	
	r	p	r	p
Edad	-0,232	< 0,0001 <sup>a</sup>	-0,115	0,093
Peso	-0,158	0,017	0,043	0,526
Talla	-0,197	0,003	-0,084	0,222
IMC <sub>Score</sub>	0,107	0,112	0,187	0,006 <sup>a</sup>
Perímetro abdominal	-0,134	0,047	0,025	0,722
Colesterol total	0,937	< 0,0001 <sup>a</sup>	0,784	< 0,0001 <sup>a</sup>
c-HDL	-0,215	0,001 <sup>a</sup>	-0,436	< 0,0001 <sup>a</sup>
c-LDL	-	-	0,867	< 0,0001 <sup>a</sup>
Triglicéridos	0,078	0,246	0,252	< 0,0001 <sup>a</sup>
ApoA1	-0,242	< 0,0001 <sup>a</sup>	-0,468	< 0,0001 <sup>a</sup>
ApoB	0,973	< 0,0001 <sup>a</sup>	0,907	< 0,0001 <sup>a</sup>
Índice ApoB/ApoA1	0,818	< 0,0001 <sup>a</sup>	-	-
Lp(a) (mg/dl)	0,112	0,108	0,122	0,089
Índice colesterol años	0,341	< 0,0001 <sup>a</sup>	0,341	< 0,0001 <sup>a</sup>
Tendón Aquiles	-0,044	0,515	0,022	0,747
GIMc	0,440	< 0,0001 <sup>a</sup>	0,593	< 0,0001 <sup>a</sup>

El test estadístico utilizado fue correlación de *Pearson* (distribución normal) y de *Spearman* (distribución no normal) o chi al cuadrado (para datos categóricos).

Se consideró estadísticamente significativo un valor  $p < 0,05$ .

ApoA1: apoproteína A1; ApoB: apoproteína B; c-HDL: colesterol HDL; c-LDL: colesterol LDL; GIMc: grosor íntima media carotídeo; IMC<sub>Score</sub>: índice de masa corporal score; Lp(a): lipoproteína a.

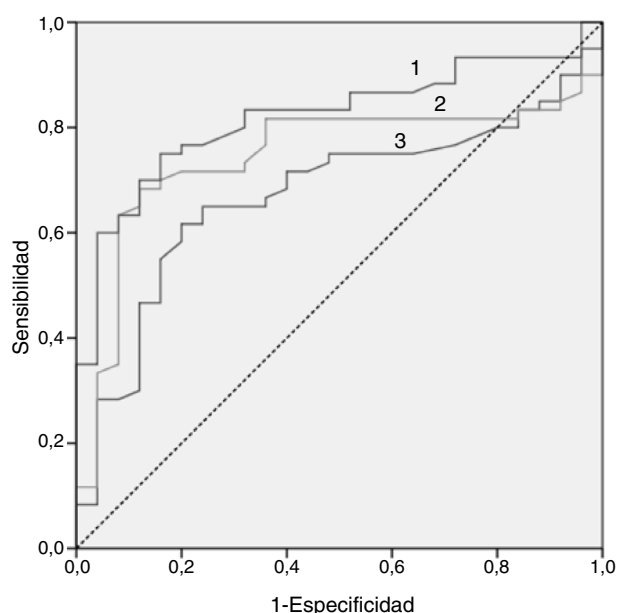
<sup>a</sup> Se mantuvo la p significativa tras ajustar las correlaciones por edad.

