



## EDITORIAL

# Hipercolesterolemia familiar en la infancia. El éxito comienza aquí

## Familial hypercholesterolemia in pediatric patients. The success begins here

Fernando Civeira\* y Miguel Pocoví



Instituto De Investigación Sanitaria Aragón, CIBERCV, Universidad de Zaragoza, Zaragoza, España

La hipercolesterolemia familiar en su forma heterocigota (HFHe), la enfermedad metabólica monogénica más frecuente que afecta entre 1/300 a 1/500 personas, tiene en la actualidad un buen pronóstico, ya que el tratamiento hipolipemiente ha supuesto un cambio radical en la esperanza de vida de estos sujetos<sup>1</sup>. La prevalencia de enfermedad coronaria ha pasado de suponer más del 50% en edades medias de la vida a ser casi equivalente a la población general<sup>2</sup>.

Datos recientes de diferentes países, incluido el nuestro, nos dicen que en sujetos de mediana edad en tratamiento prolongado con medicación hipolipemiente el riesgo cardiovascular no supera el 1% anual<sup>3,4</sup>. En el registro holandés de HF la prevalencia de enfermedad cardiovascular en familias con HFHe, la incidencia de enfermedad cardiovascular en afectados y no afectados no fue significativamente diferente<sup>5</sup>. Estos datos, impensables hace tan apenas 20 años<sup>6</sup>, nos deben hacer sentir muy satisfechos con respecto al pronóstico de esta enfermedad.

Pero no es oro todo lo que reluce, ya que estos son datos, en su mayor parte, proceden de unidades especializadas en metabolismo lipídico y no representativos de la población global de HFHe. Para que el tratamiento funcione, hace falta tomarlo, y para tomarlo hace falta estar diagnosticado y bien tratado. Investigadores del Hospital Universitario Puerta de

Hierro de Madrid han observado que aproximadamente un 9% de los síndromes coronarios agudos antes de los 65 años y colesterol LDL  $\geq$  160 mg/dl siguen ocurriendo en sujetos con HFHe, es decir, más de 10 veces superior a lo esperado<sup>7</sup>. Es un contrasentido en una enfermedad que tiene un tratamiento preventivo eficaz. Datos recientes del Registro de Dislipemias de la Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA) nos indican que en más del 50% de los eventos en sujetos con HFHe ocurren antes de iniciar tratamiento hipolipemiente, y en aquellos que lo tomaban la duración del tratamiento era inferior a 5 años en la inmensa mayoría<sup>8</sup>. Es decir, los sujetos con HFHe o no son tratados, o inician el tratamiento hipolipemiente demasiado tarde<sup>9</sup>. Una primera conclusión de estas evidencias es que debemos diagnosticar precozmente a las personas afectas, y la infancia y adolescencia es un buen momento para ello.

El diagnóstico en edades tempranas de la vida tiene enormes ventajas<sup>10</sup>. Se realiza dentro del seno de la unidad familiar, en la mayor parte de los casos con otros miembros afectados, lo que confiere normalidad a la situación, el niño lo ve como habitual y se adapta a las pequeñas limitaciones de su enfermedad con gran facilidad. Los hábitos de vida bien sean saludables o perjudiciales se adquieren muy especialmente en las primeras décadas de la vida por lo que un diagnóstico precoz favorece integrar en tu modelo de vida conductas saludables. Los fármacos hipolipemientes son muy bien tolerados, especialmente en edades juveniles, por lo que si se le enseña al niño o al adolescente a tener disciplina con la medicación lo probable es que no deje el tratamiento a lo largo de la vida.

\* Autor para correspondencia. Unidad de Lípidos, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Miguel Servet, Paseo Isabel La Católica 1-3, 50009 Zaragoza, España  
Correo electrónico: [civeira@unizar.es](mailto:civeira@unizar.es) (F. Civeira).

Sin embargo, el diagnóstico en la infancia o adolescencia no debe estigmatizar y tiene limitaciones<sup>11</sup>. No debemos desde el sistema sanitario transmitirles la sensación de que están enfermos. Debemos huir de revisiones frecuentes innecesarias, de dramatismos que no conducen a nada, de etiquetas peyorativas que favorecen la negación de la enfermedad y por tanto de su tratamiento. Una cosa es conocer los riesgos de la enfermedad, y otra recordarlos cada minuto.

En el presente número de *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*, el prestigioso grupo del Hospital Universitario Sant Joan de Reus nos presenta los resultados del estudio DECOPIN<sup>12</sup>. La Dra Nuria Plana y cols nos muestran que el diagnóstico de la HFHe en edades precoces de la vida es sencillo, eficiente y rentable. Demuestran que las estrategias basadas en la cascada directa, es decir, el estudio de familiares de primer y segundo grado del probando con el diagnóstico de HFHe, y la cascada inversa, es decir el estudio de los progenitores de un niño con sospecha de HFHe por detección oportunista en edad infanto-juvenil, es capaz de mejorar el diagnóstico de muchos casos a nivel individual y familiar. Además, las concentraciones de colesterol elevadas superiores a 245 mg/dl o de colesterol LDL superiores a 170 mg/dl y especialmente con índices ApoB/ApoA1 superiores a 0,82 nos deben hacer sospechar una HFHe por debajo de los 18 años de edad. El estudio DECOPIN debe tener traslación en nuestro país. La SEA y las sociedades de Pediatría deben establecer un protocolo, basado en el conocimiento derivado del estudio DECOPIN, que facilite el diagnóstico precoz de la HF en España y le haga la vida más fácil a esta población.

