

## ORIGINAL

## Detección de hipercolesterolemia familiar a través de datos analíticos centralizados. Programa DETECTA HF HUELVA



Eva Nadejda Gutiérrez-Cortizo<sup>a,\*</sup>, Manuel Jesús Romero-Jiménez<sup>a</sup>,  
María Elena Mansilla Rodríguez<sup>a</sup>, María Angustias Díaz Santos<sup>b</sup>,  
Francisco Javier Caballero Granado<sup>c</sup>, Elena Sánchez Ruiz-Granados<sup>a</sup>,  
José Luis Sánchez Ramos<sup>d</sup> y Pedro Mata<sup>e</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Medicina Interna, Unidad de Lípidos y Riesgo Vascular, Hospital Infanta Elena, Huelva, España

<sup>b</sup> Unidad de Lípidos y Riesgo Vascular, Consulta de Enfermería, Hospital Infanta Elena, Huelva, España

<sup>c</sup> Servicio de Medicina Interna, Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva, España

<sup>d</sup> Departamento de Enfermería, Universidad de Huelva, Huelva, España

<sup>e</sup> Fundación de Hipercolesterolemia Familia, Madrid, España

Recibido el 27 de julio de 2020; aceptado el 29 de septiembre de 2020

Disponible en Internet el 27 de febrero de 2021

### PALABRAS CLAVE

Enfermedad cardiovascular prematura;  
Hipercolesterolemia familiar;  
Cribado;  
Colesterol LDL;  
Estudio genético;  
Cascada familiar

### Resumen

**Antecedentes:** La hipercolesterolemia familiar es la causa genética más frecuente de enfermedad coronaria prematura. El retraso en el diagnóstico impide el correcto tratamiento precoz. No existen estrategias efectivas de cribado a nivel nacional que aseguren un correcto diagnóstico. **Objetivo:** Determinar la capacidad de un laboratorio centralizado para el diagnóstico de hipercolesterolemia familiar mediante la creación de un programa de salud para el cribado poblacional en la provincia de Huelva.

**Método:** Búsqueda activa de pacientes con hipercolesterolemia primaria a través de las analíticas realizadas en los laboratorios de referencia con resultados de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad mayor de 200 mg/dl y valoración en la Unidad de Lípidos de Huelva para identificar casos índice, con realización posterior de diagnóstico en cascada familiar.

**Resultados:** Se examinaron 37.440 analíticas con perfil lipídico. Tras el cribado fueron vistos en la Unidad de Lípidos 846 individuos, de los cuales fueron diagnosticados según criterios de la Red de Clínicas de Lípidos Holandesas como posibles 654 y probables/definitivos 192 individuos, lo que supone el 1,74% y el 0,51% de la población general examinada, respectivamente.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [nadejda.gutierrez@gmail.com](mailto:nadejda.gutierrez@gmail.com) (E.N. Gutiérrez-Cortizo).

**Conclusiones:** La prevalencia puntual de hipercolesterolemia familiar en pacientes sometidos a pruebas de perfil lipídico de laboratorio fue de 1:195, mayor en comparación con la prevalencia de hipercolesterolemia familiar en la población general (basado en 1 de cada 200-300). La estrategia de búsqueda oportunista del caso índice a través de una alerta de laboratorio y cribado centralizado es una estrategia eficiente para implantar un cribado nacional para el diagnóstico de hipercolesterolemia familiar.

© 2021 SEEN y SED. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## KEYWORDS

Premature cardiovascular disease; Familial hypercholesterolemia; Screening; LDL cholesterol; Genetic study; Family cascade screening

## Detection of Familial Hypercholesterolemia through centralized analytical data. HF HUELVA DETECTA Program

### Abstract

**Background:** Familial Hypercholesterolemia is the most frequent genetic cause of premature coronary heart disease. The delay in the diagnosis prevents the correct early treatment. There are no effective screening strategies at the national level that ensure a correct diagnosis.

**Objective:** To determine the capacity of a centralized laboratory for the diagnosis of Familial Hypercholesterolemia through the creation of a health program for population screening in the province of Huelva.

**Method:** Active search of patients with primary hypercholesterolemia through the blood tests carried out in the reference laboratories with results of low-density lipoprotein cholesterol greater than 200 mg/dl and assessment in the Lipid Unit of Huelva to identify index cases, with subsequent family cascade screening.

**Results:** 37,440 laboratory tests with lipid profile were examined. After screening, 846 individuals were seen in the Lipid Unit, of which they were diagnosed according to criteria of the Dutch Lipid Clinic Network as possible 654 and probable/definitive 192 individuals, representing 1.74% and 0.51% of the general population examined respectively.

**Conclusions:** The point prevalence of Familial Hypercholesterolemia in patients submitted to laboratory lipid profile tests was 1:195, higher compared to the prevalence of Familial Hypercholesterolemia in the general population (based on 1 in 200-300). The opportunistic search strategy of the index case through a laboratory alert and centralized screening is an efficient strategy to implement a national screening for the diagnosis of Familial Hypercholesterolemia.