suele ser más frecuente hallar estos antecedentes en los familiares de segundo grado como los abuelos<sup>14</sup>. En nuestra población, el 18,2% de los familiares de segundo grado habían presentado un ECV, mientras que solo un 10,4% de los padres referían dicho antecedente. Klančar et al. comunicaron que solo un tercio de los familiares de los niños/as con HF con diagnóstico genético tenían antecedentes de ECV, por ello concluían que la detección de HF en el niño/a no se podía basar en la historia familiar de ECV<sup>7</sup>. En el mismo sentido, O'Loughlin et al. comunicaron que la detección de HF en el niño/a, basada en la historia familiar de enfermedad cardiovascular, tenía una baja sensibilidad y especificidad<sup>15</sup>. El diagnóstico clínico actual se basa en los niveles de c-LDL. Sabemos que el fenotipo de los niños/as con HF, diagnosticados genéticamente, es muy diverso, presentando desde hipercolesterolemias muy severas (c-LDL > 190 mg/dl) hasta valores de c-LDL normales, si bien la mayoría de los casos muestran cifras que oscilan entre 130 y 190 mg/dl. En nuestro estudio, la media de c-LDL fue de 183 mg/dl, mientras que en los niños/as con HP fue de 143 mg/dl. La variabilidad del fenotipo del niño/a con HF se ha objetivado en un estudio de cribado universal para la detección de HF realizado en 10.095 niños/as entre 1 y 2 años de edad mediante análisis genético. Los niños/as con FH, demostrada genéticamente, mostraban cifras de c-LDL medio de 155 mg/dl, aunque en algunos casos las cifras eran inferiores a 130 mg/dl. Esto indica que la detección basada solo en el fenotipo es insuficiente<sup>10</sup>. Se ha indicado que el índice ApoB/ApoA1 superior a 0,68 es un marcador más sensible y específico para la detección de la HF<sup>16</sup>. Este índice se utilizó para discriminar a los pacientes

afectados de infarto de miocardio en el estudio InterHeart<sup>17</sup>. Más recientemente, los datos del estudio Pure<sup>18</sup> han indicado que el parámetro lipídico asociado al riesgo cardiovascular mediado por una alimentación aterogénica es también el índice ApoB/apoA1. El índice ApoB/ApoA1 es una estimación de la relación entre las partículas lipoproteicas pro y antiaterogénicas. La medición de estas apolipoproteínas podría tener un doble valor al evaluar el riesgo cardiovascular y aumentar la detección de HF en niños/as<sup>19</sup>, si bien es cierto que la determinación de las lipoproteínas no está generalizada en la práctica clínica asistencial, hecho que limita su utilización en Atención Primaria; sin embargo, es una determinación habitual en las unidades especializadas. Debemos destacar la correlación positiva y estadística significativa entre el índice ApoB/ApoA1 y el GIMc observado en el conjunto de los participantes en nuestro estudio. Datos similares han sido descritos previamente por otros grupos, indicando que un perfil lipoproteico proaterogénico en niños/as y adolescentes predispone al desarrollo de arteriosclerosis subclínica en adultos<sup>19</sup>.

En nuestra población de niños/as diagnosticados de HF, un índice ApoB/ApoA1 superior a 0,82 mostró mayor sensibilidad y especificidad en la detección de los portadores de una mutación genética, en comparación con el c-LDL o el CT. Este hecho es de gran interés al no haber sido descrito previamente.

En nuestro estudio el índice colesterol años está incrementado en los niños/as hipercolesterolémicos con relación al GC. La carga de c-LDL acumulado en la pared arterial a lo largo de la vida, junto con la presencia de otros factores de riesgo cardiovascular, van a determinar el desarrollo de



**Figura 2** Curva ROC de los 3 biomarcadores lipídicos que mejor discriminan la población HF con o sin mutación. 1: índice ApoB/ApoA1 (AUC = 0,820); 2: c-LDL (AUC = 0,745); 3: CT (AUC = 0,672).

arteriosclerosis. En los niños/as una forma de medir la carga de c-LDL, es la determinación de índice colesterol años (c-LDL por años) sin tratamiento. Tonstad et al. observaron que los niños/as HF con mayor índice colesterol años presentaban mayor número de placas a nivel de la arteria carotídea<sup>20</sup>.

