

Universidad de Huelva

Departamento de Enfermería



Programa para la detección de hipercolesterolemia familiar en la provincia de Huelva

**Memoria para optar al grado de doctora
presentada por:**

Eva Nadiejda Gutiérrez Cortizo

Fecha de lectura: 26 de marzo de 2021

Bajo la dirección de los doctores:

José Luis Sánchez Ramos

Manuel Jesús Romero Jiménez

Huelva, 2021



TESIS DOCTORAL

UNIVERSIDAD DE HUELVA

PROGRAMA DE DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA SALUD



**PROGRAMA PARA LA DETECCIÓN DE
HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR EN LA PROVINCIA DE
HUELVA**

EVA NADIEJDA GUTIÉRREZ CORTIZO

**DR. JOSÉ LUIS SÁNCHEZ RAMOS
DR. MANUEL JESÚS ROMERO JIMÉNEZ**

HUELVA, 2020

PROGRAMA PARA LA DETECCIÓN DE HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR EN LA PROVINCIA DE HUELVA

Memoria presentada para la obtención del grado de Doctor en Medicina por la Universidad de Huelva, realizada por la Doctoranda Eva Nadiejda Gutiérrez Cortizo, bajo la dirección del Prof. Dr. D. José Luis Sánchez Ramos y el Dr. D. Manuel Jesús Romero Jiménez.

Huelva, 2020.



**Universidad
de Huelva**

AGRADECIMIENTOS

Mi primer agradecimiento es para Manu, gracias. Esta tesis doctoral no habría sido posible sin tu ayuda. Desde que inicié mi carrera como médico has estado ahí y me has acompañado todo el camino, inicialmente como tutor, y ahora como compañero. Tú me has enseñado mucho más que medicina, me has transmitido tu amor y dedicación por la investigación, por la ciencia y por el trabajo bien hecho. Sin tu apoyo y tus enseñanzas no hubiera llegado a donde estoy.

A mis directores de tesis, José Luis y Manu, por vuestra disponibilidad y dedicación, por todos los consejos que me habéis dado, todas las revisiones que ha tenido este trabajo y por haberme mostrado que era capaz. Vuestra experiencia ha sido esencial para que esta tesis doctoral se llevase a cabo. Gracias por estar ahí, por todos los correos contestados y todas las llamadas con dudas. Sin vosotros no hubiera sido posible.

A todos y cada uno de los miembros de la Unidad de Lípidos y Riesgo Vascular del Hospital Infanta Elena que han formado parte de este proyecto, vosotros lo habéis hecho posible: Manu, Javier, Elena, Marian , José María, Cinta y Paqui; así como al equipo de laboratorio de mi hospital, ya que vuestra colaboración ha sido esencial. Gracias también por haberme permitido tener una formación completa, y haberme podido especializar en la rama de esta Medicina Interna que adoro. *Cuando eliges un trabajo que te gusta, no vuelves a trabajar en tu vida.*

A mis padres y hermana, por permitirme estudiar la carrera que quería y darme todas las herramientas necesarias para convertirme en la persona que he llegado a ser. Por vuestro apoyo incondicional, compartiendo conmigo mis triunfos, pero también mis fracasos. Especial agradecimiento a mi madre, por obligarme a tomar una de las decisiones más importantes de mi vida, con la que yo no estaba segura, pero que ha permitido que llegue a donde estoy ahora y ser la médica que soy, porque mirando atrás ha sido la mejor elección que pude haber hecho, y sin ese empujón, no habría sido así. Gracias.

A mi marido Ramón, gracias por estar siempre ahí y apoyarme en todo. Tu paciencia con mi trabajo, reuniones, congresos, cursos... y ahora la tesis, es de admirar. Eres la constante que me ayuda a seguir adelante.

A Gonzalo, que aún sin haber nacido, has sido quien me ha dado el último empujón que necesitaba para terminar uno de los trabajos más importantes que he tenido entre mis manos.

ÍNDICE GENERAL

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS.....	13
RESUMEN.....	17
SUMMARY	18
1 INTRODUCCIÓN	21
1.1 LA SITUACIÓN DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR A NIVEL MUNDIAL	21
1.2 LA SITUACIÓN DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN ESPAÑA.....	23
1.3 LA SITUACIÓN DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN ANDALUCÍA.....	25
1.4 FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR.....	26
1.4.1 Clásicos	26
1.4.2 Lipoproteína (a).....	27
1.5 HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR.....	29
1.5.1 Prevalencia.....	30
1.5.2 Genética.....	30
1.5.3 Manifestaciones clínicas	33
1.5.3.1 Niveles de lípidos y manifestaciones cardiovasculares.....	33
1.5.3.2 Depósitos extravasculares	35
1.5.3.2.1 Xantoma tendinoso.....	35
1.5.3.2.2 Arco corneal	36
1.5.4 Diagnóstico y programas de cribado	37
1.5.4.1 Tipos de cribado.....	42
1.5.5 Valoración del Riesgo Vascular en la HF.....	43
1.5.6 Tratamiento	45
1.5.6.1 Objetivo terapéutico.....	45
1.5.6.2 Cambios en estilo de vida	47
1.5.6.2.1 Dieta.....	48
1.5.6.2.2 Ejercicio Físico	51
1.5.6.2.3 Tabaco y Alcohol	52
1.5.6.3 Estatinas.....	52
1.5.6.4 Ezetimiba	54
1.5.6.5 Secuestradores de ácidos biliares.....	54
1.5.6.6 Inhibidores PCSK9	55
1.5.6.7 Lomitapida	56
1.5.6.8 Mipomersen.....	57
1.5.6.9 Inclisiran.....	57
1.5.6.10 Ácido Bempedoico	58
1.5.6.11 Aféresis de LDL.....	59
1.5.6.12 Trasplante Hepático.....	62
2 JUSTIFICACIÓN Y FINALIDAD	63
3 OBJETIVOS	65
4 MATERIAL Y MÉTODO	67
4.1 DISEÑO	67
4.2 ÁMBITO	67
4.3 POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	67
4.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	67
4.5 CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	68
4.6 COMITÉ DE ÉTICA	68
4.7 VARIABLES	68

4.8	DESARROLLO DEL PROGRAMA	72
4.8.1	<i>Cronograma</i>	73
4.8.2	<i>Material</i>	74
4.8.3	<i>Método</i>	74
4.8.3.1	Fases del Programa	74
4.8.3.2	Jornadas de fin de semana	75
4.9	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	76
5	RESULTADOS.....	77
5.1	CARACTERÍSTICAS GENERALES	79
5.1.1	<i>Muestra general</i>	79
5.1.2	<i>Muestra Hipercolesterolemia Familiar</i>	81
5.2	LIPOPROTEÍNA (A)	83
5.3	DIETA	86
5.4	TRATAMIENTO	88
5.4.1	<i>Estatinas y Ezetimiba</i>	88
5.4.2	<i>Inhibidores PCSK9</i>	88
5.5	ESTUDIO GENÉTICO	89
5.5.1	<i>General</i>	89
5.5.2	<i>I Jornadas Hipercolesterolemia Familiar</i>	92
6	DISCUSIÓN	93
7	CONCLUSIONES.....	99
8	BIBLIOGRAFÍA	101
	ANEXO I: HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE	111
	ANEXO II: CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	113
	ANEXO III: AUTORIZACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA.....	115
	ANEXO IV: DECLARACIÓN DE HELSINKI DE LA ASOCIACIÓN MÉDICA MUNDIAL – PRINCIPIOS ÉTICOS PARA LAS INVESTIGACIONES MÉDICAS EN SERES HUMANOS.....	117
	ANEXO V: HOJA DE RECOGIDA DE DATOS	123
	ANEXO VI. TRABAJOS CIENTÍFICOS DERIVADOS LA TESIS DOCTORAL	135

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1. ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES COMUNES, MORTALIDAD RELACIONADA Y CARGA DE ENFERMEDAD EN 2015.	22
TABLA 2. CRITERIOS DE SOSPECHA CLÍNICA PARA HF.	37
TABLA 3. CRITERIOS DE LA RED DE CLÍNICAS DE LÍPIDOS HOLANDESAS (DUTCH LIPID CLINIC NETWORK, DLCN) PARA EL DIAGNÓSTICO DE HIPOERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR.	39
TABLA 4. CRITERIOS MED-PED.	40
TABLA 5. CRITERIOS SIMON BROOME.	41
TABLA 6. OBJETIVOS DE TRATAMIENTO RECOMENDADOS POR LAS GUÍAS PARA PACIENTES CON HFHE. ...	47
TABLA 7. NIVELES DE EVIDENCIA SOBRE DIETAS SALUDABLES Y RIESGO CARDIOVASCULAR.	48
TABLA 8. RECOMENDACIONES DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ATROSCLOSIS (SEA) PARA UNA DIETA CARDIOSALUDABLE.	51
TABLA 9. DIAGRAMA CON DISEÑO DEL ESTUDIO, SELECCIÓN DE PACIENTES CON CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.	78
TABLA 10. RESULTADOS DE LAS CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE HIPERCOLESTEROLEMIA PRIMARIA.	80
TABLA 11. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES CON HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR PARTICIPANTES EN EL PROGRAMA DE SALUD DETECTA HF-HUELVA.	82
TABLA 12. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES CON NIVELES NORMALES Y ALTOS DE LIPOPROTEÍNA (A).	84
TABLA 13. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES SEGÚN NIVELES DE LIPOPROTEÍNA (A).	85
TABLA 14. RESULTADOS DE ADHERENCIA A DIETA MEDITERRÁNEA EN EL PROGRAMA DETECTA-HF HUELVA.	87
TABLA 15. TRATAMIENTO HIPOLIPEMIANTE QUE RECIBÍAN LOS PACIENTES AL ENTRAR EN EL PROGRAMA DE SALUD.	88
TABLA 16. RESULTADOS GENÉTICOS DE LOS POSIBLES CASOS ÍNDICE IDENTIFICADOS A TRAVÉS DEL PROGRAMA DETECTA-HF HUELVA.	89
TABLA 17. RESULTADO DE LOS ESTUDIOS GENÉTICOS DEL PROGRAMA DETECTA-HF HUELVA Y DE LAS I JORNADAS DE HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR.	91
TABLA 18. DISTRIBUCIÓN DE LAS MUTACIONES SEGÚN GEN AFECTADO.	91

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1. TENDENCIAS TEMPORALES DEL NÚMERO DE DEFUNCIONES Y TASAS DE MORTALIDAD ESTANDARIZADAS POR EDAD POR ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN ESPAÑA, 1996 A 2016.	24
FIGURA 2. DOS PARTÍCULAS DE LP(A) CON DIFERENTE TAMAÑO DE APO(A).	28
FIGURA 3. PROTEÍNAS QUE AFECTAN LA FUNCIÓN DEL RECEPTOR DE LIPOPROTEÍNAS DE BAJA DENSIDAD.	31
FIGURA 4. ESPECTRO GENÉTICO Y FENOTÍPICO DE LA HF.	33
FIGURA 5. CARGA DE COLESTEROL LDL EN INDIVIDUOS CON O SIN HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR COMO FUNCIÓN DE LA EDAD DE INICIO DE LA TERAPIA CON ESTATINAS.	34
FIGURA 6. DISTRIBUCIÓN RELATIVA DE TERRITORIOS CARDIOVASCULARES CLÍNICAMENTE IMPLICADOS EN PACIENTES CON HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR (HF) Y SUS FAMILIARES NO AFECTADOS.	35
FIGURA 7. DEPÓSITOS EXTRAVASCULARES DE COLESTEROL.	36
FIGURA 8. SIGNOS DE HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR.	37
FIGURA 9. RIESGO DE ENFERMEDAD CORONARIA EN TODAS LAS CATEGORÍAS DE NIVEL DE CLDL Y ESTADO DE MUTACIÓN CAUSANTE DE HF.	44
FIGURA 10. HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR. EVALUACIÓN Y ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR EN ADULTOS.	46
FIGURA 11. INCIDENCIA DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR POR GRUPO DE INTERVENCIÓN EN EL ESTUDIO PREDIMED (PREVENCIÓN CON DIETA MEDITERRÁNEA).	50
FIGURA 12. TRATAMIENTO SECUENCIAL EN ADULTOS CON HF.	60
FIGURA 13. REGRESIÓN DE LOS XANTOMAS ERUPTIVOS EN PACIENTE CON HFHO TRAS TRATAMIENTO CON LDL AFÉRESIS Y FÁRMACOS HIPOLIPEMIANTES, TRAS 4 AÑOS DE TRATAMIENTO.	61
FIGURA 14. DESCENSO DEL COLESTEROL LDL SEGÚN EL TRATAMIENTO APLICADO EN NIÑOS CON HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR HOMOCIGOTA.	61
FIGURA 15. NIVELES DE LIPOPROTEÍNA (A) EN PACIENTES CON HIPERCOLESTEROLEMIA PRIMARIA.	86
FIGURA 16. MUTACIONES DE HF Y SU DISTRIBUCIÓN DE INDIVIDUOS CON UN ÚNICO GEN AFECTADO.	90
FIGURA 17. MUTACIONES DE HF Y SU DISTRIBUCIÓN DE INDIVIDUOS CON MÁS DE UN GEN AFECTADO.	90