© 2021 SEEN y SED. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

La hipercolesterolemia familiar (HF) es una enfermedad genética causada por mutaciones en los genes involucrados en el metabolismo del colesterol, principalmente en el gen *Low Density Lipoprotein Receptor* (LDLR) (90%), y en menor medida en los genes de la apolipoproteína B100 (APOB) (5%) y de la proproteína convertasa de subtilisina/kexina 9 (PCSK9) (1%)<sup>1,2</sup>. La prevalencia de HF heterocigota (HFHe) se ha estimado en 1 cada 250-500 individuos, aunque un reciente metaanálisis estima la prevalencia de HFHe en 1 cada 311, afectando a 25 millones de personas en todo el mundo<sup>3</sup>.

Es el trastorno monogénico más común de enfermedad cardiovascular aterosclerótica prematura (*Atherosclerotic Cardiovascular Disease*, ASCVD). Estos pacientes presentan un riesgo promedio 3-13 veces mayor de ASCVD que la población general<sup>4</sup>, y la esperanza de vida se puede ver acortada de 20 a 30 años en comparación con los sujetos no afectados, debido a que la exposición de niveles elevados de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) desde el nacimiento acelera la enfermedad aterosclerótica coronaria de

1 a 4 décadas<sup>5-8</sup>. El tratamiento con dieta, ejercicio y estatinas mejora el pronóstico de los pacientes con HF, disminuyendo en 10 veces el riesgo de aparición de ASCVD prematura. Por tanto, la detección precoz de la HF es fundamental.

La mayoría de los pacientes con HF se encuentran en el primer nivel asistencial, en general están sin diagnosticar y por tanto sin tratamiento o con tratamiento insuficiente. La actuación más extendida hasta ahora es la búsqueda oportunista desde Atención Primaria entre pacientes con hipercolesterolemia primaria y antecedentes personales/familiares de enfermedad cardiovascular prematura, mientras que desde la Atención Hospitalaria se buscan los casos índice (CI) entre pacientes con enfermedad cardiovascular prematura e hipercolesterolemia<sup>6</sup>. Sin embargo, esto es insuficiente para identificar la mayoría de HF. Actualmente se estima que 9 de cada 10 individuos nacidos en el mundo con HF permanecen sin diagnosticar<sup>9,10</sup>.

El análisis de los niveles de colesterol a través de laboratorio añadiendo sistemas de alerta ha sido estudiado como estrategia para establecer el diagnóstico de sospecha en algunos países<sup>11</sup>. Para utilizar estos sistemas de alerta como cribado es necesario también descartar causas secundarias

y una valoración clínica que permita establecer el diagnóstico fenotípico de HF. Sin embargo, uno de los problemas es la escasa concienciación sobre esta enfermedad. No hay en España estudios publicados de estas características.

Los criterios diagnósticos fenotípicos de HF más extendidos son los Criterios de la Red de Clínicas de Lípidos Holandesas (*Dutch Lipid Clinic Network*, DLCN), que se deben utilizar solo en adultos > 18 años (fig. 1). Sobre la base del nivel de c-LDL, el examen clínico, los antecedentes familiares y las pruebas genéticas, las probabilidades de tener HF se determinan a través de los criterios DLCN: HF cierta, con una puntuación mayor o igual a 8; HF probable entre 6 y 7; HF posible entre 3 y 5; y HF poco probable inferior a 3<sup>12</sup>.

Si combinamos la búsqueda activa de los CI a través del laboratorio de análisis clínicos centralizado y una valoración de los casos sospechosos a través de la historia clínica, podría lograrse un diagnóstico más amplio. Con este fin se creó el Programa de Salud DETECTA HF HUELVA. Existen algunas experiencias a través de las cuales se ha descrito que partiendo del nivel de c-LDL y tras descartar causas secundarias se alcanza un diagnóstico fenotípico de probable<sup>13</sup>.

El objetivo de este programa es estudiar la viabilidad potencial del laboratorio de un hospital como herramienta para la detección oportunista de CI, con el apoyo de la Unidad de Lípidos para establecer el diagnóstico de HF.

## Material y método

### Población de estudio

La población de Huelva (localizada en el suroeste de España) es de 519.932 habitantes. Se revisaron todos los perfiles lipídicos realizados en los laboratorios de referencia de la provincia entre el 1 de enero de 2016 y el 31 de diciembre de 2018 y se seleccionaron todos aquellos pacientes con resultados de c-LDL mayor de 200 mg/dl.

Se tomaron como criterios de exclusión: *exitus*, pacientes que no pertenecían a nuestra área sanitaria, menores de 18 años, enfermedad neoplásica terminal, deterioro cognitivo avanzado, y aquellos pacientes que tenían datos insuficientes para una valoración completa o presentaron cifras de colesterol elevadas de forma aislada, así como aquellos con niveles de triglicéridos superiores a 200 mg/dl.