En nuestro estudio, la concentración de c-HDL fue significativamente menor con relación al GC. Datos actuales indican que puede ser debido a una menor actividad en el transporte reverso de colesterol, como consecuencia de una alteración en la concentración del contenido lipídico de las HDL pequeñas<sup>21</sup>.

Por otro lado, nuestro grupo ha participado en un estudio, observando que los pacientes con HF no tratados presentan alteraciones en las concentraciones de las enzimas que participan en el remodelado de las HDL; ello originaría HDL disfuncionales comportando un defecto en la capacidad de eliminar el colesterol de los macrófagos<sup>22</sup>.

El GIMc de los niños/as con HF fue mayor que el grupo con HP pero sin diferencia significativa. Estos datos difieren de los descritos anteriormente por otros grupos, en los que sí se había observado diferencias en niños/as con HF respecto a sus hermanos no afectados antes de los 8 años de edad<sup>23</sup>.

En la actualidad, las últimas guías de prevención cardiovascular del 2016 no recomiendan la determinación del GIMc como marcador de arteriosclerosis subclínica en población general; sin embargo, en niños/as el GIMc ha mostrado un papel discriminatorio aceptable y creemos que sigue siendo una herramienta adecuada en poblaciones muy seleccionadas con alto riesgo cardiovascular, como es población infantil con HF.

En este estudio medimos solo el grosor de los tendones de Aquiles; no se valoró la presencia de depósitos de colesterol ni tampoco la distorsión de la red miofibrilar. Nosotros nos planteamos que su determinación nos podría ayudar en la detección y el diagnóstico de los niños/as HF, tal como se ha descrito en la población adulta<sup>24</sup>. Tanto en la palpación como en su medición por ecografía, si bien parecían ser más gruesos de lo esperado, no existían diferencias significativas entre las 3 poblaciones estudiadas.

Como punto fuerte del estudio, cabe destacar que es el primero realizado en España en población infantil para la detección y el diagnóstico de la HF, con la colaboración e implicación de diferentes áreas asistenciales. La aplicación del cribado oportunista por los pediatras de asistencia primaria y la aplicación de la cascada directa e inversa en la unidad especializada.

Como limitaciones del estudio, debemos mencionar el tamaño de la muestra, especialmente en el grupo de niños/as con HP, pero debemos recordar que eran niños/as detectados en el seno de familias con HF y no de población general. También el rango de edad estudiado incluye el período puberal, siendo difícil evaluar el impacto hormonal sobre los resultados obtenidos.

## Conclusiones y recomendaciones

Las estrategias de detección de HF mediante cribado directo e indirecto permiten aumentar el diagnóstico infantil de HF. Las concentraciones de CT elevadas superiores a 245 mg/dl o de c-LDL superiores a 170 mg/dl se asocian a la presencia de HF con mutación genética positiva. Sin embargo, el parámetro con mejor relación entre sensibilidad y especificidad es el índice ApoB/ApoA1 superior a 0,82. Educar a los niños/as y familiares en seguir las recomendaciones de cambio de estilo de vida e iniciar tratamiento farmacológico en el momento oportuno tendrá un impacto claro en la prevención de la ECVp característica de esta población.

**Tabla 4** Puntos de corte para los 3 mejores biomarcadores por su capacidad discriminativa (sensibilidad y especificidad) para diferenciar entre población HF genéticamente positiva y negativa

	AUC	Punto de corte	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	p
Colesterol total	0,672	244,50 mg/dl	71,70	60,00	0,013
c-LDL	0,745	170,50 mg/dl	71,70	80,00	0,000
Índice ApoB/ApoA1	0,820	0,80	83,00	68,00	0,000

Para analizar estos datos se empleó la curva ROC.

Se consideró estadísticamente significativo un valor  $p < 0,05$ .

ApoA1: apoproteína A1; ApoB: apoproteína B; AUC: área debajo la curva; c-LDL: colesterol LDL.