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

ADN: ácido desoxirribonucleico

AEM: Agencia Europea del Medicamento

ALT: alanino aminotransferasa

APOB: apolipoproteína B

APOE: apolipoproteína E

ARNm: ácido ribonucleico mensajero

AOVE: aceite de oliva virgen extra

cHDL: *high-density lipoprotein cholesterol*

CI: caso índice

cLDL: *low-density lipoprotein cholesterol*

CPK: creatinin fosfoquinasa

CT: colesterol total

DASH: *Dietary Approaches to Stop Hypertension*

DE: desviación estándar

DETECTA-HF: programa para la detección de Hipercolesterolemia Familiar

DLCN: *Dutch Lipid Clinic Network*

DM: diabetes mellitus

ECG: electrocardiograma

ECP: enfermedad coronaria prematura

ECV: enfermedad cardiovascular

ESC: *European Society Cardiology*

ESC/EAS: *European Society Cardiology/European Atherosclerosis Society*

FDA: *Food and Drug Administration*

FRCV: factores de riesgo cardiovascular

GBD: *Global Burden of Disease*

HAR: Hipercolesterolemia Autosómica Recesiva

HF: Hipercolesterolemia Familiar

HFHe: Hipercolesterolemia Familiar Heterocigota

HFHo: Hipercolesterolemia Familiar Homocigota

HMG-CoA reductasa: 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa

HR: *Hazard ratio*

HTA: hipertensión arterial

IAM: infarto agudo de miocardio

IMC: índice de masa corporal

iPCSK9: inhibidor de la proproteína convertasa de subtilisina/kexina 9

LDLR: *low-density lipoprotein receptor*

LDLRAP1: *low-density lipoprotein receptor adaptor protein 1*

Lp(a): lipoproteína (a)

MED-PED: *Make Early Diagnosis Prevent Early Death in medical pedigree*

MTTP: proteína transportadora de triglicéridos microsomales

NHC: número de historia clínica

NHUSA: Número de Historia Única de Salud de Andalucía

NGS: secuenciación de próxima generación

NPC1L1: proteína transportadora intestinal similar a la proteína 1 Niemann-Pick C1

OMS: Organización Mundial de la Salud

OR: *Odds Ratio*

PCSK9: proproteína convertasa de subtilisina/kexina 9

PREDIMED: PREvención con Dieta MEDiterránea

SAFEHEART: *the SpAnish Familial HypErCholEsterolaemiA CohoRt STudy*

SAFEHEART-RE: *the SpAnish Familial HypErCholEsterolaemiA CohoRt Study- risk equation*

STAP1: *Signal Transducing Adaptor Family Member 1*

TG: triglicéridos

UC: Unión Europea

VLDL: *very low-density lipoprotein*

RCV: riesgo cardiovascular

RESUMEN

INTRODUCCIÓN:

La Hipercolesterolemia Familiar es la causa genética más frecuente de enfermedad coronaria prematura, asociando una importante morbilidad. La mayoría de los casos están sin diagnosticar y el retraso en el diagnóstico impide el correcto tratamiento precoz para intentar cambiar el curso de la enfermedad. No existen estrategias efectivas de cribado a nivel nacional que aseguren un correcto diagnóstico, lo que constituye un problema de Salud Pública.

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 severa a través de las analíticas realizadas en los laboratorios de referencia con resultados de colesterol total mayor de 300 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 37440 analíticas con perfil lipídico. La prevalencia puntual de hipercolesterolemia primaria severa en pacientes sometidos a pruebas de perfil lipídico de laboratorio fue 1:195. Tras el cribado fueron vistos en la Unidad de Lípidos 846 individuos, de los cuales fueron diagnosticados de Hipercolesterolemia Familiar según criterios de la Red de Clínicas de Lípidos Holandesas como posibles 654 y probables/definitivos 192 individuos, lo que supone 1.74 % y 0.51 % de la población general examinada respectivamente.

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 Hipercolesterolemia Familiar 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.

SUMMARY

BACKGROUND:

Familial Hypercholesterolemia is the most frequent genetic cause of premature coronary disease, associated with significant morbidity and mortality. Most of the cases are undiagnosed and the delay in the diagnosis prevents the correct early treatment to try to change the course of the disease. There are no effective screening strategies at the national level to ensure a correct diagnosis, which constitutes a Public Health problem.

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.

MATERIAL AND 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:

37440 blood tests with lipid profile were examined. The prevalence of severe primary hypercholesterolemia in patients subjected to laboratory lipid profile tests was 1: 195. After screening, 846 individuals were seen in the Lipid Unit, of which they were diagnosed with Familial Hypercholesterolemia according to the criteria of the Dutch Lipid Clinic Network as possible 654 and probable/definitive 192 individuals, which represents 1.74 % and 0.51 %. of the general population examined respectively.

CONCLUSIONS:

With the results we publish, the centralized laboratory alert diagnostic strategy is effective. Making a first screening from the Laboratory through an alert to the doctor requesting the analysis, together with the opportunistic search for suspected cases and subsequent referral to specialized clinics, could be an efficient national screening program. Awareness and training on Familial Hypercholesterolemia in the different medical areas, and close collaboration with Primary Care physicians is essential for this screening program to be effective.

1 INTRODUCCIÓN

1.1 LA SITUACIÓN DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR A NIVEL MUNDIAL

Las enfermedades cardiovasculares (ECV), entre las que se incluyen fundamentalmente la cardiopatía isquémica, la enfermedad cerebrovascular y la enfermedad arterial periférica, constituyen una de las principales causas de morbilidad y discapacidad, y la primera causa de muerte en los países occidentales (1). Estas enfermedades constituyen un problema de salud de primer orden en todo el mundo. Alrededor de 16. millones de muertes se deben a las ECV según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2003 (2).

En 2009 las ECV les costaron a los sistemas sanitarios de la Unión Europea (UE) aproximadamente 106.000 millones de euros. Esto representa un coste per cápita de 212 € al año, alrededor del 9 % del gasto sanitario total en la UE. El coste de la atención hospitalaria para pacientes con ECV representó aproximadamente el 49 %, y el de los medicamentos aproximadamente el 29 % (3). En Estados Unidos, los costes directos anuales de ECV se triplicarán entre 2010 y 2030 (4).

La transición epidemiológica en el siglo XX estuvo acompañada de una disminución de las muertes y discapacidades por enfermedades transmisibles y un aumento de las enfermedades no transmisibles. De las enfermedades no transmisibles, las ECV son ahora la principal causa de mortalidad y morbilidad en todo el mundo. En 2013, la OMS lanzó el Plan de Acción Global 25 × 25, una ambiciosa hoja de ruta para que los países redujeran la mortalidad prematura relacionada con las enfermedades no transmisibles en un 25 % para 2025. El plan de acción mundial se centra en el fortalecimiento de los servicios de salud y las políticas públicas para prevenir y manejar las 4 enfermedades no transmisibles más importantes: la ECV, el cáncer, la diabetes mellitus (DM) y las enfermedades respiratorias crónicas, que son las que más contribuyen a la morbilidad y la mortalidad global; y los 4 comportamientos principales relacionados con la salud: el consumo de tabaco, la dieta, la actividad física y el alcohol. De estas 4 enfermedades, las muertes por ECV se encuentran entre las más susceptibles de un cambio rápido, lo que sugiere que para lograr este ambicioso objetivo sería necesario reducir las muertes por ECV en > 25 %. Este compromiso internacional está ahora consagrado en los Objetivos de Desarrollo Sostenible, que forman la base para medir el progreso de los países para mejorar los resultados de salud en todos los niveles de desarrollo hasta 2030. Sin embargo, una acción eficaz requiere datos mundiales fiables sobre las ECV, sus principales factores de riesgo e información sobre las principales barreras de tratamiento y prevención eficaces de las ECV si se desea diseñar e implementar una política de salud basada en la evidencia (5). Los estudios de prevalencia de factores de riesgo cardiovascular son de gran interés para definir políticas de salud para la prevención cardiovascular. Las posibles diferencias regionales en tales tasas de

prevalencia también son importantes porque pueden usarse para la asignación de recursos y para inferir el éxito o no de las políticas basadas en áreas para abordar las ECV (6).

La principal fuente de datos sobre la carga mundial de ECV es el proyecto *Global Burden of Disease* (GBD). El número mundial de muertes por ECV ha aumentado durante la última década en un 12.5 %. Las ECV ahora representan aproximadamente un tercio de todas las muertes a nivel mundial. Estos cambios son impulsados por el crecimiento y el envejecimiento de la población, y el mayor número se produce en países del sur y este de Asia debido a su gran y creciente población. Las tasas de mortalidad específicas por edad han caído un 15.6 % entre 2005 y 2015, aunque los datos recientes sugieren que esta tasa de disminución se ha ralentizado. Estas disminuciones han sido mayores en los países de ingresos altos, pero también están ocurriendo en muchos países de ingresos medios y países de ingresos bajos. El efecto neto de estos cambios es que la mayoría de las muertes por ECV ahora ocurren en países de ingresos medios y bajos. Más del 95 % de todas las muertes por ECV son atribuibles a 6 afecciones: cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular, cardiopatía hipertensiva (que en última instancia da lugar a insuficiencia cardíaca), cardiomiopatía, cardiopatía reumática y fibrilación auricular (Tabla 1) (5).

TABLA 1. ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES COMUNES, MORTALIDAD RELACIONADA Y CARGA DE ENFERMEDAD EN 2015.

	Total Number of Estimated Deaths 2015 Globally (Thousands)	Cumulative Percentage of CVD Deaths	Age-Standardized Death Rate (per 100 000 Person-Years)	Ranking Based on Disease Burden (Measured by DALYs)
All deaths	55 792		850	
All cardiovascular deaths	17 921	100%	285	
Ischemic heart disease	8917	49.8%	142	1
Cerebrovascular disease	6326	85.1%	101	2, hemorrhagic/other stroke 3, ischemic stroke
Hypertensive heart disease	962	90.4%	15.4	4
Cardiomyopathy and myocarditis	353	92.4%	5.4	7
Rheumatic heart disease	319	94.2%	4.8	6
Atrial fibrillation	195	95.3%	3.3	8
Aortic aneurysm	168	96.2%	2.7	9
Endocarditis	84	96.7%	1.3	10
Peripheral vascular disease	52	97.0%	0.9	11
Other cardiovascular	541	100.0%	8.6	5

CVD indica enfermedades cardiovasculares; y DALY, años de vida ajustados por discapacidad. Imagen extraída de Joseph et al. *Circ Res.* 2017;121:677-694

Dado que la ECV es el mayor contribuyente no es sorprendente que los principales factores de riesgo de ECV también tengan el mayor impacto en la salud en general. Las estimaciones del estudio GBD de 2015 sugieren que la presión arterial alta, el tabaquismo, la glucosa plasmática en ayunas alta y el índice de masa corporal alto son los factores que más contribuyen a la carga global de enfermedad (7).

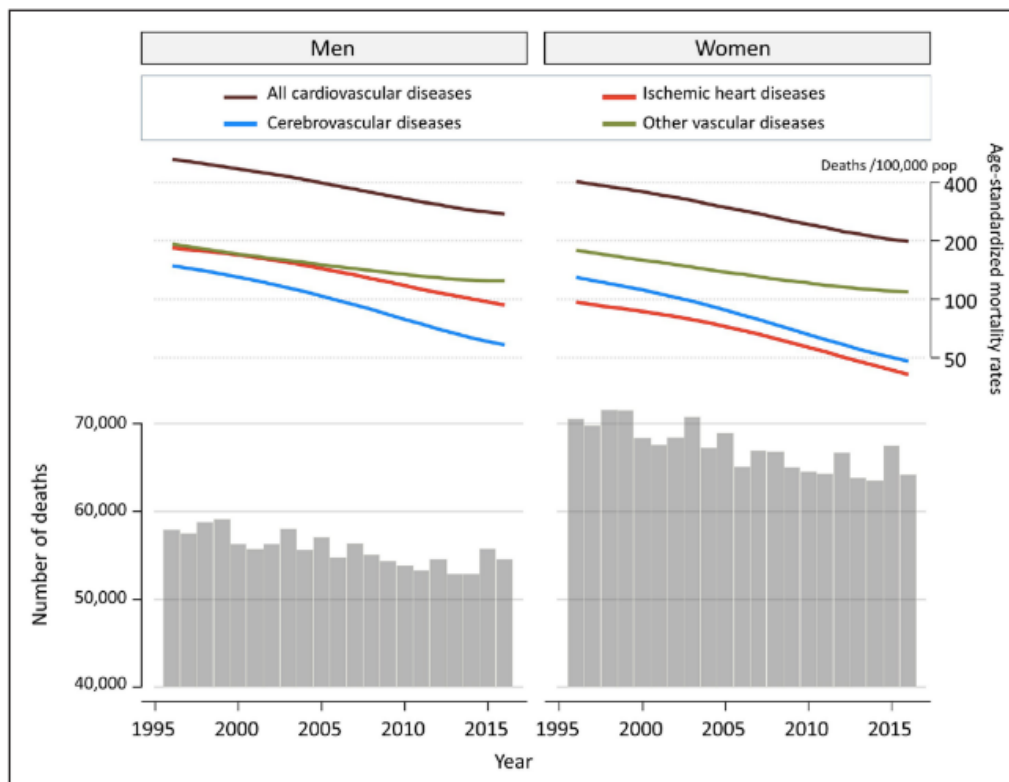
1.2 LA SITUACIÓN DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN ESPAÑA

España, con 46.6 millones de habitantes, tiene una de las expectativas de vida al nacer más altas del mundo. Las ECV son la principal causa de muerte, con aproximadamente 120.000 muertes al año, lo que representa 1 de cada 4 muertes en hombres y en un tercio de las muertes en mujeres, aunque a diferentes edades medias al momento de la muerte (78 frente a 84 años, respectivamente). La cardiopatía isquémica lidera el ranking de muertes por ECV en hombres y enfermedad cerebrovascular en mujeres. Las tasas españolas de mortalidad por ECV estandarizadas por edad se encuentran entre las más bajas de Europa, marcadas por un descenso constante cercano al 3.5 % anual en ambos sexos (Figura 1), más pronunciado para la enfermedad cerebrovascular (5.1 % anual); y para la cardiopatía isquémica en mujeres en comparación con los hombres (5.0% frente a 3.8%, respectivamente) (8).