Tras la identificación de estos pacientes se analizaron aquellos que presentaban datos clínicos o analíticos compatibles con hipercolesterolemia secundaria (síndrome nefrótico, enfermedad tiroidea no controlada, colestasis y embarazo) y fueron descartados.

### Valoración en el programa

Antes del inicio, el programa fue aprobado por el Comité de Ética Local (Referencia 0570-N-17). Los pacientes seleccionados con hipercolesterolemia primaria fueron evaluados en una primera visita por la enfermera del programa, quien realizaba un cuestionario y exploración física general que incluía valoración de presencia de xantomas y arco corneal, antecedentes familiares de hipercolesterolemia y enfermedad cardiovascular precoz, así como los factores de riesgo cardiovascular clásicos. Todos los pacientes que quisieron participar en el programa firmaron un consentimiento

informado y se les realizó una analítica con perfil lipídico y bioquímico.

A todos estos pacientes se les aplicaron los criterios DLCN. Aquellos que tenían puntuación de DLCN  $\geq 6$  se les solicitó estudio genético para HF. El estudio genético realizado incluía la secuenciación de los genes LDLR, APOB, PCSK9, APOE y STAP1 en el laboratorio de genética Gen Incode. Posteriormente, y con la colaboración de la Fundación de Hipercolesterolemia Familiar, se realizaron los estudios genéticos en cascada familiar durante las I Jornadas de Hipercolesterolemia Familiar de Huelva.

### Análisis estadístico

Los datos cualitativos se expresan como porcentajes y los cuantitativos como media  $\pm$  desviación estándar (DE). Los límites de confianza se calcularon al 95% (IC). Se utilizó test de chi-cuadrado para comparación de proporciones. Para comparar medias se empleó la t de Student. La significación estadística se fijó en  $p < 0,05$ .

## Resultados

Durante el período de 36 meses se revisaron un total de 37.440 analíticas con perfil lipídico. Hubo 1.891 sujetos con c-LDL mayor de 200 mg/dl. Se descartaron aquellos pacientes que cumplían criterios de exclusión: 287 *exitus*, 151 pacientes que no pertenecían a nuestra área sanitaria, 12 menores de 18 años, 84 con enfermedad neoplásica terminal y 70 con deterioro cognitivo avanzado. Tras esta selección quedó un total de 1.287 pacientes, de los que se descartaron 290 (0,77%) que presentaban hipercolesterolemia secundaria: 50 por síndrome nefrótico, 114 por gestación, 76 por patología tiroidea no controlada y 50 por colestasis. Los restantes 997 pacientes (2,66%) se diagnosticaron de hipercolesterolemia primaria, y a todos ellos se les propuso participar en el programa de salud DETECTA HF HUELVA. Rechazaron participar o no acudieron a la cita 151 pacientes (fig. 2).

Finalmente se evaluaron en consulta 846 sujetos (2,25% del total inicial estudiado) con c-LDL mayor de 200 mg/dl. El 1,7% (654/37.440) tuvo una puntuación DLCN de 3-5, (HF posible), el 0,41% (155/37.440) obtuvo 6-7 (HF probable), y el 0,10% (37/37.440) obtuvo una puntuación mayor o igual a 8 (HF cierta), indicando un diagnóstico posible, probable y definitivo de HF, respectivamente. La prevalencia puntual de HF fenotípica basada en criterios DLCN como probable/cierta y con un cLDL mayor de 200 mg/dl se calculó en 0,51% (1 cada 195).

Durante el desarrollo del programa DETECTA se realizaron un total de 246 estudios genéticos, de los cuales 147 (53,2%) resultaron positivos. Dentro del programa DETECTA se realizaron 156 estudios genéticos a posibles CI, resultando 83 positivos (53,2%). En el grupo de DLCN mayor o igual a 8 había 37 pacientes, de los cuales se realizó estudio genético a 33 (89,12%), resultando positivo en 24 de ellos, lo que representa el 72,7% de los estudios realizados en este grupo. El grupo de DLCN 6-7 constaba de 155 pacientes, se realizó estudio genético a 103 (66,5%) resultando positivo en 51, correspondiendo al 49,5% de los estudiados. En el grupo DLCN 3-5 se realizó estudio genético a 20 individuos resul-

Historia familiar	
I- Familiar de primer grado con enfermedad coronaria prematura (hombres < 55 años, mujeres < 60 años)	1
II- Familiar de primer grado con niveles de LDL > 210 mg/dl	
o	
III- Familiar de primer grado con Xantomas tendinosos y/o arco corneal antes de los 45 años	2
IV- Familiar menor de 18 años con LDL >150 mg/dl	
Antecedentes personales	
I- Paciente con enfermedad coronaria prematura (hombres < 55 años, mujeres < 60 años)	2
II- Paciente con enfermedad cerebrovascular o arterial eriférica prematura (hombres < 55 años, mujeres < 60 años)	1
Examen físico.	
I- Xantomas tendinoso	6
II- Arco corneal < 45 años	4
Análisis de laboratorio	
I- LDL $\geq$ 330 mg/dl	8
II- LDL 250-329 mg/dl	5
III- LDL 190-249 mg/dl	3
IV- LDL 155-189 mg/dl	1
Análisis genético	
I-Mutación funcional en el gen del LDLR, APOB o PCSK9	8
Diagnóstico de certeza $\geq$ 8 puntos	
Probable 6-7 puntos	
Posible 3-5 puntos	