## Financiación

Este estudio fue subvencionado por el proyecto de Marató con el código de identificación 201524 30 31 y por la Sociedad Española de Arteriosclerosis y la Fundación Española de Arteriosclerosis por la Beca SEA/FEA para investigación clínica del año 2013 y título «Detección precoz de la hipercolesterolemia familiar heterocigota en la población infantil», presentada en el Congreso XXVI de Zaragoza.

## Autoría

Dra. Núria Plana: concepción y diseño del estudio, seguimiento clínico, obtención de datos, supervisión de los datos de la colección, interpretación de los datos, borrador y aprobación definitiva de la versión que se presenta.

Dra. Cèlia Rodríguez-Borjabad: ha contribuido en la coordinación del estudio, obtención de datos, análisis e interpretación de los datos, revisión crítica del contenido intelectual.

Dra. Daiana Ibarretxe: ha contribuido en la obtención de datos, análisis e interpretación de los datos, revisión crítica del contenido intelectual.

Dra. Raimon Ferré: ha realizado el estudio ecográfico, la revisión crítica del contenido intelectual.

Dr. Albert Feliu: concepción y diseño del estudio, reclutamiento de los pacientes, revisión de los criterios de inclusión y exclusión, revisión crítica del contenido intelectual.

Dra. Alejandra Caselles: colaboración en el reclutamiento, revisión crítica del contenido intelectual.

Dr. Luís Masana: Dr. concepción y diseño del estudio, interpretación de los datos, borrador y aprobación definitiva de la versión que se presenta.

## Conflicto de intereses

Con relación al estudio, los autores declaran que no ha habido ninguna influencia en los resultados ni en la interpretación de los mismos, por lo que no tienen ningún conflicto de intereses. Algunos de los autores han recibido honorarios por conferencias o asesoría, como se detalla a continuación.

Núria Plana ha recibido honorarios por conferencias de Aléxion, Amgen, Ferrer, MSD, Rubió y Sanofi.

Luis Masana ha recibido honorarios por conferencias o consejería científica de Amgen, MSD, Recordati y Sanofi.

Daiana Ibarretxe ha recibido honorarios por conferencias de Sanofi, MSD, Rubió y Esteve.

Los otros autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Agradecimientos

A Carmen Buixadera, por su inestimable trabajo de coordinación. A Núria Aguilera y Anna Varela, por sus manos de oro como enfermeras del proyecto.

Queremos agradecer a todos los participantes y a sus familias por su participación en este proyecto.

También agradecemos a todos los pediatras de Atención Primaria (Grupo DECOPIN) por el reclutamiento de los

participantes y de las familias con HF; su implicación ha sido crucial para el éxito del proyecto.