En 2004 en España las ECV causaron 123.867 muertes, suponiendo un 33 % de todas las defunciones con una tasa bruta de mortalidad de 291 por 100.000 habitantes. Desde el año 1996, en España la cardiopatía isquémica es la que ocasiona un mayor número de muertes cardiovasculares, 31 % en total, seguida de la enfermedad cerebrovascular, responsable del 28 % de ellas. Se calcula que en 2004 estos fallecimientos ocasionaron 196.283 años potenciales de vida perdidos (149.178 en varones y 47.105 en mujeres) (2).

Las tasas de mortalidad ajustadas por edad en España en el conjunto de ECV y por separado, en cardiopatía isquémica, ictus e insuficiencia cardiaca, muestran una disminución en las últimas décadas (1975-2004) del 3.1 %, tanto en hombres como en mujeres, sobre todo a expensas de la mortalidad por ictus. Sin embargo, debido al envejecimiento de la población, en términos absolutos, la mortalidad por ECV no sólo no ha disminuido, sino que incluso ha aumentado, sobre todo la relacionada con la cardiopatía isquémica (2).

FIGURA 1. TENDENCIAS TEMPORALES DEL NÚMERO DE DEFUNCIONES Y TASAS DE MORTALIDAD ESTANDARIZADAS POR EDAD POR ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN ESPAÑA, 1996 A 2016.



Arriba: tendencias temporales en las tasas de mortalidad cardiovascular estandarizadas por edad para hombres y mujeres en España, 1996 a 2016, incluidas todas las causas cardiovasculares (púrpura), cardiopatía isquémica (rojo), enfermedad cerebrovascular (azul) y otras enfermedades vasculares (verde). Inferior: tendencias en el número absoluto de defunciones por causas cardiovasculares en hombres y mujeres en España, 1996 a 2016. * Población estándar europea. Fuente: Departamento de Epidemiología de Enfermedades Crónicas, Centro Nacional de Epidemiología (ISCIII). Imagen extraída de Bueno et al. *Circulation*. 2019;140:13–15.

Según los datos de la Encuesta de Morbilidad Hospitalaria, en el año 2004 en España, las enfermedades del sistema circulatorio originaron casi 600.000 altas hospitalarias, con una tasa de morbilidad hospitalaria de 1.403 por 100.000 habitantes causando algo más de cinco millones de estancias hospitalarias. La tasa de morbilidad hospitalaria por cardiopatía isquémica fue de 356 por 100.000 habitantes. Respecto a la enfermedad cerebrovascular presentó una tasa de morbilidad hospitalaria de 266 por 100.000 habitantes (2). El proyecto GBD estimó 431.600 nuevos diagnósticos de ECV en España en 2015 y 592.000 ingresos hospitalarios por ECV (56 % hombres) (8).

En conjunto, las tasas de morbilidad hospitalaria debidas a las ECV han aumentado en España desde la década de los 80 hasta la actualidad, y es previsible que esto siga ocurriendo en los próximos años, por lo que la carga asistencial por ECV aumentará. Todas ellas son susceptibles de prevención mediante intervenciones adecuadas sobre los denominados factores de riesgo cardiovascular.

1.3 LA SITUACIÓN DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN ANDALUCÍA

Andalucía es una de las comunidades autónomas que presenta las tasas de mortalidad estandarizadas por edad más altas de España. Las tasas ajustadas de mortalidad por enfermedades del aparato circulatorio han disminuido en España un 42 % en los últimos 20 años (1980-2000), a expensas fundamentalmente de la mortalidad por ictus, siendo escaso el descenso de la mortalidad por cardiopatía isquémica. Esta tendencia descendente se observa también en Andalucía (reducción del 36 % en el mismo periodo), pero mostrando siempre tasas de mortalidad por encima de la media española. La reducción observada en la mortalidad por enfermedades cerebrovasculares es similar a la nacional, pero en el caso de las coronariopatías el porcentaje de disminución es menor. Andalucía, Murcia, Canarias y la Comunidad Valenciana son las comunidades autónomas que presentan las tasas de mortalidad estandarizadas por edad más altas de España, tanto para el conjunto de las ECV, como para la cardiopatía isquémica en particular. La elevada prevalencia de factores de riesgo vascular en nuestra comunidad justifica en parte esta situación, a pesar de que Andalucía es la comunidad autónoma con menor porcentaje de población de más de 65 años (9).

Los datos conocidos de la prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) en Andalucía proceden de dos estudios poblacionales realizados en la década de los 90 con el estudio *Al-Andalus 90* (Estudio epidemiológico andaluz sobre factores de riesgo vascular) y el estudio *DRECA* (Dieta y Riesgo de Enfermedades Cardiovasculares en Andalucía). Según una evaluación preliminar del estudio *DRECA 2* (Evolución del riesgo cardiovascular en la población andaluza en los últimos 16 años, 1.992- 2.007) el 70% de los andaluces entre 20 y 74 años presentan al menos un FRCV, con la siguiente distribución:

- El 31.3 % fuman (34.2 % hombres y 28.9 % mujeres).
- El 29.9 % son hipertensos (32.3 % hombres y 27.8 % mujeres).
- El 47.8 % tienen dislipemia (53.4 % hombres y 42.8 % mujeres).
- El 14.4 % presentan DM (16.6% hombres y 12.5 % mujeres).
- El 29.5 % son obesos (30 % hombres y 29.1 % mujeres).

Además, el 88 % de los andaluces mayores de 16 años no realiza actividad física regular (83.3 % hombres y 92.5 % mujeres), según datos de la Encuesta Andaluza de Salud 2007 (1).

El estudio Di@bet.es es un estudio epidemiológico transversal, de ámbito nacional, diseñado para examinar la prevalencia de obesidad, DM y otros FRCV en España. La muestra correspondiente a Andalucía se amplió para incluir datos regionales específicos. Estos datos son de gran interés, ya que los informes recientes sobre la incidencia de ECV en España indican que Andalucía es la región española con las tasas de mortalidad por ECV más altas, aunque las razones no están claramente establecidas. El objetivo de este estudio era comparar, desde una perspectiva de estudio de ámbito nacional, la prevalencia de obesidad, DM y otros factores de

riesgo cardiovascular en la región de Andalucía con las del resto de España. Los resultados de este estudio muestran que las tasas de prevalencia de los FRCV mayores, como obesidad, DM e hipertensión arterial (HTA), son mayores en la región de Andalucía que en el resto del país; estos resultados concuerdan con las tasas de ECV más altas observadas en esa región. Los datos indican que la mayor prevalencia de obesidad en Andalucía parece ser el factor más decisivo para explicar estas diferencias, estrechamente relacionado con las diferencias en el estilo de vida y los factores socioeconómicos (6).

Los resultados tienen importantes repercusiones para la Salud Pública. La epidemia de obesidad, DM y ECV está avanzando inexorablemente en todo el mundo, pero sus efectos pueden no ser los mismos en todas las zonas, ni siquiera en un mismo país. En este sentido, las regiones de estado socioeconómico menos favorable podrían ser precisamente las sometidas a mayor riesgo. Andalucía puede considerarse una región menos favorecida que el resto de España. Según datos recientemente actualizados, el producto interior bruto per cápita de Andalucía es el segundo más bajo de España (16.960 euros por habitante). Además, tal como refleja también este estudio, el porcentaje de personas analfabetas o sin estudios es mayor y el porcentaje de la población con estudios superiores es claramente inferior a la media nacional, mientras que la tasa de desempleo es superior al 30 % (la más alta de España). Por otro lado, el presupuesto de asistencia sanitaria pública per cápita de Andalucía es actualmente el segundo más bajo de España (1.006,38 euros por persona protegida, según los datos provisionales de 2013). Este es el contexto en el que la epidemia de obesidad y sus FRCV asociados amenazan con imponer una carga económica y de asistencia sanitaria adicional a esta región ya de por sí poco favorecida (6).

Como se ha comentado previamente, la carga de enfermedad que un factor de riesgo genera en la población depende de su prevalencia, de la intensidad de la asociación de dicho factor con la enfermedad y de su valor predictivo. Estos FRCV son los responsables de la mayor parte de los casos de ECV en la población andaluza. Uno de los principios básicos de la prevención primaria de la ECV es reducir el riesgo de enfermar y las medidas encaminadas a la esta prevención son coste efectivas, por lo que conocer la situación de los FRCV en la población y su relación con estas patologías es esencial. Estas medidas son responsables de la reducción en mortalidad cardiovascular a la que estamos asistiendo.

1.4 FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

1.4.1 CLÁSICOS

Un FRCV es una característica biológica (o una conducta) que aumenta la probabilidad de padecer o morir por una ECV en aquellos individuos que lo presentan. Entre los FRCV causales se incluyen la HTA, el tabaquismo, las dislipemias, la DM y la edad avanzada. Estos son

básicamente los FRCV mayores e independientes, algunos modificables y otros no, y son los que tienen una asociación más fuerte con la ECV, además de ser muy frecuentes en la población (1,9).

Por tanto, se requiere un enfoque efectivo para la prevención de las ECV. Existe un consenso en favor de un enfoque que combina estrategias para mejorar la salud cardiovascular en toda la población desde la infancia, con acciones para mejorar la salud cardiovascular en individuos con mayor riesgo de ECV o con una ECV establecida. La mayoría de los estudios que evalúan la rentabilidad de la prevención de estas patologías combinan evidencia de la investigación clínica con enfoques de simulación, mientras que los datos de ensayos controlados aleatorios son relativamente escasos (10,11). Además, cambios como la introducción de medicamentos genéricos pueden modificar considerablemente la rentabilidad, disminuyendo los costes (12). En general, los cambios en el estilo de vida pueden ser más rentables a nivel de población que los tratamientos con fármacos.

Más de la mitad de la reducción de la mortalidad cardiovascular en las últimas tres décadas se ha atribuido a los cambios en el nivel de población de los FRCV, principalmente las reducciones en el colesterol, los niveles de presión arterial y el tabaquismo (13–15). Sin embargo, a pesar de esta tendencia favorable existen aumentos en otros factores de riesgo como la obesidad y la DM tipo 2. La población general cada vez es más envejecida, lo que contribuye a aumentar el número absoluto de eventos cardiovasculares.

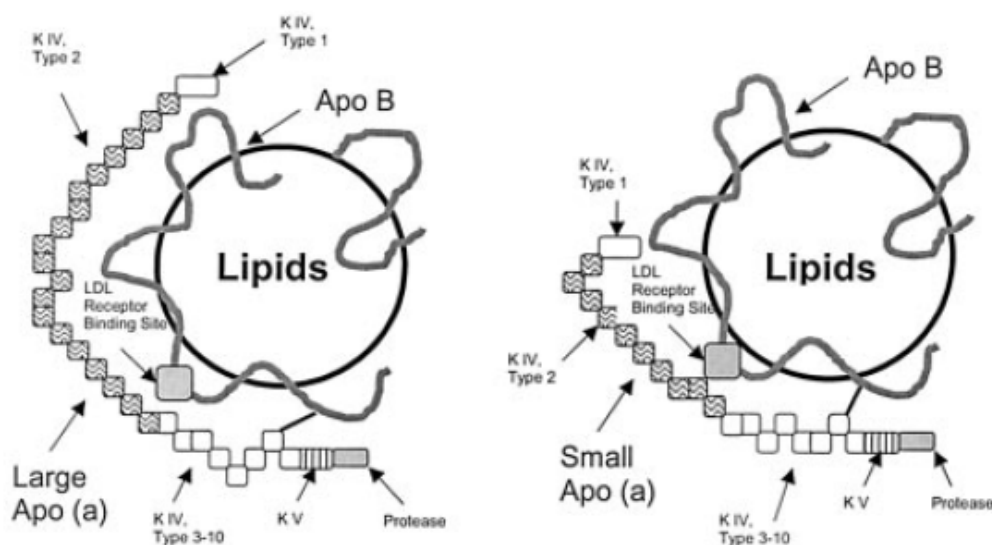
Intervenciones a nivel poblacional han demostrado mejorar eficazmente el estilo de vida de los individuos, como es el caso de la disminución en el consumo de tabaco o de niveles de colesterol. Por otra parte, la legislación que promueve un estilo de vida sano, como la reducción de la ingesta de sal y las prohibiciones de fumar contribuyen a este hecho. Sin embargo, una porción considerable de pacientes con tratamientos dirigidos al control de los FRCV clásicos no los toma adecuadamente o no alcanzan sus objetivos terapéuticos, y esto conlleva consecuencias clínicas y económicas al no estar consiguiendo la influencia en la reducción de estas enfermedades que se está buscando. Las medidas encaminadas a mejorar la adherencia al tratamiento son rentables.