**Figura 1** Criterios de la red de Clínicas de Lípidos Holandesas para el diagnóstico de hipercolesterolemia familiar. Esta información está adaptada de la publicación de la Organización Mundial de la Salud, 1999 (WHO publication no. WHO/HGN/FH/CONS/99.2).

tando 8 de ellos positivos, bajando la proporción de positivos al 40%. Tras la identificación de los CI por estudio genético se realizaron las I Jornadas de Hipercolesterolemia Familiar. Se seleccionó a 32 CI y se realizó estudio genético en cascada familiar a 90 individuos, resultando positivo en 62 de ellos (68,9%).

En la [tabla 1](#) se comparan las características de los pacientes con diagnóstico genético. La edad media de los pacientes positivos fue de 53 años; el 76% eran mujeres. Ambos grupos son similares. También se comparan las características de los pacientes con diagnóstico por DLCN, presentando un incremento significativo aproximado de 30 mg/dl, en el grupo de HF probable/cierto frente a HF posible, en niveles de colesterol (239,4 vs. 265,7), c-LDL (167,7 vs. 199,2) y apoB (137,4 vs. 156,6), respectivamente.

Solo 2 pacientes con diagnóstico probable de HF y c-LDL elevado tenían diagnóstico previo de HFHe. El 38,5% de los pacientes valorados en consulta no recibían tratamiento con estatinas. De los que recibían tratamiento con estatinas, el 72,1% recibían estatinas de baja o moderada potencia y solo el 4,95% realizaban tratamiento con estatina más ezetimiba ([tabla 2](#)).

## Discusión

Este estudio es el primero en demostrar un alto rendimiento diagnóstico con un cribado activo universal y secuencial de casos de HF. Nuestro estudio muestra una alta prevalencia, al menos 1 de cada 195 individuos dentro de la cohorte estudiada de pacientes con hipercolesterolemia grave (se

considera con c-LDL > 200 mg/dl), y una tasa de confirmación mediante estudio genético en el grupo  $\geq$  6 de DLCN del 55,15%.

Nuestros resultados son más altos que los aproximadamente 1:311 descritos en la población general<sup>3</sup>. No obstante, no en todos los pacientes con escala DLCN de probable o cierta se identifica la mutación monogénica responsable. La discrepancia entre diagnóstico fenotípico y genotípico puede estar explicada por distintos factores: existencia de variantes o mutaciones en genes aún no reconocidos como causantes de HF; presencia de mutaciones en regiones no detectadas por las tecnologías disponibles en la actualidad como las mutaciones mapeadas en regiones intrónicas profundas o promotoras distales; efectos medioambientales sobre los genes (efectos epigenéticos); o interacciones entre diferentes genes en un mismo individuo<sup>14</sup>.

La valoración desde laboratorio centralizado tiene varias limitaciones, como la documentación subóptima de los registros médicos que conlleva el infradiagnóstico de la hipercolesterolemia secundaria. Por lo que el diagnóstico de HF precisa, además de un punto de corte de c-LDL, un filtro que permita el despistaje de hipercolesterolemia secundaria, consumo de fármacos y valoración de antecedentes familiares y personales, permitiendo la realización de un diagnóstico fenotípico más fiable, como hicimos en nuestro programa.

En nuestra provincia existían hasta la fecha pocos diagnósticos de HF y estos pacientes no tenían un seguimiento ni tratamiento adecuado, por este motivo desde la Unidad de