## Anexo 1. Autores del grupo DECOPIN

Investigadores que han participado en el reclutamiento: Aguado, Fèlix (CAP Marià Fortuny, Reus); Amigó, Elisabeth (Hospital Sant Pau i Santa Tecla, Tarragona); Andrés, Patricia (CAP Riudoms, Riudoms); Barrio, Mercedes (CAP El Morell, Morell); Bilbao, José Ángel (CAP Riudoms, Riudoms); Bosch, Montserrat (CAP Salou, Salou); Cabedo, José Lluís (CAP Marià Fortuny, Reus); Calvo, Josefa (Hospital Sant Pau i Santa Tecla, Tarragona); Campillo, Carmen (CAP Torreforta-La Granja, Tarragona); Castejón, Emma (CAP La Selva del Camp, Selva del Camp); Castillejo, Gemma (Hospital Universitari Sant Joan, Reus); Castro, María (Hospital Sant Pau i Santa Tecla, Tarragona); Cliville Rosa (CAP Sant Pere, Reus); de Gotardo, Enrique (Hospital Sant Pau i Santa Tecla, Tarragona); Doménech, Vanesa (CAP Amposta, Amposta); Domínguez, Dolores (CAP Muralla, Tarragona); Duràn-Ballén, Marta (CAP Sant Pere, Reus); Escolà, María (CAP Roquetes, Les Roquetes); Fernández, Marta (Hospital Universitari Joan XXIII, Tarragona); García, Joan (CAP Sant Pere, Reus); Girona, Raquel (CAP El Pla de Santa Maria, Pla de Santa Maria); Gutiérrez, M. Antonia (CAP Constatí, Tarragona); Iglesias, Dolores (CAP Torreforta-La Granja, Tarragona); Miquel Salsas, Jaume (CAP Santa Bàrbara, Santa Bàrbara); Luque, Verónica (Hospital Universitari Joan XXIII, Tarragona); Machado, Pilar (Torreforta-La Granja, Tarragona); Maixé, Jordi (Hospital Sant Pau i Santa Tecla, Tarragona), Mallafré, Marta (CAP Cambrils, Cambrils); Martín, Ramona (CAP Marià Fortuny, Reus); Jiménez, Milagros (CAP Horts de Miro, Reus); Monne, Raquel (Hospital Universitari Joan XXII, Tarragona); Morillo, Susana (CAP Llibertat, Reus); Naranjo, Àngels (CAP L'Espluga de Francolí, Espluga de Francolí); Pérez, Cristina (CAP Llibertat, Reus); Planells, Montserrat (CAP M. Fortuny, Reus); Querol, Cecilia (CAP de Sant Pere, Reus); Rabadà, M. José (CAP La Selva del Camp, Selva del Camp); Remedi, Ayelen (Hospital Mora d'Èbre, Mora d'Èbre); Riquelme, Carmen (Hospital Sant Pau i Santa Tecla, Tarragona); Rodríguez, Neus (Hospital Verge de la Cinta, Tortosa); Rosell, Laura (CAP Llibertat, Reus); Salvado, Maria (CAP Riudoms, Riudoms); Salvador, Olga (CAP Llibertat, Reus); Santos, Alicia (Hospital Universitari Joan XXIII, Tarragona); Sanz, Núria (CAP Les Borges del Camp, Les Borges del Camp); Segura, Sandra (CAP Montroig del Camp); Subirana, Gloria (CAP Rambla Nova, Tarragona); Tarrades, Pilar (Pius Hospital, Valls); Vendrell, Montserrat (ABS de Vandellós-Hospitalet del Infant, Hospitalet de l'Infant); Vilella, Mireia (CAP Rambla Nova, Tarragona), y Zalaba, Eduardo (CAP Riudoms, Riudoms).

## Bibliografía

1. Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, Chapman MJ, Ginsberg HN, Cuchel M, et al. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: Gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J*. 2015;36:2425-37.
2. Sánchez-Hernández RM, Civeira F, Stef M, Perez-Calahorra S, Almagro F, Plana N, et al. Homozygous familial