1.4.2 LIPOPROTEÍNA (A)

La lipoproteína humana (a) [Lp(a)] fue descubierta por el genetista Kare Berg en 1963. El gen LPA ubicado en el cromosoma 6q26-q27 es el principal locus génico para las concentraciones de Lp(a) en todas las poblaciones. Está compuesta por una molécula de una partícula de LDL que contiene apolipoproteína B-100 y una molécula de una glicoproteína grande y altamente polimórfica llamada apolipoproteína (a) [apo(a)] (16). Se ha demostrado que presenta una amplia homología estructural con el gen del plasminógeno. El plasminógeno contiene cinco kringles (K1 a K5) y un dominio de proteasa activo. La apo(a), el componente patognomónico de la Lp(a) se

deriva de K4 y K5 y el dominio de proteasa del plasminógeno (17). En total, el gen apo(a) tiene 10 tipos diferentes de dominios K4 similares al plasminógeno, denominados K4 tipo 1 a 10. Los tipos K4 1 y 3 a 10 están presentes como copias únicas, mientras que K4 tipo 2 está presente como copias múltiples variando en número de 3 a 40 copias. La variabilidad de tamaño de la apo(a) impacta en los niveles de Lp(a); existe una relación inversa general entre el tamaño de apo(a) y los niveles de Lp(a). Por tanto, tamaños más pequeños de apo(a) tienden a corresponder a niveles más altos de Lp(a) en plasma (18). Por todo esto tiene un tamaño muy polimórfico y da como resultado > 40 isoformas y, por lo tanto, > 40 tamaños diferentes de partículas de Lp(a) (Figura 2). La homología con el plasminógeno impulsa su aterogenicidad y su trombogenicidad. Las concentraciones plasmáticas de Lp(a) muestran una variación notable entre individuos que supera con mucho a las de otros componentes de las lipoproteínas plasmáticas, y no están significativamente influenciadas por edad, sexo, actividad física, dieta y nutrición. (16,17).

FIGURA 2. DOS PARTÍCULAS DE LP(A) CON DIFERENTE TAMAÑO DE APO(A).



Modelo de Lp (a). Molécula de tipo LDL consiste en un núcleo lipídico de ésteres de colesterol y triglicéridos rodeado por una capa de fosfolípidos y colesterol libre. Además de los lípidos, también contiene una molécula de apolipoproteína B, que está ligada a la apo(a) a través de un enlace disulfuro simple. Se muestra el dominio de unión al receptor de LDL putativo de apoB. La apo(a) consta de una única copia de kringles KIV, tipos 1 y 3 a 10, kringle V y un dominio de proteasa análogo al plasminógeno. Además, contiene múltiples copias de kringle IV, tipo 2. Imagen extraída de Berglund et al. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2004;24(12):2219–26.

La Lp(a) elevada, también llamada hiperlipoproteinemia (a), es un factor de riesgo genético altamente prevalente para la ECV. Es importante destacar que puede presentarse una elevación significativa de niveles de Lp(a) en pacientes con niveles de lípidos normales. Con cualquier nivel de cLDL, la tasa de ECV tiene un riesgo de 2 a 3 veces mayor, cuando el nivel de Lp(a) es elevado, y este riesgo aumenta aún más con el aumento de las concentraciones de Lp(a). Los estudios de aleatorización mendeliana han demostrado una relación lineal dosis-respuesta para las variaciones del gen LPA con el aumento del nivel de Lp(a) y el aumento del riesgo de enfermedad coronaria. El riesgo comienza a partir de niveles Lp(a) 20-30 mg/dl y se acelera linealmente con el niveles > 50 mg/dl (17).

El riesgo de ECV por Lp(a) elevada es generalmente similar en magnitud a cada uno de los principales FRCV establecidos (hipercolesterolemia, tabaquismo, hipertensión, diabetes, etc.). A diferencia de otros FRCV y similar a la HFHo, los niveles de Lp(a) influyen en la aterogenicidad desde el nacimiento. Un nivel de Lp(a) > 50 mg/dl se considera elevado y se encuentra en el 10 al 30 % de la población con una estimación de 1.43 mil millones de personas afectadas en todo el mundo. Esta prevalencia mundial estimada es 3 veces mayor que la de la diabetes, que afecta a 415 millones de adultos con una prevalencia estandarizada por edad del 8.5 % según datos de 2015. Dada la diferencia de 3 veces en el número de personas afectadas y una *odds ratio* (OR) similar para ECV, la carga de enfermedad estimada de Lp(a) elevada supera la de la diabetes a nivel mundial. Es de destacar que el informe del *National Heart Lung and Blood Institute* de 2018 establece que "los niveles de Lp(a) en el rango aterotrombótico generalmente se aceptan como > 30 a 50 mg/dl". La prevalencia de Lp(a) puede ser incluso mayor de lo indicado si se considera un umbral de > 30mg/dl en lugar de 50 mg/dl (17).

Los niveles de Lp(a) son significativamente elevados en aproximadamente el 25 % de los pacientes con HFHe. En el estudio prospectivo de *Copenhagen Cohort Study*, considerando el grupo de comparación aquellos sin HFHe ni Lp(a) > 50, la *hazard ratio* (HR) para IAM fue 3.2 para aquellos pacientes con HFHe, aumentándose a 5.3 para aquellos con HFHe y Lp(a) > 50 mg/dl. Por todo esto, medir los niveles de Lp(a) en la población HF ayuda a identificar aquellos que tienen más riesgo de IAM (17).

1.5 HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR

Uno de los principales FRCV para las enfermedades ateroscleróticas es la hipercolesterolemia. Es bien conocido que niveles elevados de colesterol se relacionan con la aparición de placas de ateroma en las arterias (19). La patología más relevante en este contexto es la Hipercolesterolemia Familiar (HF). La HF es una de las enfermedades metabólicas hereditarias más comunes en los seres humanos y puede afectar a personas de todos los grupos étnicos (20). Se trata del trastorno genético más frecuentemente relacionado con la enfermedad coronaria prematura (ECP). Tiene una herencia autosómica codominante con penetrancia

completa, lo que quiere decir que el 50 % de la descendencia va a sufrir la enfermedad. La característica principal de esta patología es presentar concentraciones elevadas de cLDL desde el nacimiento con un riesgo promedio de 3 a 13 veces mayor de ECP en comparación con individuos no afectados (21). Si no se trata desde edades tempranas puede provocar aterosclerosis prematura, ECV y, a menudo, la muerte a una edades precoces (20), pudiendo reducirse su esperanza de vida de 20 a 30 años (22). Las manifestaciones clínicas más frecuentes son la muerte súbita y la cardiopatía isquémica aguda (23).

1.5.1 PREVALENCIA

La HF se puede manifestar de dos formas, heterocigota y homocigota. Esta clasificación se basa en la afectación genética de los alelos responsables de la enfermedad. Los individuos que portan mutaciones en ambos alelos constituyen la Hipercolesterolemia Familiar Homocigota (HFHo), y aquellos portadores de una mutación en un único alelo constituyen la Hipercolesterolemia Familiar Heterocigota (HFHe). Históricamente la prevalencia de HFHo se estimaba en un caso por millón de habitantes y la HFHe en 1 de cada 500 individuos en la población general (24). Sin embargo, se trata de una enfermedad infradiagnosticada, y en publicaciones más recientes la prevalencia de HFHe se estima en 1 de cada 250-500 individuos, afectando a 25 millones de personas en todo el mundo. La HFHo también es más frecuente de lo que inicialmente se pensaba, estimando recientemente su prevalencia en un caso por 300.000 a 600.000 individuos (25–27). Es preciso tener en cuenta que hay grupos poblacionales en los que la prevalencia puede ser mayor por un efecto fundador o por consanguineidad. El efecto fundador consiste en la difusión por herencia de un gen en poblaciones con aislamiento geográfico o cultural. En poblaciones muy definidas, la prevalencia de HF es mucho mayor debido a este efecto. A manera de ejemplo, en Sudáfrica se encontró una prevalencia de 1 caso de HFHe en 70 personas y un caso en 30.000 para HFHo (26).

1.5.2 GENÉTICA

La HF se hereda típicamente como una enfermedad autosómica codominante, causada por mutaciones en los genes involucrados en el metabolismo del colesterol. En orden decreciente de prevalencia se afectan: *Low Density Lipoprotein Receptor* (LDLR), apolipoproteína B100 (APOB) y proproteína convertasa de subtilisina/kexina 9 (PCSK9). La secuenciación de próxima generación ha demostrado que el fenotipo heterocigoto de la HF resulta muy ocasionalmente por mutaciones dominantes en APOE, que codifica la apolipoproteína E, o STAP1, que codifica el miembro 1 de la familia que se adapta a la transducción de señales (21).

Actualmente, se han documentado más de 1.700 mutaciones en todo el mundo en LDLR; estos afectan a todos los dominios funcionales de la proteína del receptor de LDL e incluyen mutaciones de un solo nucleótido, variaciones en el número de copias y mutaciones de corte y

empalme en todo el gen LDLR. Asimismo se han detectado más de 20 mutaciones diferentes en PCSK9(26,28). Respecto al gen APOB, inicialmente se había descrito una única mutación relacionada con la HF. Sin embargo, el espectro de mutación de APOB ha aumentado en los últimos años debido a las técnicas de secuenciación de próxima generación (NGS) que permiten el estudio de los 29 exones de APOB sin aumentar el trabajo de laboratorio. No obstante, como APOB es un gen muy polimórfico, estas variantes deben evaluarse funcionalmente. Se sabe que las mutaciones en el gen APOB no tienen una penetrancia del 100 % y el fenotipo de los pacientes suele ser más leve que en los pacientes con HF por mutaciones de LDLR (29).

FIGURA 3. PROTEÍNAS QUE AFECTAN LA FUNCIÓN DEL RECEPTOR DE LIPOPROTEÍNAS DE BAJA DENSIDAD.

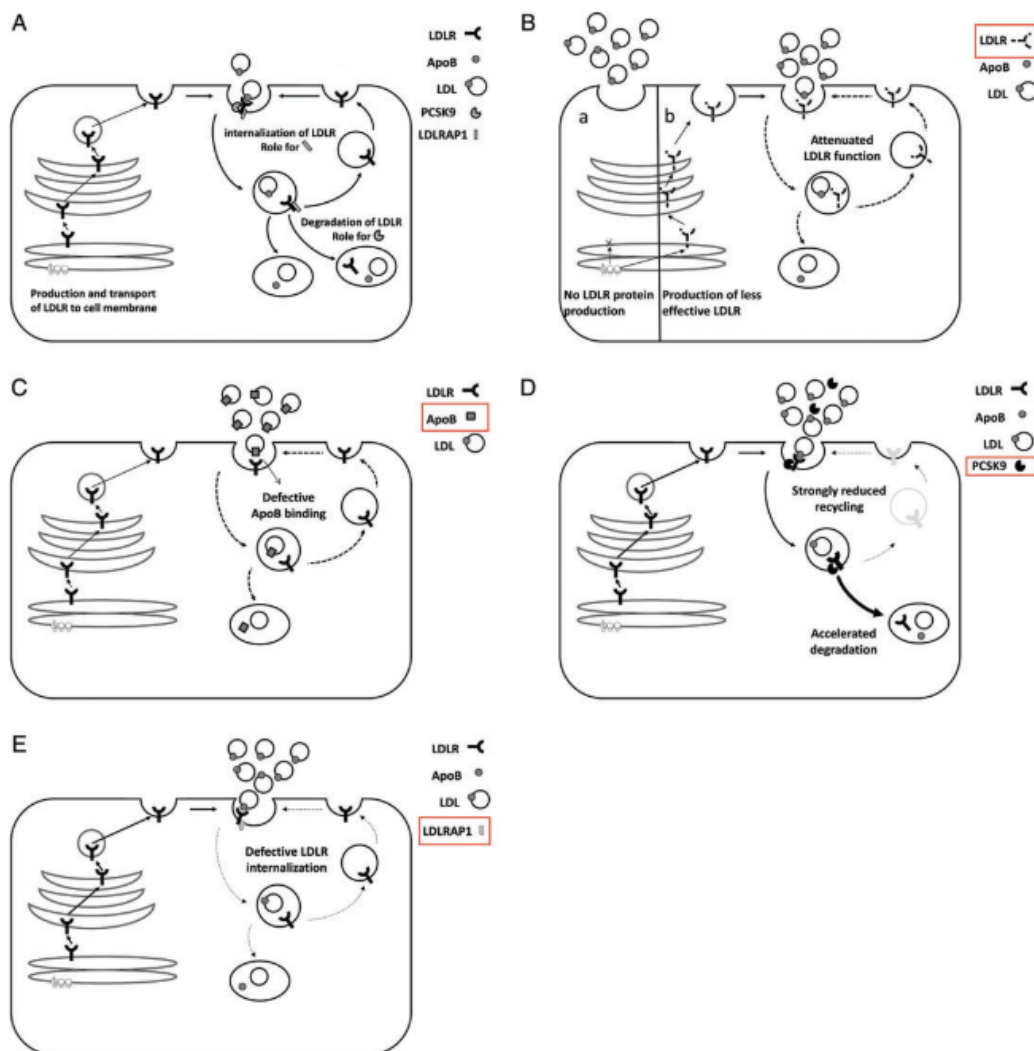


Imagen extraída de Cuchel M, et al. *European Heart Journal* (2014) 35, 2146–2157.