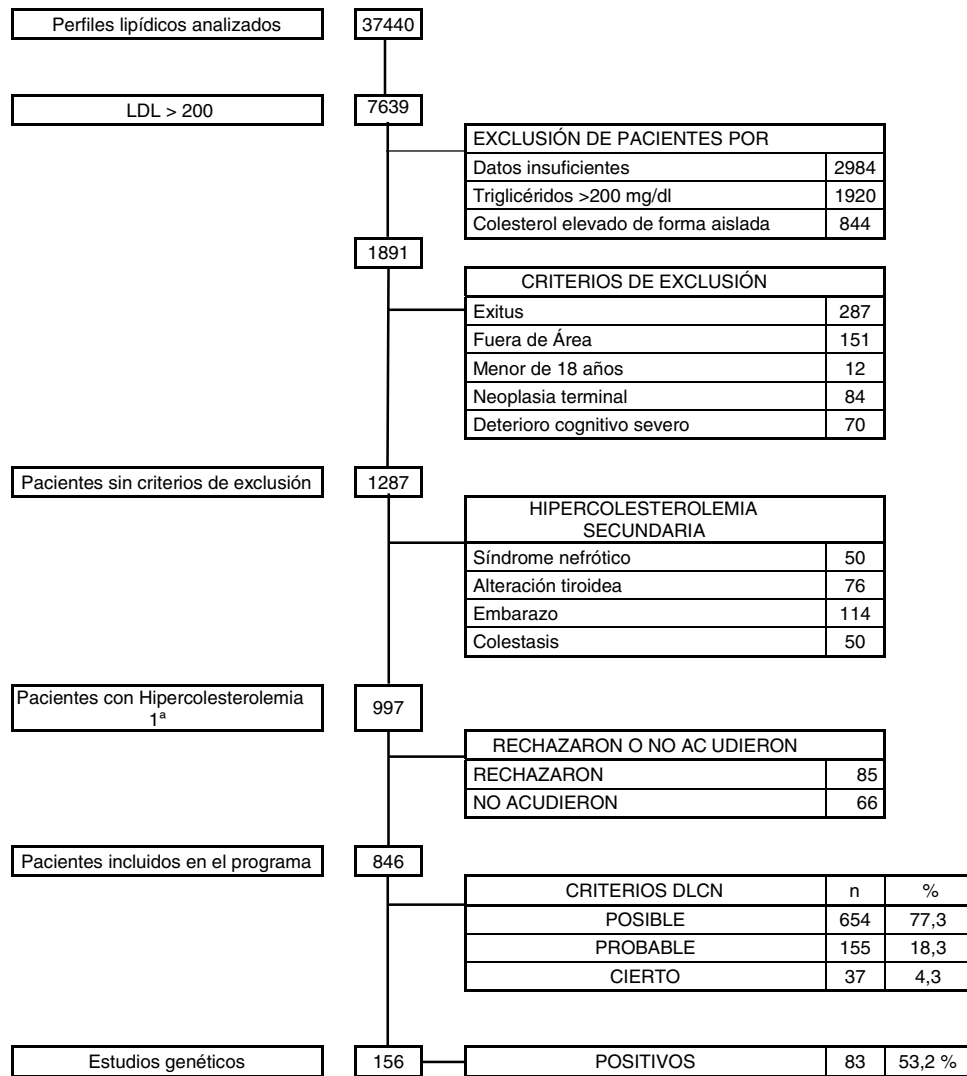


Figura 2 Diagrama con diseño del estudio, selección de pacientes con criterios de inclusión y exclusión.

Lípidos se crea el Programa de Salud DETECTA HF HUELVA, que tenía como objetivo la detección de CI y realización posterior de diagnóstico en cascada familiar. La muestra analizada, 37.440 individuos, representa solo el 7,2% de la población de Huelva. La detección a través de laboratorio utilizando punto de corte de c-LDL parece razonable. La diferencia principal con otros programas centralizados está en la coordinación entre laboratorio y Unidad de Lípidos para la correcta clasificación fenotípica de la HF.

La falta de diagnóstico previo de los CI detectados y, por tanto, sin tratamiento la gran mayoría de ellos pone de manifiesto que se requiere aún formación en el personal sanitario para detectar la HF. También respalda la creación de «sistemas de alerta» de rutina para todos los niveles de c-LDL mayor de 200 mg/dl al médico solicitante para asegurar que se realicen más pruebas de detección de HF o se remita a Unidades de Lípidos. La detección activa mediante el programa de detección de HF desde la Unidad de Lípidos ha permitido hacer el diagnóstico de HFHe en el plazo de un año al 11,6% de nuestra población estimada con la estrategia descrita.

Los programas de cribado son esenciales para diagnosticar patologías prevalentes y cuyo diagnóstico y tratamiento correcto cambien el curso de la enfermedad. La HF cumple los criterios de la OMS para el cribado universal<sup>9</sup>. Los programas de cribado son muy variados según cada país, y en muchas ocasiones el diagnóstico de la HF se realiza tras la aparición de una enfermedad cardiovascular. Algunos de estos programas parten de la base de identificar a los pacientes con HF a partir de aquellos con evento coronario prematuro. En los registros holandeses se describió una prevalencia de enfermedad cardiovascular al diagnóstico de HF del 11%; en Reino Unido un 27% en varones y 18,7% en mujeres; en España en el registro SAFEHEART un 13%<sup>15,16</sup>; 36% en Israel<sup>8</sup>; y en Lituania un 15%<sup>17</sup>. Otros programas de cribado se realizan a partir del análisis de la población únicamente con criterios clínicos, según el país ya sea utilizando criterios *Make Early Diagnosis to Prevent Early Deaths* (MED-PED), DLCN o los criterios de Simon Broome, sin llegar a realizar estudios genéticos, debido probablemente a que en muchos países, estos no se encuentran financiados por su sistema sanitario<sup>8</sup>. En España no hay a nivel nacional un programa