- hypercholesterolemia in Spain: Prevalence and phenotype-genotype relationship. *Circulation*. 2016;9:504–10.
3. Zamora A, Masana L, Comas-Cufi M, Vila A, Plana N, García-Gil M, et al. Familial hypercholesterolemia in a european mediterranean population. Prevalence and clinical data from 2.5 million primary care patients. *J Clin Lipidol*. 2017;11:1013–22.
  4. Akioyamen LE, Genest J, Shan SD, Reel RL, Albaum JM, Chu A, et al. Estimating the prevalence of heterozygous familial hypercholesterolemia: A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2017;7:e016461.
  5. Ramaswami U, Cooper J, Humphries SE. The UK paediatric familial hypercholesterolemia register: Preliminary data. *Arch Dis Child*. 2017;32:255–60.
  6. Motazacker MM, Pirruccello J, Huigen R, Do R, Gabriel SPJ. Advances in genetics show the need for extending screening strategies for autosomal dominant hypercholesterolemia. *Eur Hear J*. 2012;33:1360–6.
  7. McGill H, McMahan CA, Gidding SS. Contemporary reviews in cardiovascular medicine preventing heart disease in the 21st century. Implications of the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Study. *Circulations*. 2008;117:1216–27.
  8. Klančar G, Grošelj U, Kovač J, Bratanič N, Bratina N, Podkrajšek KT, et al. Universal screening for familial hypercholesterolemia in children. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:1250–7.
  9. Plana N, Rodríguez-Borjabad C, Ibarretxe D, Masana L. Hipercolesterolemia familiar en la infancia y la adolescencia: una realidad oculta. *Clin Investig Arterioscler*. 2017;29:129–40.
  10. Gómez Gerique J, Gutiérrez Fuentes J, Montoya M, Pores A, Rueda A, Avellaneda A, et al. Perfil lipídico de la población española: estudio DRECE (Dieta y Riesgo de Enfermedad Cardiovascular en España). *Med Clin (Barc)*. 1999;5:730–5.
  11. Sobradillo B, Aquirre A, Aresti U, Bilbao A, Fernández-Ramos C, Lizárraga A, et al. Curvas y tablas de crecimiento. Estudio longitudinal de crecimiento y transversal. Bilbao: Fundación Faustino Orbeago Eizaguirre; 2004.
  12. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21:93–111.
  13. Wald DS, Bestwick JP, Wald NJ. Child-parent screening for familial hypercholesterolemia: Screening strategy based on a meta-analysis. *BMJ*. 2007;335:599.
  14. Galema-Boers JMH, Vermisssen J, van Lennep HWOR, Williams M, Lennep Van JER. Cascade screening of familial hypercholesterolemia must go on. *Atherosclerosis*. 2015;242:415–7.
  15. O'Loughlin J, Lauzon B, Paradis G, Hanley J, Lévy E, Delvin E, et al. Usefulness of the American Academy of Pediatrics recommendations for identifying youths with hypercholesterolemia. *Pediatrics*. 2004;113:1723–7.
  16. Medeiros AM, Alves AC, Aguiar P, Bourbon M. Cardiovascular risk assessment of dyslipidemic children: Analysis of biomarkers to identify monogenic dyslipidemia. *J Lipid Res*. 2014;55:947–55.
  17. Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): Case-control study. *Lancet*. 2004;36:937–52.
  18. Mente A, Dehghan M, Rangarajan S, McQueen M, Dagenais G, Wielgosz A, et al. Association of dietary nutrients with blood lipids and blood pressure in 18 countries: A cross-sectional analysis from the PURE study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;8:587:1–14.
  19. Juonala M, Viikari JS, Kähönen M, Solakivi T, Helenius H, Jula A, et al. Childhood levels of serum apolipoproteins B and A-I predict carotid intima-media thickness and brachial endothelial function in adulthood. The cardiovascular risk in young Finns study. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:293–9.
  20. Tonstad S, Joakimsen O, Stensland-Bugge E, Leren TP, Ose L, Russell D, et al. Risk factors related to carotid intima-media thickness and plaque in children with familial hypercholesterolemia and control subjects. *Arter Thromb Vasc Biol*. 1996;8:984–91.
  21. Christensen JJ, Ulven SM, Retterstøl K, Narverud I, Bogsrud MP, Henriksen T, et al. Comprehensive lipid and metabolite profiling of children with and without familial hypercholesterolemia: A cross-sectional study. *Atherosclerosis*. 2017;266:48–57.
  22. Cedó L, Plana N, Metso J, Lee-Rueckert M, Sánchez-Quesada JL, Kovanen PT, et al. Defective HDL remodeling and functionality in familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:466–8.
  23. Kusters DM, Wiegman A, Kastelein JJP, Hutten BA. Carotid intima-media thickness in children with hypercholesterolemia. *Cir Res*. 2014;114:307–11.
  24. Junyent M, Gilabert R, Zambón D, Núñez I, Vela M, Civeira F, et al. The use of achilles tendon sonography to distinguish familial hypercholesterolemia from other genetic dyslipidemias. *Arter Thromb Vasc Biol*. 2005;25:2203–8.