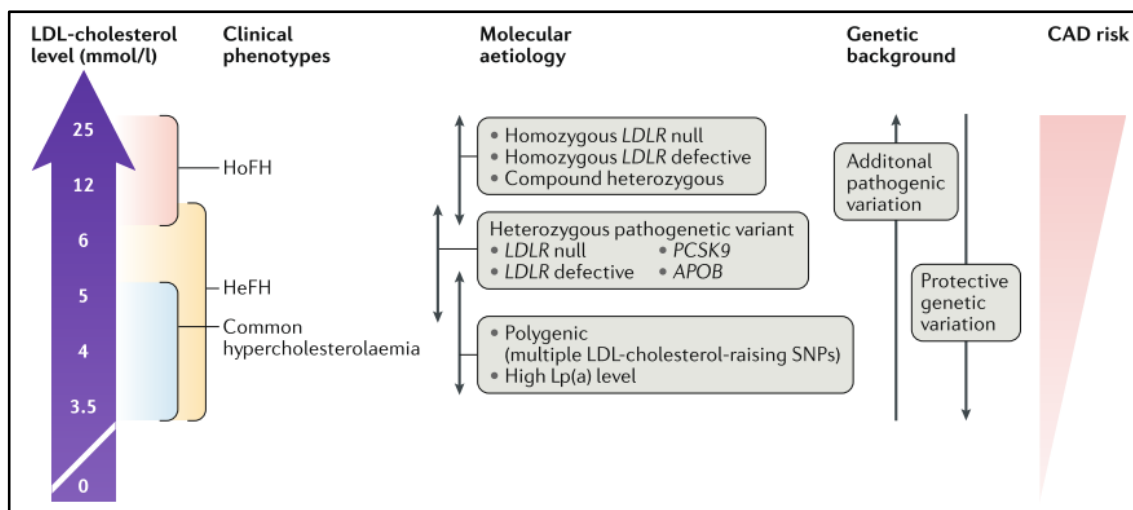
En la Figura 3, **imagen A** se representa el normal funcionamiento del receptor LDL. El receptor recién sintetizado se transporta a la membrana celular. Después de alcanzar la superficie celular, el receptor de lipoproteínas de baja densidad se une a la apolipoproteína B100 (apoB100), la principal proteína de las LDL, formando un complejo. Posteriormente el complejo receptor LDL-apoB100, ubicado en un hoyo recubierto de clatrina, se endocitosa a través de interacciones que involucran al receptor de lipoproteínas de baja densidad *Adaptor Protein 1* (LDLRAP1). En el interior del endosoma, el complejo se disocia: la apoB100 y los lípidos se dirigen al lisosoma y, al degradarse, el receptor de lipoproteínas de baja densidad se recicla a la membrana celular. La proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) actúa como un inhibidor postranscripcional del receptor de lipoproteínas de baja densidad y, a través de una interacción con él, se dirige al receptor de lipoproteínas de baja densidad para su degradación, en lugar de reciclarse. En **la imagen B** en presencia de mutaciones de pérdida de función en el gen que codifica el receptor LDL, el receptor no se sintetiza, no se transporta a la superficie o está presente en la superficie, pero su función se ve alterada. En **la imagen C** se muestra como en presencia de mutaciones en la región de unión al receptor de lipoproteínas de baja densidad de ApoB, su capacidad para unirse al receptor LDL se reduce, con la consiguiente reducción de la captación de partículas de lipoproteínas de baja densidad. En **la imagen D** se muestra como en presencia de mutaciones de ganancia de función en el gen que codifica PCSK9, se dirigen más receptores de lipoproteínas de baja densidad para la degradación, con la consiguiente reducción del número de receptores de lipoproteínas de baja densidad que se reciclan a la superficie celular. En **la imagen E** se muestra como en presencia de mutaciones con pérdida de función en el gen que codifica LDLRAP1, que facilita la interacción entre el receptor de lipoproteínas de baja densidad y la maquinaria celular que regula el proceso endocítico, se produce la internalización del complejo receptor de lipoproteínas de baja densidad-lipoproteínas de baja densidad dañado (24).

Para las variantes de LDLR, la gravedad del fenotipo clínico depende de la actividad residual del receptor de LDL. Las mutaciones LDLR tipo alelo nulo se relacionan con menos del 2 % de actividad de los receptores de LDL y las mutaciones tipo alelo defectuoso de LDLR se relacionan con una actividad residual del 2 a 25 %. Además, variantes raras en LDLRAP1, que codifica la proteína 1 del adaptador del LDLR, causan una hipercolesterolemia puramente autosómica recesiva (HAR), en la que los padres heterocigotos son fenotípicamente normales, pero el fenotipo del afectado es similar a la HFHo, aunque con una mejor respuesta al tratamiento hipolipemiante (21).

Según la afectación genética de cada individuo se verá traducida en un fenotipo de mayor o menor gravedad. En la Figura 4 se muestran los niveles de colesterol alcanzados según la afectación genética del individuo. Dentro de la HFHo, según la mutación que presente en sus alelos podemos diferenciar: los **homocigotos puros** tienen la misma mutación en dos alelos del

mismo gen; los **heterocigotos dobles** que presentan diferentes mutaciones, una en cada alelo del mismo gen; los **heterocigotos compuestos** tienen mutaciones en dos genes diferentes (21,30).

FIGURA 4. ESPECTRO GENÉTICO Y FENOTÍPICO DE LA HF.



La HF incluye múltiples fenotipos clínicos debido a diferentes causas moleculares subyacentes y antecedentes genéticos adicionales. El nivel de colesterol LDL, el número de mutaciones y la variación genética patógena y / o protectora adicional determina el nivel de riesgo de enfermedad de las arterias coronarias (CAD). HFHe: hipercolesterolemia familiar heterocigótica; HFHo: hipercolesterolemia familiar homocigótica; Lp(a): lipoproteína (a); SNP: polimorfismo de un solo nucleótido. Figura extraída de Watts G, et al. Nat Rev Cardiol. 2020;17(6):360–77.

Sin embargo, en la actualidad, entre el 5-30 % de los casos con fenotipo de HF no es posible identificar el gen causante de esta enfermedad (31).

1.5.3 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

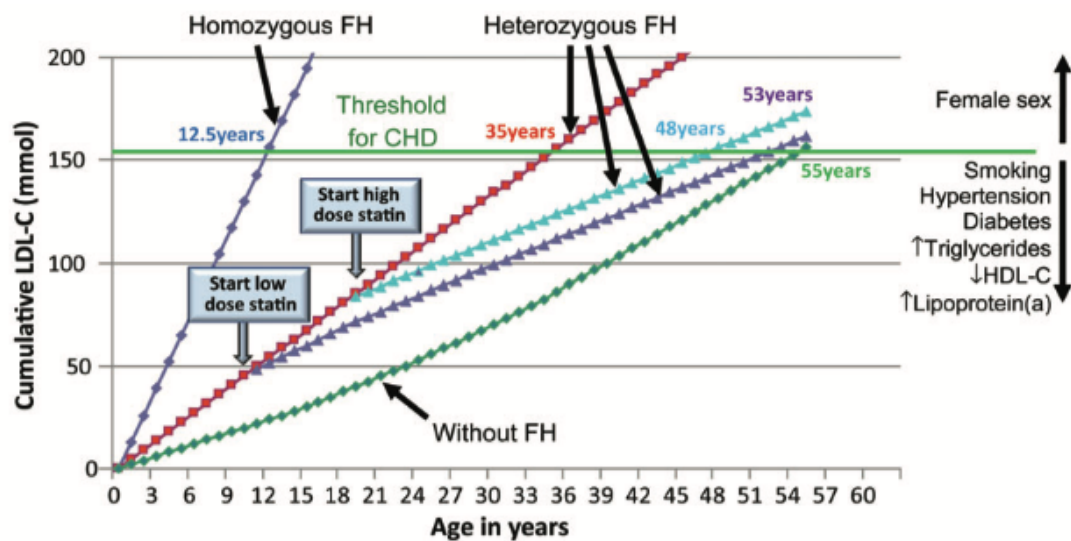
1.5.3.1 NIVELES DE LÍPIDOS Y MANIFESTACIONES CARDIOVASCULARES

La característica principal de la HF son los elevados niveles de cLDL en sangre periférica desde el nacimiento. En la mayoría de los casos puede pasar desapercibida hasta que aparecen las complicaciones derivadas de la enfermedad. Estos niveles elevados de cLDL aceleran el proceso de aterosclerosis en varias décadas respecto a la población general, teniendo la HFHo un fenotipo más grave que la HFHe.

Los pacientes con HFHe suelen presentar niveles de cLDL > 220 mg/dl y la ECV puede aparecer entre cuarta o quinta década de la vida(26), si no se recibe tratamiento adecuado. El diagnóstico precoz e inicio de tratamiento hipolipemiante a edades tempranas puede hacer cambiar el curso de la enfermedad, y retrasar la aparición de ECV a niveles similares a la población general (Figura 5). No obstante, esto sigue suponiendo un reto, ya que, a pesar de la frecuencia y relevancia del problema, la mayoría de los casos se encuentran sin diagnosticar.

En los pacientes con HFHo la enfermedad aterosclerótica puede aparecer entre la primera y tercera década de la vida. Los niveles de lípidos en la HFHo suelen ser más elevados, generalmente superiores a 500 mg/dl. La elevada concentración de cLDL, a parte de la enfermedad coronaria prematura, también se objetiva a nivel de la válvula aórtica y de la región supraaórtica, con la posible oclusión del ostium coronario que puede ocasionar la muerte súbita (26).

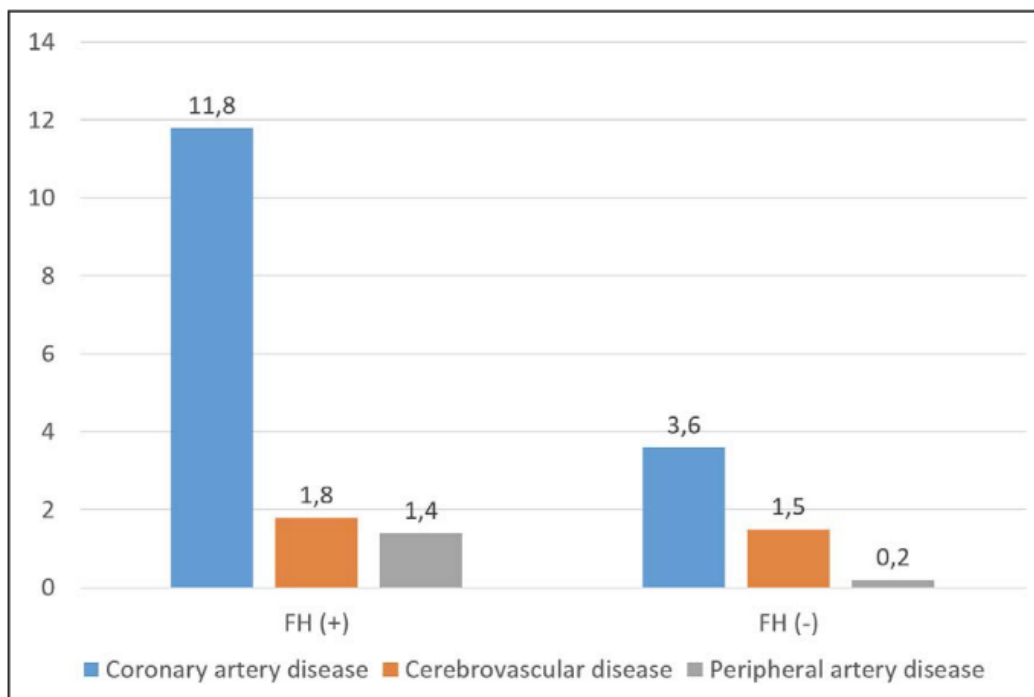
FIGURA 5. CARGA DE COLESTEROL LDL EN INDIVIDUOS CON O SIN HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR COMO FUNCIÓN DE LA EDAD DE INICIO DE LA TERAPIA CON ESTATINAS.



Datos derivados de Huijgen et al.20 y Starr et al.21 LDL, lipoproteína de baja densidad; LDL-C, colesterol LDL; HDL-C, colesterol de lipoproteínas de alta densidad; CHD, enfermedad coronaria; HF, hipercolesterolemia familiar. Figura extraída de Nordestgaard B, et al. European Heart Journal (2013) 34, 3478–3490

La principal manifestación cardiovascular en los pacientes con HF es la afectación coronaria, como se ha demostrado ampliamente en publicaciones previas. Al analizar los datos en el estudio SAFEHEART (*The SpAnish Familial HypErCholEsterolaemiA CohoRt Study*) se encontró el mismo significado para la enfermedad arterial periférica. Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas para aquellos eventos relacionados con el sistema cerebrovascular (Figura 6) (22).