**Tabla 1** Características de los pacientes con hipercolesterolemia familiar participantes en el programa de salud DETECTA HF-HUELVA. Comparación de características de los pacientes según resultados de estudio genético y según criterios DLCN

Clasificación	Estudio genético			DLCN		
	Estudio genético negativo (n = 73)	Estudio genético positivo (n = 83)	p	Posible 3-5 (n = 642)	Probable/Cierta (n = 201)	p
Edad. Media (DE)	57 (7)	53 (10)	0,015	58 (8)	55 (9)	< 0,001
Varones, n (%)	23 (31,5)	28 (33,7)	0,863	215 (33,5)	55 (27,4)	0,104
AF ASCVD precoz, n (%)	8 (11)	9 (10,8)	0,995	50 (7,8)	12 (6)	0,389
ASCVD, n (%)	8 (11)	9 (10,8)	0,796	55 (3,1)	13 (2)	0,403
HTA, n (%)	22 (30)	27 (32)	0,705	216 (33,6)	56 (27,9)	0,126
DM2, n (%)	6 (8,2)	5 (6)	0,610	45 (7)	17 (8,5)	0,492
Tabaquismo, n (%)	44 (60,3)	45 (54,2)	0,404	341 (53,1)	119 (59,2)	0,13
Arco corneal, n (%)	5 (6,8)	9 (10,8)	0,370	21 (3,3)	8 (4)	0,63
Xantoma tendinoso, n (%)	1 (1,3)	5 (6)	0,127	11 (1,7)	1 (0,5)	0,204
PAS. Media (DE)	131 (15)	131 (16)	0,172	132 (16)	131 (1)	0,172
PAD. Media (DE)	82 (9)	82 (9)	0,777	81 (10)	81 (10)	0,777
IMC. Media (DE)	27,4 (3,7)	26,7 (4,6)	0,360	27,72 (4,49)	27,43 (4,29)	0,427
Colesterol total. Media (DE)	263,7 (70)	271,15 (71,3)	0,589	239,4 (45,01)	265,79 (71,84)	< 0,001
c-HDL. Media (DE)	60 (14)	58 (15)	0,380	60,86 (14,78)	58,42 (14,29)	0,046
c-LDL. Media (DE)	199 (65)	206 (74)	0,538	167,76 (46,34)	199,28 (70,48)	< 0,001
HbA1c. Media (DE)	5,58 (0,4)	5,62 (0,6)	0,604	5,64 (0,6)	5,67 (0,63)	0,604
TG. Media (DE)	135 (61)	125 (58)	0,676	135,69 (76,17)	133,14 (65,01)	0,676
APOB. Media (DE)	155 (43)	160 (49)	0,491	137,42 (31,73)	156,62 (47,67)	< 0,001
Lpa. Media (DE)	41 (43)	45 (56)	0,743	40,02 (48,61)	46,02 (52,03)	0,174

APOB: apolipoproteína B; AF ASCVD: antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular aterosclerótica; ASCVD: enfermedad cardiovascular aterosclerótica; c-LDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; DE: desviación estándar; DLCN: *Dutch Lipid Clinic Network*; DM2: diabetes mellitus tipo 2; HbA1c: hemoglobina glicosilada; HTA: hipertensión arterial; IMC: índice de masa corporal; Lpa: lipoproteína a; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; TG: triglicéridos.

**Tabla 2** Tratamiento hipolipemiente que recibían los pacientes al entrar en el programa de salud

Tratamiento hipolipemiente	n	%
<i>Estatina de alta potencia</i>	145	27,9
Atorvastatina 40-80 mg	108	20,8
Rosuvastatina 20 mg	37	7,1
<i>Estatina de moderada/baja potencia</i>	375	72,1
Simvastatina 10-20 mg	337	64,8
Pitavastatina 1-4 mg	22	4,3
Pravastatina 10-40 mg	10	1,9
Fluvastatina 20-80 mg	6	1,1
<i>Ezetimiba asociada</i>	42	4,9

de cribado efectivo ni establecido de forma simétrica en todas las comunidades autónomas. Esto constituye una de las principales barreras para realizar una prevención eficaz de la enfermedad coronaria prematura de estos pacientes en nuestro país. Además, se dispone de estudios de coste-efectividad que apoyan el cribado en cascada familiar como una herramienta principal para su diagnóstico<sup>18–20</sup>.