El grupo de Reus va a liderar un proyecto de HFHe infanto-juvenil en el registro de Dislipemias de la SEA<sup>13</sup>. Una gran iniciativa que nos puede permitir conocer mejor la realidad de esta población, y mejorar día a día su manejo clínico.

Pero no basta con estar bien diagnosticado. La otra condición para el éxito es llevar el tratamiento adecuado. Debemos facilitar el tratamiento, minimizar las revisiones, incentivar el cumplimiento terapéutico y luchar contra informaciones contraproducentes. Les contaremos una anécdota reciente que todos hemos experimentado. Paciente joven con HFHe en tratamiento con dosis máxima de estatina potente con ezetimiba. Asintomático. Su exploración era normal y su analítica en objetivos. Quiere dejar la medicación. Motivo: cada vez que recoge la medicación su farmacéutico le pregunta si le duele algo, si ha perdido fuerza, si se encuentra bien. Le alarma de los supuestos efectos secundarios de las estatinas. El paciente está asustado. Las posibilidades de que este paciente presente efectos secundarios por efecto nocebo y deje la medicación son muy altas. Es el pan-nuestro-de-cada-día, y es intolerable. Debemos ser mucho más beligerantes con informaciones sesgadas, la mayor parte de las veces interesadas, que perjudican a nuestros enfermos cuando el beneficio del tratamiento es indiscutible<sup>14</sup>.

España ha sido un país líder en el diagnóstico y organización asistencial en torno a la HFHe en el adulto<sup>15</sup>. El camino ha sido largo, pero está inconcluso. Tomando la frase de Sir Winston Churchill: "No es el final, ni siquiera el principio del final, quizá sea solamente el final del principio". Hasta que

todos nuestros conciudadanos con HFHe estén bien diagnosticados y tratados habrá camino por recorrer. Y para alcanzar ese éxito el diagnóstico temprano es imprescindible.

## Bibliografía

- Mundal L, Igland J, Ose L, et al. Cardiovascular disease mortality in patients with genetically verified familial hypercholesterolemia in Norway during 1992-2013. *Eur J Prev Cardiol*. 2017;24:137-44.
- Besseling J, Hovingh GK, Huijgen R, Kastelein JJP, Hutten BA. Statins in Familial Hypercholesterolemia: Consequences for Coronary Artery Disease and All-Cause Mortality. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:252-60.
- Masana L, Plana N, Pérez-Calahorra S, et al. Dyslipidemia Registry of the Spanish Arteriosclerosis Society. How many familial hypercholesterolemia patients are eligible for PCSK9 inhibition? *Atherosclerosis*. 2017;262:107-12.
- Kjærgaard KA, Christiansen MK, Schmidt M, Olsen MS, Jensen HK. Long-Term Cardiovascular Risk in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Relatives Identified by Cascade Screening. *J Am Heart Assoc*. 2017;6.
- Besseling J, Kindt I, Hof M, Kastelein JJ, Hutten BA, Hovingh GK. Severe heterozygous familial hypercholesterolemia and risk for cardiovascular disease: a study of a cohort of 14,000 mutation carriers. *Atherosclerosis*. 2014;233:219-23.
- Mortality in treated heterozygous familial hypercholesterolemia: implications for clinical management. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. *Atherosclerosis* 1999;142:105-12.
- Amor-Salamanca A, Castillo S, Gonzalez-Vioque E, et al. Genetically Confirmed Familial Hypercholesterolemia in Patients With Acute Coronary Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:1732-40.
- Pérez-Calahorra S, Laclaustra M, Marco-Benedi V, Lamiquiz-Moneo I, Pedro-Botet J, Plana N, et al. Effect of lipid-lowering treatment in cardiovascular disease prevalence in familial hypercholesterolemia. 2018, en revision.
- Hovingh GK, Kastelein JJ. Diagnosis and Management of Individuals With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia: Too Late and Too Little. *Circulation*. 2016;134:710-2.
- Goldberg AC, Hopkins PN, Toth PP, et al. Familial hypercholesterolemia: screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients: clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2011;5:133-40.
- Plana N, Rodríguez-Borjabada C, Ibarretxe D, Ferré R, Feliu A, Caselles A, Masana L. Valor de los parámetros lipídicos y apoproteicos para la detección de hipercolesterolemia familiar en la infancia. Proyecto DECOPIN. *Clin Invest Arterioscler*. 2018.
- Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017;38:2459-72.
- Pérez-Calahorra S, Sánchez-Hernández RM, Plana N, Valdivielso P, Civeira F. National Dyslipidemia Registry of the Spanish Arteriosclerosis Society: Current status. *Clin Invest Arterioscler*. 2017;29:248-53.
- McCordle BW, Gidding SS. What Should Be the Screening Strategy for Familial Hypercholesterolemia? *N Engl J Med*. 2016;375:1685-6.
- Pocoví M, Civeira F, Alonso R, et al. Familial hypercholesterolemia in Spain: case-finding program, clinical and genetic aspects. *Semin Vasc Med*. 2004;4:67-74.