FIGURA 6. DISTRIBUCIÓN RELATIVA DE TERRITORIOS CARDIOVASCULARES CLÍNICAMENTE IMPLICADOS EN PACIENTES CON HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR (HF) Y SUS FAMILIARES NO AFECTADOS.



Valor de p para la diferencia entre pacientes con HF y familiares no afectados: enfermedad de las arterias coronarias $P < 0,001$; enfermedad cerebrovascular $P = 0,34$; y enfermedad arterial periférica $P < 0,001$. Imagen extraída de Pérez de Isla L, et al. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2016;36:2004-2010.

En los pacientes con HFHo puede aparecer afectación aórtica. Se producen depósitos de colesterol y calcio, así como fibrosis e inflamación en tanto la raíz aórtica como las valvas de la válvula aórtica, pueden conducir a una estenosis aórtica supravalvular. Estas manifestaciones a menudo ocurren dentro de la primera y segunda décadas de la vida. Con frecuencia se observa afectación precoz de la aorta torácica ascendente y descendente, acompañada de calcificación aórtica prematura severa en pacientes adultos (24).

1.5.3.2 DEPÓSITOS EXTRAVASCULARES

Dentro de las manifestaciones clínicas de la HF están los depósitos lipídicos extravasculares. A pesar de que la mayor relevancia de este problema es la aterosclerosis prematura, los depósitos extravasculares son característicos y nos pueden ayudar con el diagnóstico.

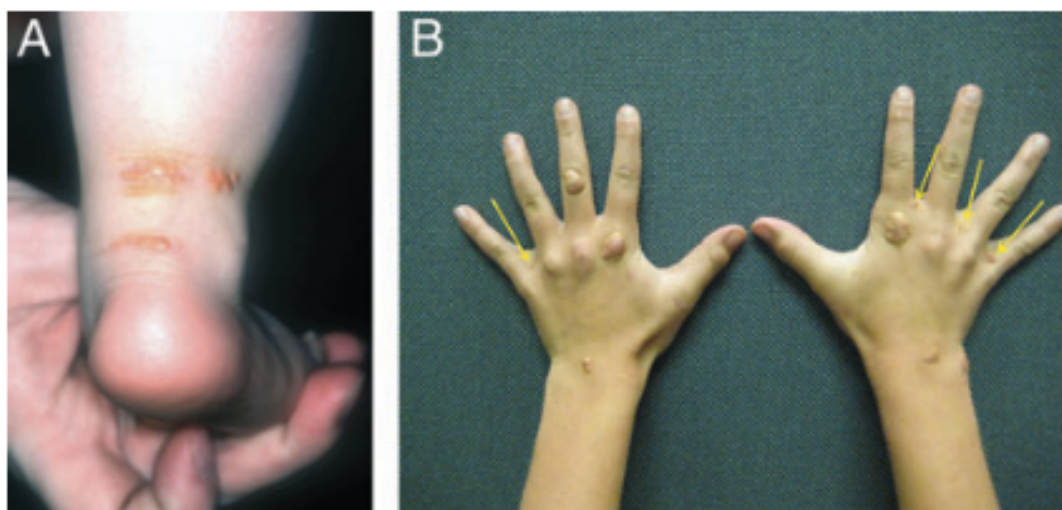
1.5.3.2.1 XANTOMA TENDINOSO

Los xantomas tendinosos son los depósitos extravasculares más relevantes puesto que son patognomónicos de la HF. Los xantomas son depósitos de ésteres de colesterol que se acumulan en los tejidos blandos y tendones y producen deformidades, engrosamientos y tumoraciones superficiales (Ilustraciones 7 y 8). Son característicos en tendones extensores de la mano, el codo, aquileos y rotulianos. En fases iniciales, estos xantomas pueden no ser visibles, por lo que

es importante palpar los tendones y determinar si existen deformidades o bien realizar un estudio ecográfico (32). En la HFHe se suelen observar entre la cuarta y la quinta décadas de la vida y están presentes en menos del 30 % de los casos; la localización más frecuente es en los tendones de Aquiles y en los extensores de los dedos de la mano.

Cuando estos xantomas aparecen a edades muy precoces debe hacer sospechar HFHo (Figura 8). En estos casos son especialmente notorios los xantomas cutáneos y tuberosos que pueden aparecer a partir del segundo año de vida, y son patognomónicos los xantomas interdigitales (26). También pueden aparecer xantomas planos. Suelen ser extensos y se localizan frecuentemente en codos, rodillas, manos y pliegues glúteos.

FIGURA 7. DEPÓSITOS EXTRAVASCULARES DE COLESTEROL.

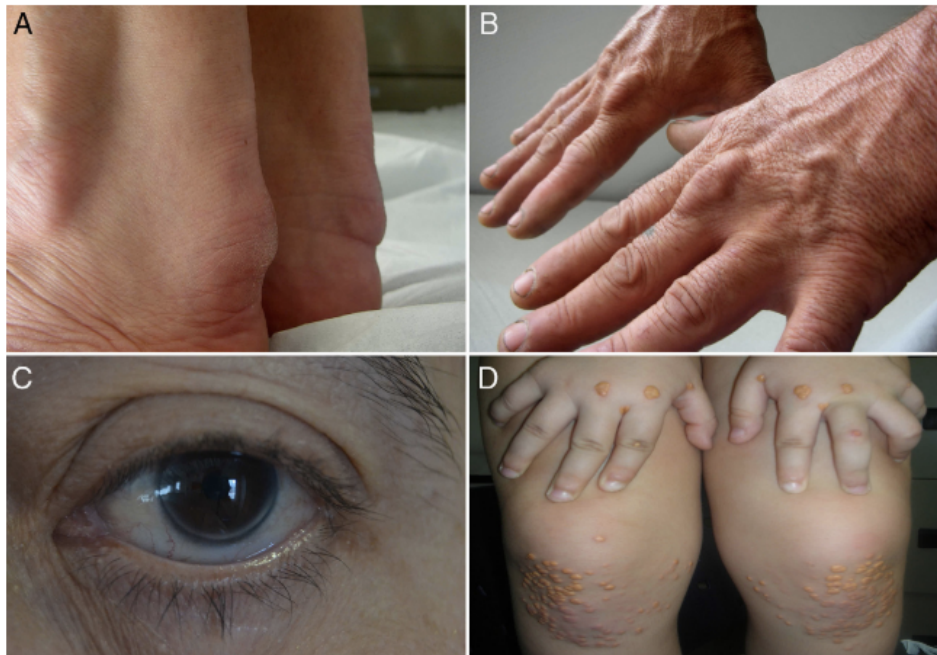


Xantomas cutáneos y tuberosos en hipercolesterolemia familiar homocigótica. Xantomas interdigitales (flechas amarillas). Imagen extraída de Cuchel M, et al. European Heart Journal (2014) 35, 2146–2157.

1.5.3.2.2 ARCO CORNEAL

El arco corneal es una infiltración lipídica en la periferia de la córnea, en forma de un anillo blanco-amarillento (Figura 8). Está formado por depósito de ésteres de colesterol en el estroma corneal formando posteriormente un arco periférico. No es patognomónico de la HF, pero ayuda a la sospecha diagnóstica cuando aparece antes de los 45 años (26).

FIGURA 8. SIGNOS DE HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR.



A, B) Xantomas en el tendón de Aquiles y en los extensores de la mano. C) Arco corneal completo en un varón < 45 años. D) Xantomas eruptivos y planos en manos y rodillas de un niño de 5 años con HFHo. Imagen extraída de Mata P, et al. *Semergen*. 2015;41(1):24-33.

1.5.4 DIAGNÓSTICO Y PROGRAMAS DE CRIBADO

El Diagnóstico clínico se basa en concentraciones elevadas de cLDL, historia familiar de hipercolesterolemia, antecedentes de ECP y la presencia de xantomas y/o arco corneal a edades jóvenes (Tabla 2).

TABLA 2. CRITERIOS DE SOSPECHA CLÍNICA PARA HF.

Tabla 1 Criterios de sospecha clínica de hipercolesterolemia familiar

1. Individuo con cLDL >220 mg/dl y al menos uno de los siguientes criterios:
 - a) Familiar < 18 años con cLDL > 150 mg/dl
 - b) Familiar > 18 años con cLDL > 190 mg/dl
 - c) Presencia de enfermedad coronaria prematura en el caso índice y/o en familiar de primer grado
 - d) Presencia de xantomas en el caso índice y/o en familiar de primer grado
2. Si no se dispone de datos familiares se debe sospechar una hipercolesterolemia familiar en personas con cLDL > 300 mg/dl

Imagen extraída de Mata P, et al. *Semergen*. 2015;41(1):24–33.

La HF tiene una prevalencia lo suficientemente alta y una trascendencia clínica lo suficientemente importante como para tener identificados correctamente a todos los pacientes que la sufren. Con una prevalencia estimada de 1/250-500 individuos, el 90% de los pacientes están sin identificar en la mayoría de los territorios (33–35). Se estima que puede haber entre 14 y 34 millones de casos de HF en el mundo y que menos del 10% están diagnosticados y tan solo 5% de ellos son tratados de manera adecuada (26). La HF acelera la enfermedad aterosclerótica coronaria de 1 a 4 décadas (36), y en España, el 55 % de los varones y el 24 % de las mujeres en la década de los 50 años han presentado manifestaciones de enfermedad coronaria (37). Esto constituye un problema de Salud Pública.

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 con los criterios actuales de la OMS para realizar cribado (33,36). En los últimos años se han realizado estudios económicos que han demostrado coste-efectividad en la implementación del cribado genético en cascada familiar (38–42). Uno de los problemas fundamentales es la escasa concienciación sobre esta enfermedad. Los programas de educación para mejorar la concienciación y el conocimiento de HF son una prioridad reconocida. En la mayoría de los casos, las iniciativas se promueven en asociación con sociedades científicas, instituciones académicas o de investigación y asociaciones de pacientes. A menudo se carece de apoyo y financiación para la gestión de iniciativas frente a la HF (34).

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 detección temprana y el tratamiento con estatinas reducen la morbilidad y la mortalidad entre las personas con HF. La estrategia se basa en diagnosticar al caso índice (CI), que es el primer miembro de una familia en ser diagnosticado, y es fundamental para iniciar el cribado familiar en cascada. En España se utilizan los criterios de la Red Holandesa de Clínicas de Lípidos (*Dutch Lipid Clinic Network*, DLCN) (Tabla 3) para la detección de CI en adultos.

TABLA 3. CRITERIOS DE LA RED DE CLÍNICAS DE LÍPIDOS HOLANDESAS (DUTCH LIPID CLINIC NETWORK, DLCN) PARA EL DIAGNÓSTICO DE HIPOERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR.

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 ≥ 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 ≥ 8 puntos	
Probable 6-7 puntos	
Posible 3-5 puntos	

Esta información está adaptada de la publicación de la Organización Mundial de la Salud, 1999 (WHO publication no. WHO/HGN/FH/CONS/99.2)

Existen otros criterios para el diagnóstico de HF. Basándose en criterios clínicos y bioquímicos, se han ideado tablas con el fin de aproximarse al diagnóstico con cierta sensibilidad y especificidad, estos son los criterios MED-PED [*make early diagnosis prevent early death in medical pedigrees*] (Tabla 4). Mediante estas tablas, con una puntuación igual o superior a 8, se considera un diagnóstico “seguro” de HF, mientras que si ésta se sitúa entre 5 y 7 se considera “probable” (32).

TABLA 4. CRITERIOS MED-PED.

	Puntuación en caso afirmativo
<i>Historia familiar</i>	
I. Familiar de primer grado con enfermedad coronaria y/o vascular precoz	1
II. Familiar de primer grado con cLDL $\geq$ 210 mg/dl	1
III. Familiar de primer grado con xantomas y/o arco corneal	2
IV. Niño (hijo o hermano) menor de 18 años con cLDL $\geq$ 150 mg/dl	2
<i>Historia personal</i>	
I. Antecedentes de enfermedad coronaria precoz	2
II. Antecedentes de enfermedad vascular periférica o cerebral precoz (< 55 años en varones y < 60 años en mujeres)	1
<i>Examen físico</i>	
I. Xantomas tendinosos	6
II. Arco corneal antes de los 45 años	4
<i>Análítica en ayunas, con triglicéridos < 200 mg/dl</i>	
I. cLDL $\geq$ 330 mg/dl	8
II. cLDL, 250-329 mg/dl	5
III. cLDL, 190-249 mg/dl	3
IV. cLDL, 155-189 mg/dl	1
<i>Análisis genético del rLDL</i>	8

Diagnóstico clínico de hipercolesterolemia familiar, cierto $\geq$ 8 puntos; probable, 6-7 puntos; posible, 3-5 puntos. cLDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; rLDL: receptores de lipoproteínas de baja densidad. Imagen extraída de Aguillo E. Endocrinol Nutr. 2005;52(5):202-8

Otro método para el diagnóstico clínico de HF con los criterios de Simon Broome (Tabla 5). El Registro Simon Broome se desarrolló en 1980 en el Reino Unido, y sus criterios diagnósticos se desarrollaron y validaron en un estudio de cohorte prospectivo de 526 pacientes con HF heterocigótica confirmada (Simon Broome Register Group 1991). Estos criterios pueden ser utilizados en edades menores de 18 años.