Las características de los pacientes de la cohorte de nuestro programa de salud son similares a lo publicado previamente, aunque con una principal diferencia en la prevalencia de eventos cardiovasculares al diagnóstico que en nuestros pacientes es más baja de lo publicado, un 10,5%. En España aproximadamente el 15% de la población con

HF ha presentado un evento cardiovascular aterosclerótico, con resultados similares en otros países como Estados Unidos, Dinamarca o Reino Unido<sup>7,21</sup>. La causa principal de esta baja prevalencia es achacable a la búsqueda activa de pacientes asintomáticos. Al identificarlos de forma precoz nos aseguramos de hacer una valoración completa y unas recomendaciones de tratamiento adecuadas, para así poder retrasar o evitar la aparición de estas complicaciones. Se ha demostrado que el uso temprano de estatinas en asociación o no a ezetimiba en HF reduce la morbimortalidad<sup>22–24</sup>. La ausencia de diagnóstico previo de HF en nuestros pacientes justifica en parte que menos del 12% recibieran tratamiento con estatinas de alta potencia. A pesar del correcto



tratamiento con estatinas y/o ezetimiba, algunos pacientes no alcanzan el objetivo terapéutico con estas terapias. La introducción de nuevos tratamientos hipolipemiantes como los inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (iPCSK9) ha demostrado potenciar el descenso de c-LDL en estos pacientes pudiendo alcanzar los objetivos recomendados<sup>4,25-27</sup>.

## Conclusiones

Con los resultados que publicamos, la estrategia de diagnóstico mediante alerta de laboratorio centralizado es efectiva. Haciendo un primer cribado desde Laboratorio a través de una alerta al médico que solicite la analítica, junto con la búsqueda oportunista de casos sospechosos y posterior derivación a clínicas especializadas, podría ser un programa de cribado nacional eficiente. La sensibilización y formación sobre HF de las distintas áreas médicas, y una estrecha colaboración con los médicos de Atención Primaria es fundamental para que este programa de cribado sea eficaz.

## Autoría

Concepción y diseño del estudio: Manuel Jesús Romero Jiménez. Adquisición de datos: María Angustias Díaz Santos. Análisis e interpretación de datos: María Elena Mansilla Rodríguez, Elena Sánchez Ruiz-Granados. Redacción del artículo: Eva Nadiejda Gutiérrez-Cortizo. Revisión crítica de contenido intelectual: Manuel Jesús Romero-Jiménez, Francisco Javier Caballero Granados, José Luis Sánchez Ramos. Aprobación final de la versión a presentar: Eva Nadiejda Gutiérrez-Cortizo, Manuel Jesús Romero-Jiménez, Pedro Mata.

## Financiación

Para poder llevar a cabo este programa de salud recibimos financiación de la Fundación Andaluza Beturia para la Investigación en Salud (FABIS).

## Conflicto de intereses

Ninguno.

## Bibliografía

- Plana N, Rodríguez-Borjabad C, Ibarretxe D, Masana L. Familial hypercholesterolemia in childhood and adolescents: A hidden reality. *Clin e Investig Arterioscler*. 2017;29:129-40, <http://dx.doi.org/10.1016/j.arteri.2016.11.002>.
- Wald DS, Bestwick JP. Reaching detection targets in familial hypercholesterolaemia: Comparison of identification strategies. *Atherosclerosis*. 2020;293:57-61, <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.11.028>.
- Hu P, Dharmayat KI, Stevens CAT, Sharabiani MTA, Jones RS, Watts GF, et al. Prevalence of familial hypercholesterolemia among the general population and patients with atherosclerotic cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2020;141:1742-59, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044795>.
- Watts GF, Gidding SS, Mata P, Pang J, Sullivan DR, Yamashita S, et al. Familial hypercholesterolaemia: evolving knowledge for designing adaptive models of care. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17:360-77, <http://dx.doi.org/10.1038/s41569-019-0325-8>.
- Rubio-Marín P, Michán-Doña A, Maraver-Delgado J, Arroyo-Olivares R, Barrado Varea R, Pérez de Isla L, et al. Cascade screening program for familial hypercholesterolemia. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2018;65:280-6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.endinu.2017.12.009>.
- Mata P, Alonso R, Ruiz A, Gonzalez-Juanatey JR, Badimón L, Díaz-Díaz JL, et al. Diagnosis and treatment of familial hypercholesterolemia in Spain: Consensus document. *Aten Primaria*. 2015;47:56-65, <http://dx.doi.org/10.1016/j.aprim.2013.12.015>.
- Pérez de Isla L, Alonso R, Mata N, Saltijeral A, Muñiz O, Rubio-Marín P, et al. Coronary heart disease, peripheral arterial disease, and stroke in familial hypercholesterolaemia: Insights from the SAFEHEART registry (Spanish familial hypercholesterolaemia cohort study). *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016;36:2004-10, <http://dx.doi.org/10.1161/ATVBAHA.116.307514>.
- Elis A, Leventer-Roberts M, Bachrach A, Lieberman N, Durst R, Knobler H, et al. The characteristics of patients with possible familial hypercholesterolemia—screening a large payer/provider healthcare delivery system. *QJM*. 2020;113:411-7, <http://dx.doi.org/10.1093/qjmed/hcz327>.
- Wilemon KA, Patel J, Aguilar-Salinas C, Ahmed CD, Alkhnifsawi M, Almahmeed W, et al. Reducing the clinical and public health burden of familial hypercholesterolemia. *JAMA Cardiol*. 2020;5:217-29, <http://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2019.5173>.
- Vallejo-Vaz AJ, De Marco M, Stevens CAT, Akram A, Freiburger T, Hovingh GK, et al., Overview of the current status of familial hypercholesterolaemia care in over 60 countries - The EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC). *Atherosclerosis*. 2018;277:234-55, <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.08.051>.
- Mirzaee S, Choy KW, Doery JCG, Zaman S, Cameron JD, Nasis A. The tertiary hospital laboratory; a novel avenue of opportunistic screening of familial hypercholesterolemia. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2019;23:100354, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcha.2019.100354>.
- World Health Organization. Familial Hypercholesterolemia: Report of a second WHO consultation, World Health Organization, Human Genetics programme, Division of Non-communicable Diseases. World Health Organization, Geneva, Switzerland; 1999. (WHO publication no.WHO7HGN/FH/CONS/99.2).
- Vickery AW, Bell D, Garton-Smith J, Kirke AB, Pang J, Watts GF. Optimising the detection and management of familial hypercholesterolaemia: Central role of primary care and its integration with specialist services. *Hear Lung Circ*. 2014;23:1158-64, <http://dx.doi.org/10.1016/j.hlc.2014.07.062>.
- Gómez A, Helman L, Varsi AC, Giunta G, Toscanini U, Cuniberti L. Genetic testing of familial hypercholesterolemia in a hospital-based population of the city of Buenos Aires [Estudio genético de hipercolesterolemia familiar en una población hospitalaria de la ciudad de Buenos Aires]. *Rev Argent Cardiol*. 2018;86:103-9, <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v86.i2.11334>.
- Florentin M, Kostapanos MS, Elisaf MS, Liberopoulos EN. Prevalence, identification, and scouting for familial hypercholesterolaemia including registries. *Curr Pharm Des*. 2018;24:3605-15, <http://dx.doi.org/10.2174/1381612824666181009103440>.
- Amor-Salamanca A, Castillo S, Gonzalez-Vioque E, et al. Genetically confirmed familial hypercholesterolemia in patients with

- acute coronary syndrome. *Jam Coll Cardiol.* 2017;70:1732–40, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2017.08.009>.
17. Petrulioniene Z, Gargalskaite U, Kutkiene S, Staigyte J, Cerkauskiene R, Laucevicius A. Establishing a national screening programme for familial hypercholesterolaemia in Lithuania. *Atherosclerosis.* 2018;277:407–12, <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.012>.
  18. Lázaro P, Pérez de Isla L, Watts GF, Alonso R, Norman R, Muñoz O, et al. Cost-effectiveness of a cascade screening program for the early detection of familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol.* 2017;11:260–71, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacl.2017.01.002>.
  19. Gidding SS, Sheldon A, Neben CL, Hannah E, Law S, Zhou AY, et al. Patient acceptance of genetic testing for familial hypercholesterolemia in the CASCADE FH Registry. *J Clin Lipidol.* 2020;14:218–23, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacl.2020.02.001>, e2.
  20. Hendricks-Sturup RM, Mazor KM, Sturm AC, Lu CY. Barriers and facilitators to genetic testing for familial hypercholesterolemia in the United States: A review. *J Pers Med.* 2019;9:1–13, <http://dx.doi.org/10.3390/jpm9030032>.
  21. Climent E, Pérez-Calahorra S, Marco-Benedí V, Plana N, Sánchez R, Ros E, et al. Effect of LDL cholesterol, statins and presence of mutations on the prevalence of type 2 diabetes in heterozygous familial hypercholesterolemia. *Sci Rep.* 2017;7:1–8, <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-017-06101-6>.
  22. 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, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2016.04.054>.
  23. Humphries SE, Cooper JA, Seed M, Capps N, Durrington PN, Jones B, et al. Coronary heart disease mortality in treated familial hypercholesterolaemia: Update of the UK Simon Broome FH register. *Atherosclerosis.* 2018;274:41–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.04.040>.
  24. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2015;372:2387–97, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1410489>.
  25. Pérez de Isla L, Alonso R, Mata N, Fernández-Pérez C, Muñoz O, Díaz-Díaz JL, et al. Predicting cardiovascular events in familial hypercholesterolemia. The SAFEHEART Registry (Spanish Familial Hypercholesterolemia Cohort Study). *Circulation.* 2017;135:2133–44, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024541>.
  26. Defesche JC, Gidding SS, Harada-Shiba M, Hegele RA, Santos RD, Wierzbicki AS. Familial hypercholesterolaemia. *Nat Rev Dis Prim.* 2017;3:17093, <http://dx.doi.org/10.1038/nrdp.2017.93>.
  27. Pérez de Isla L, Arroyo-Olivares R, Muñoz-Grijalvo O, Díaz-Díaz JL, Zambón D, Fuentes F, et al. Long-term effect of 2 intensive statin regimens on treatment and incidence of cardiovascular events in familial hypercholesterolemia: The SAFEHEART study. *J Clin Lipidol.* 2019;13:989–96, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacl.2019.10.005>.