TABLA 5. CRITERIOS SIMON BROOME.

Simon Broome Diagnosis Criteria for Familial Hypercholesterolemia:	
Diagnosis	Criteria
Definite FH	Cholesterol >7.5 mmol/L or LDL-cholesterol >4.9 mmol/L in adult
	Cholesterol >6.7 mmol/L or LDL-cholesterol >4.0 mmol/L in a child under 16 years of age
	PLUS
	Tendon xanthomas in patient or a 1st degree relative (parent, sibling, child), or in a 2nd degree relative (grand parent, uncle, aunt)
	OR
Probable FH	DNA based evidence of a functional LDLR, PCSK9 and APOB mutation
	Cholesterol >7.5 mmol/L or LDL-cholesterol >4.9 mmol/L in adult
	Cholesterol >6.7 mmol/L or LDL-cholesterol >4.0 mmol/L in a child under 16 years of age
	PLUS
	Family History of myocardial infarction (MI) before 50 years of age in a 2nd degree relative or below age 60 in a 1st degree relative
Probable FH	OR
	Family history of raised total cholesterol - >7.5 mmol/L in adult 1st or 2nd degree relative or >6.7 mmol/L in a child or sibling aged <16 years

Disponible en <https://www.mdcalc.com/simon-broome-diagnostic-criteria-familial-hypercholesterolemia-fh#evidence>

La indicación existente hasta ahora a nivel nacional es la búsqueda oportunista desde Atención Primaria entre pacientes con hipercolesterolemia primaria y antecedentes personales/familiares de ECV prematura, mientras que desde la Atención Hospitalaria se deben buscar los CI entre pacientes con ECV prematura e hipercolesterolemia (43). Sin embargo, esto es insuficiente para aflorar la mayoría de los casos de HF. Actualmente se estima que 9 de cada 10 individuos nacidos en el mundo con HF permanecen sin diagnosticar, y en España se estima que aproximadamente solo el 20 % de los pacientes con HF están diagnosticados (el 65 % mediante criterios clínicos y el 35 % mediante estudio genético) (23,33,34).

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 ECV. Algunos programas de cribado 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 ECV 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 % (44,45); 36 % en Israel (46); y en Lituania un 15 % (47). Otros programas de cribado se realizan a partir del análisis de la población con criterios clínicos, según el país ya sea utilizando criterios MED-PED, DLCN o los criterios de Simon Broome, sin llegar a realizar

estudios genéticos, debido probablemente a que en muchos países éstos no se encuentran financiados por su sistema sanitario (46).

Se han desarrollado distintas estrategias para la detección de HF en población general. Actualmente disponemos de un registro a través de la Sociedad Española de Aterosclerosis y otro de la Fundación para la Hipercolesterolemia Familiar. En el año 2012 la Sociedad Española de Aterosclerosis (SEA) puso en marcha un registro nacional de alteraciones lipoprotéicas con ayuda de todas las unidades de lípidos acreditadas por la SEA, recibiendo el nombre de Registro Nacional de Dislipemias de la Sociedad Española de Arteriosclerosis que se está posicionando como una de las bases de datos más relevantes sobre trastornos del metabolismo lipídico a nivel mundial (48). Desde la Fundación de Hipercolesterolemia Familiar se crea en 2004 otro estudio con importante trascendencia a nivel mundial. Se trata del estudio SAFEHEART, un estudio prospectivo a largo plazo, abierto y multicéntrico, de seguimiento de una cohorte de personas con diagnóstico genético de HF, que se realiza en más de 30 Centros de España. Hasta el inicio del estudio no existían estudios prospectivos de seguimiento de una cohorte de pacientes con HF con diagnóstico genético que analizaran la morbilidad y mortalidad cardiovascular. Con el fin de conocer los factores pronósticos y los mecanismos que influyen en el desarrollo de la enfermedad coronaria en la HF se diseñó SAFEHEART, utilizando una aproximación multidisciplinar.

La identificación de la mutación genética que produce la enfermedad es una de las herramientas básicas de las que disponemos hoy en día, y las recomendaciones actuales indican que siempre que sea posible se realice un diagnóstico genético, ya que identificando la mutación se obtiene mucha información sobre el comportamiento de la enfermedad. Se ha demostrado que aquellos con mutaciones en LDLR tipo alelo nulo tienen un fenotipo de mayor severidad que aquellos con receptores defectuosos o mutaciones en el gen APOB. El estudio genético también es útil para ampliar el conocimiento sobre otras mutaciones aún no son completamente conocidas o cuya trascendencia clínica aún no está clara (49–51), y es la base para el posterior estudio en cascada familiar.

1.5.4.1 TIPOS DE CRIBADO

La búsqueda de pacientes con HF se hace principalmente con el perfil lipídico. Las estrategias dependen de la población seleccionada para la prueba.

- **Cribado universal:** detección de casos en la población general. Consiste en un cribado de personas asintomáticas o sin factores de riesgo, a los 45 años tanto para hombres como para mujeres. Sin embargo, en el caso de la HF esta edad es tardía para diagnosticarla, por lo que es recomendada en edad pediátrica (26). Consiste en la determinación de los niveles de colesterol total de forma rutinaria a los niños en una edad concreta. Se ha demostrado que este método permite detectar el 90 % de los niños con HF entre 1-9 años con una ratio de falsos positivos < 1% (52). Un ejemplo de este tipo

de cribado es el que se aplicó en Eslovenia a la edad de 5 años (53). En su defecto, se recomienda el cribado oportunista, es decir, la inclusión de la determinación de colesterol total en cualquier estudio analítico que el pediatra indique entre los 2 y los 9 años (31).

- **Cribado selectivo o búsqueda de casos:** cuando hay antecedentes familiares de hipercolesterolemia o enfermedad aterosclerótica prematura.
- **Cribado en cascada directa:** a partir de un caso de HF ya conocido (caso índice) se hace una búsqueda activa a los otros miembros de la familia. Este tipo de cribado genético tiene el 100 % de sensibilidad y especificidad en el estudio de los familiares, recomendándose por ser la mejor técnica por su coste-efectividad. Un ejemplo claro de este tipo de cribado es el que se realizó en Holanda desde 1994 hasta finales de 2014 (31,54,55).
- **Cribado en cascada inversa:** la búsqueda de casos en los familiares se hace de forma ascendente, en su origen genealógico. A partir de la detección de hipercolesterolemia en el niño se inicia el estudio de los progenitores. Si uno de estos presenta una puntuación ≥ 6 en los criterios clínicos del *Dutch Lipid Clinic Network*, se solicitará el estudio genético. Si se detecta la mutación se realizará el estudio genético en el niño. En cambio, si el resultado ha sido negativo, no se realizará en el niño, pero podrá ser diagnosticado de HF si los niveles de cLDL están por encima del percentil 95 (31).

1.5.5 VALORACIÓN DEL RIESGO VASCULAR EN LA HF

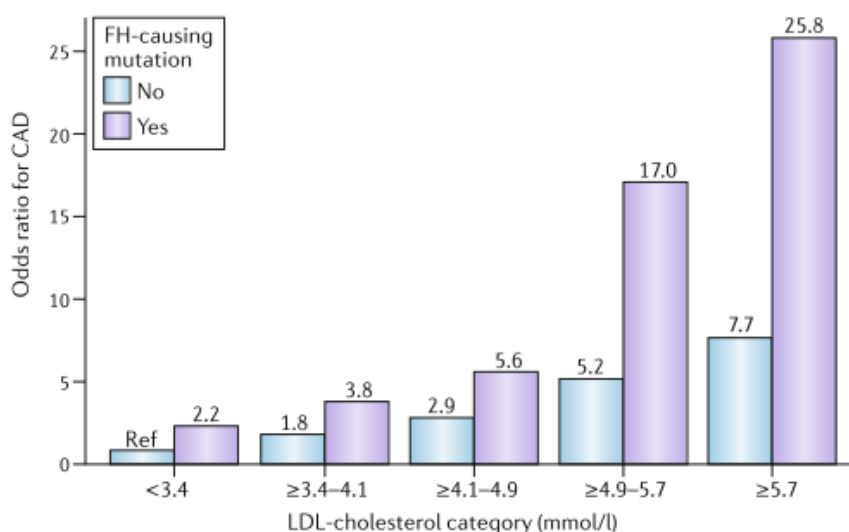
Los pacientes con HF son considerados de alto riesgo cardiovascular (RCV), sin embargo, el riesgo puede variar entre individuos en función de la presencia de otros FRCV, especialmente la Lp(a) y el tabaco, así como la presencia de aterosclerosis subclínica. La estratificación en niveles de riesgo ayuda al médico a individualizar la intensidad del tratamiento y permite una mejor utilización de los recursos (43).

Un nivel elevado de Lp(a) predice consistentemente resultados adversos de ECV, especialmente en HF genéticamente definida. Los niveles elevados de Lp(a) también podrían acelerar el desarrollo de estenosis de la válvula aórtica calcificada, que es per se más frecuente en la HF. La obesidad central podría aumentar específicamente el riesgo de ECV en la HF a través de varios mecanismos, incluida la asociación entre la grasa epicárdica y la presencia y gravedad de la aterosclerosis coronaria. Los xantomas tendinosos, que reflejan la exposición a largo plazo a niveles elevados de cLDL, predicen ECV independientemente de la mutación genética causante de FH. La enfermedad renal crónica y la enfermedad arterial periférica se asocian de forma independiente con un mayor riesgo de infarto de miocardio en la HF (30).

La estratificación del riesgo basada en Framingham o el SCORE no es adecuada en la HF, ya que lo infravaloran sistemáticamente, especialmente en los jóvenes. En estos, una medida del riesgo cardiovascular a largo tiempo basada en la imagen de aterosclerosis subclínica podría ser adecuada (43).

En España tras el inicio del estudio SAFEHEART se ha desarrollado la primera ecuación de riesgo cardiovascular específico para pacientes con HFHe confirmada genéticamente, en prevención primaria o secundaria: la SAFEHEART-RE (SAFEHEART-*risk equation*) (23,56). Esta ecuación incluye factores de riesgo como obesidad, HTA, tabaquismo, nivel de cLDL, nivel de Lp(a) e historia de ECV (30). Recientemente se ha publicado un artículo donde se valida de forma externa en población francesa y en prevención primaria el uso de esta ecuación de riesgo cardiovascular (57). La predicción del riesgo en niños y adolescentes se basa en la evaluación de los comportamientos de salud, una serie de factores de riesgo modificables, el nivel de Lp(a) y los antecedentes familiares de ECV prematura (30).

FIGURA 9. RIESGO DE ENFERMEDAD CORONARIA EN TODAS LAS CATEGORÍAS DE NIVEL DE CLDL Y ESTADO DE MUTACIÓN CAUSANTE DE HF.



Se calcularon los odds ratio para la enfermedad de las arterias coronarias (EAC) mediante regresión logística con ajuste por sexo, cohorte e historial familiar en relación con una categoría de referencia de nivel de colesterol LDL <3,4 mmol/l sin una mutación causante de hipercolesterolemia familiar (HF). Imagen extraída de Watts G, et al. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(6):360–77

La evaluación de la enfermedad aterosclerótica subclínica es muy importante en esta población, la obtención de imágenes de la aterosclerosis subclínica (una estimación integrada en el tiempo de la carga de la enfermedad) podría ser la herramienta clínica más útil para evaluar el riesgo en la HF. La aterosclerosis coronaria subclínica se puede realizar de forma no invasiva,

mediante la prueba de esfuerzo mediante electrocardiograma (ECG), ecocardiografía de estrés, gammagrafía radioisotópica y el angio-TAC coronario. La ECV inequívoca en las imágenes de pacientes asintomáticos con HF y sin otros factores de riesgo importantes se ha recomendado como un modificador importante que permite reclasificar a los pacientes de alto riesgo a muy alto riesgo de enfermedad cardiovascular, con posibles implicaciones para la terapia. La evaluación de otros territorios vasculares incluye la ecografía carotídea, femoral y la determinación del índice tobillo-brazo. Se recomienda evaluar la presencia de aterosclerosis a partir de los 30 años en varones y de los 40 años en mujeres, o antes, si hay FRCV (30,43).

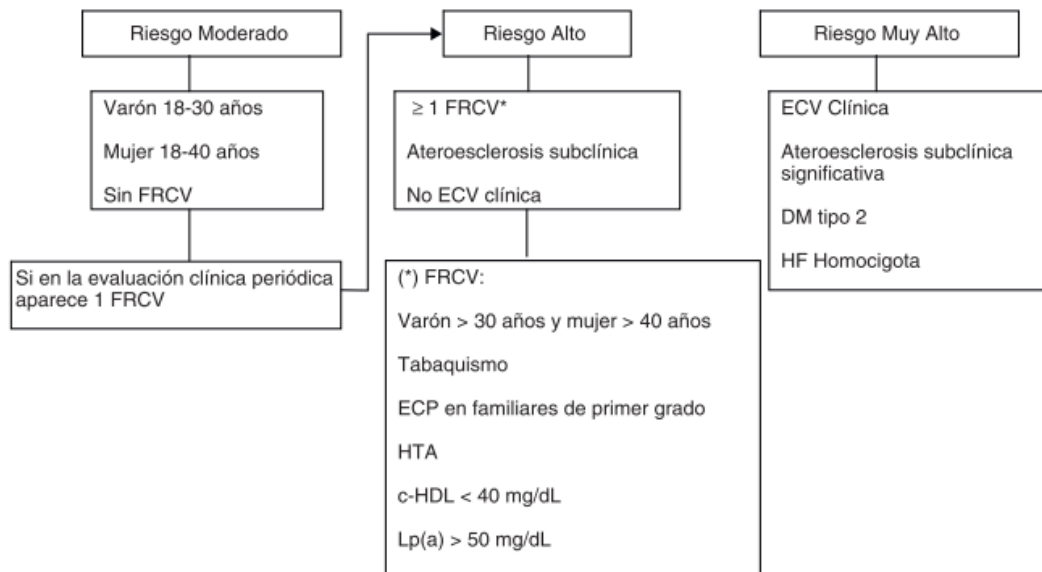
1.5.6 TRATAMIENTO

Todo adulto con HF debe ser tratado con medidas higiénico-dietéticas y con fármacos hipolipemiantes desde el momento del diagnóstico. Varios estudios han demostrado que el tratamiento hipolipemiante intensivo tiene efectos beneficiosos en la reducción del grosor íntima-media carotídeo y en la mejora de la función endotelial. Además, estudios observacionales han confirmado el beneficio cardiovascular de las estatinas en los pacientes con HF (43).

1.5.6.1 OBJETIVO TERAPÉUTICO

Los pacientes con HF son considerados de alto riesgo por su exposición prolongada desde edades muy tempranas a altos niveles de cLDL. Sin embargo, en determinados casos puede valorarse un riesgo moderado en aquellos pacientes que no asocian ningún otro FRCV y son jóvenes (mujeres < 40 años y hombres < 30 años) (Figura 10). Todo adulto diagnosticado de HF debe llevar a cabo medidas higiénico-dietéticas y tratamiento con estatinas de alta potencia. En 2015 se publica un consenso para el tratamiento de la HF en España, donde el objetivo terapéutico era de cLDL < 100mg/dl, y en aquellos de muy alto riesgo se recomendaba ser < 70 mg/dl. La población HF va a tener dificultades para conseguir estos objetivos con tratamiento hipolipemiante habitual. Un objetivo secundario más realista podría ser disminuir cLDL en un 50% de su basal (43). Sin embargo, con la publicación en 2019 de las nuevas guías para el tratamiento de las dislipemias, estos objetivos se modifican y son aún más estrictos (Tabla 6) (30).

FIGURA 10. HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR. EVALUACIÓN Y ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR EN ADULTOS.



c-HDL: colesterol transportado por lipoproteínas de alta densidad; DM: diabetes mellitus; ECP: enfermedad coronaria prematura (< 55 años en varones y < 60 años en mujeres); ECV: enfermedad cardiovascular; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; HF: hipercolesterolemia familiar; HTA: hipertensión arterial (elevación de la presión arterial sistólica ≥ 140 mmHg, de la presión arterial diastólica ≥ 90 mmHg, o ambas). Imagen extraída de Mata P, et al. Semergen. 2015;41(1):24–33.

TABLA 6. OBJETIVOS DE TRATAMIENTO RECOMENDADOS POR LAS GUÍAS PARA PACIENTES CON HFHE.

Primary or secondary target	Treatment target	Unit	AACE ¹³¹	ESC/ EAS ³⁸	CCS ⁶⁹	AHA/ ACC ⁴⁴	NLA ¹³²	JAS ⁴²	NICE ^{133,134}
Primary prevention									
Primary	Relative LDL-cholesterol level reduction	% from baseline	–	≥50	50	–	≥50	≥50	>50 ^a
	Absolute LDL-cholesterol level	mmol/l	<1.8	<1.8 ^b	<2.5 ^c	<2.6 ^d	<2.6	<2.6	–
		mg/dl	<70	<70	<97	<100	<100	<100	–
Secondary	Absolute non-HDL-cholesterol level	mmol/l	<2.6	<2.6	–	–	<3.4	–	–
		mg/dl	<100	<100	–	–	<130	–	–
	Absolute apoB level	mg/dl	<80	<80	–	–	<90	–	–
Secondary prevention									
Primary	Relative LDL-cholesterol level reduction	% from baseline	–	≥50	–	–	≥50	–	>50 ^c
	Absolute LDL-cholesterol level	mmol/l	<1.4	<1.4	<2.0	<1.8	<1.8	<1.8	–
		mg/dl	<55	<55	<77	<70	<70	<70	–
Secondary	Absolute non-HDL-cholesterol level	mmol/l	<2.1	<2.2	<2.6	<2.6	<2.6	–	–
		mg/dl	<80	<85	<100	<100	<100	–	–
	Absolute apoB level	mg/dl	<70	<65	–	–	<80	–	–

AACE: Asociación Estadounidense de Endocrinólogos Clínicos; ApoB: apolipoproteína B; NICE: Instituto Nacional de Excelencia en Salud y Atención.

Las guías de la ESC (European Society Cardiology) / EAS (European Atherosclerosis Society) y la CCS (Canadian Cardiovascular Society) recomiendan que se utilicen objetivos de nivel de cLDL relativos y absolutos; Las pautas de la NLA (Asociación Nacional de Lípidos) de Estados Unidos y la JAS (Sociedad de Aterosclerosis de Japón) recomiendan que se utilicen objetivos relativos o absolutos.

a. Utilice un umbral de > 5,0 mmol / l (193 mg / dl) para considerar el uso de un inhibidor de PCSK9 como terapia de tercera línea.

b. Disminuya el objetivo a <1,4 mmol / l (55 mg / dl) si existe otro factor de riesgo importante (por ejemplo, tabaquismo, diabetes mellitus, hipertensión o enfermedad cardiovascular aterosclerótica inequívoca en las imágenes).

c Utilice un umbral de > 3,5 mmol / l (135 mg / dl) para considerar el uso de un inhibidor de PCSK9 como terapia de tercera línea.

d La diana se refiere a pacientes con hipercolesterolemia familiar de 30 a 75 años con respecto a considerar la adición de un inhibidor de PCSK9 como terapia de tercera línea.

Imagen extraída de Watts et al. Nat Rev Cardiol. 2020;17(6):360–77.

1.5.6.2 CAMBIOS EN ESTILO DE VIDA

La enfermedad cardiovascular prematura en pacientes con HF está determinada, además de los factores genéticos inherentes a la enfermedad, por factores ambientales y metabólicos adicionales que actúan en conjunto con la hipercolesterolemia. Todos los pacientes con HF deben recibir consejos acerca de los cambios terapéuticos en el estilo de vida y en todos los casos deberá advertirse sobre la importancia de modificar los factores de riesgo adicionales al cLDL elevado, además de enfatizar que la adopción de estas medidas no excluye ni sustituye el manejo farmacológico y que son fundamentales ya que tienen un efecto aditivo que facilita el logro de las metas terapéuticas (26).

1.5.6.2.1 DIETA

Las modificaciones dietarias para disminuir la ingesta de grasas saturadas, grasas trans y colesterol contribuyen a mejorar el perfil lipídico plasmático. En 2018 la SEA publicó un documento de recomendaciones sobre el estilo de vida en la prevención cardiovascular. Uno de los principales pilares para ello era la dieta. En este sentido, hay varios tipos de dieta que han demostrado una prevención de eventos cardiovasculares y mortalidad por causa cardiovascular, como son la dieta mediterránea, la dieta vegetariana y la dieta DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*). Todas ellas hacen hincapié en el consumo de frutas, verduras, legumbres y pescado y en la restricción o disminución de carnes y de grasas saturadas. Hay una fuerte evidencia de que los patrones alimentarios de base vegetal, bajos en ácidos grasos saturados, colesterol, sodio y con un alto contenido en fibra, potasio y ácidos grasos insaturados, son beneficiosos y reducen la expresión de los factores de riesgo cardiovascular. Sin embargo, la dieta baja en grasa que consiste en reducir el consumo de grasas saturadas y colesterol no ha demostrado reducir los eventos cardiovasculares (Tabla 7). Dado el carácter mediterráneo de nuestra población, nuestras recomendaciones deben girar en torno al modelo de la dieta mediterránea (58).

TABLA 7. NIVELES DE EVIDENCIA SOBRE DIETAS SALUDABLES Y RIESGO CARDIOVASCULAR.

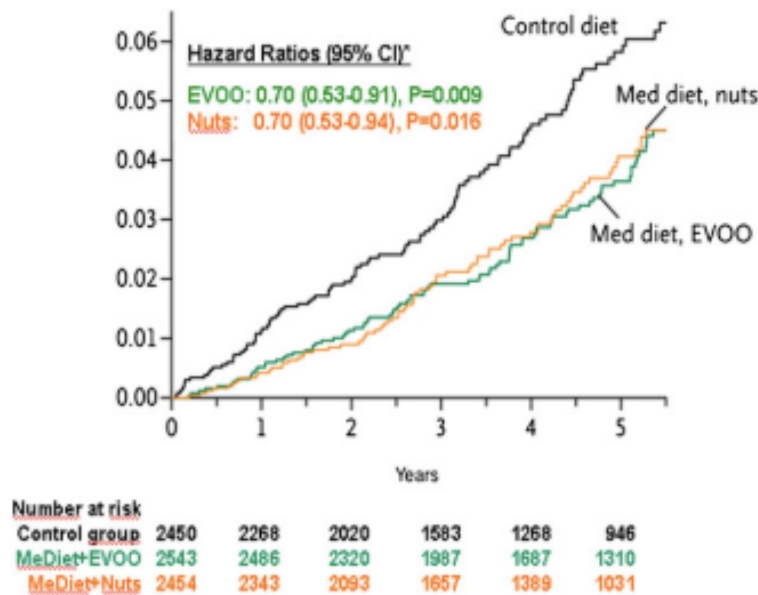
Evidencia	Grado
La dieta mediterránea reduce los episodios de ECV en pacientes de alto riesgo ¹	A
La dieta vegetariana reduce los eventos coronarios en un 25% ¹⁰¹	B
La dieta pobre en grasa y rica en hidratos de carbono no reduce el riesgo de ECV ¹⁰⁵	B
La dieta DASH reduce la presión arterial, el cLDL y la ECV ¹⁰³	A

Imagen extraída de Pérez-Jiménez, et al. *Clin Investig Arterioscler*. 2018;30(6):280-310.

La dieta mediterránea, caracterizada por un patrón de consumo que incluye abundantes verduras, frutas, legumbres y frutos secos; pescado, carne de ave sin grasa, lácteos fermentados (yogur y queso) y vino (con las comidas) con moderación, y escaso consumo de carnes y derivados, alimentos procesados en general, dulces y bebidas azucaradas. Existen suficientes evidencias del beneficio de este modelo de dieta para la salud, en especial para la prevención de la ECV, con evidencias que se apoyan en estudios clínicos tanto observacionales como de intervención. En una reciente revisión se señala que el conjunto de 13 metaanálisis de estudios observacionales y 16 metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados, incluyendo casi 13 millones de participantes, muestra de forma robusta y con escasa heterogeneidad entre estudios que la mayor adherencia a la dieta mediterránea reduce la mortalidad global, las ECV, la enfermedad coronaria, el infarto de miocardio, la incidencia global de cáncer, las enfermedades

neurodegenerativas y la diabetes (58). Igual que para la población general, la dieta tipo mediterránea puede tener efectos benéficos en personas con HF (26). De todos los ensayos, probablemente el de mayor calidad es el estudio PREDIMED (Prevención con Dieta Mediterránea). Este estudio fue diseñado para evaluar los efectos a largo plazo de la dieta mediterránea sobre los eventos de ECV en hombres y mujeres con alto riesgo cardiovascular. PREDIMED fue un ensayo multicéntrico, aleatorizado, de intervención nutricional para la prevención primaria de la ECV realizado en España entre 2003 y 2011. En este estudio se valoró la aparición de ECV en pacientes que seguían 3 tipos de dieta: dieta mediterránea complementada con aceite de oliva virgen extra (AOVE), otra complementada con frutos secos: 30 g de frutos secos por día (15 g de nueces, 7,5 g de avellanas y 7,5 g de almendras), y una tercera dieta control siendo una dieta habitual baja en grasas. A los 4.8 años se valoraron los ECV mayores y se demostró una protección similar contra las ECV de las 2 dietas mediterráneas frente a la dieta de control, por lo tanto, el estudio PREDIMED demostró por primera vez con un diseño aleatorizado que una dieta mediterránea complementado con AOVE o frutos secos es útil en la prevención primaria de ECV en individuos con alto riesgo (Figura 11). Con respecto a la enfermedad arterial periférica, también fue evidente una fuerte reducción del riesgo relativo (> 50 %) en ambos grupos de dieta mediterránea en comparación con el grupo de control (59).

FIGURA 11. INCIDENCIA DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR POR GRUPO DE INTERVENCIÓN EN EL ESTUDIO PREDIMED (PREVENCIÓN CON DIETA MEDITERRÁNEA).



AOVE, aceite de oliva virgen extra; Med diet y MeDiet, dieta mediterránea. Imagen extraída de Ros E, et al. *BMJ*. 2019 Feb 7;364:l341

En el caso de niños y adolescentes, la alimentación podría constituir la base del tratamiento, ya que el tratamiento farmacológico puede ser más limitado que en los adultos. Con medidas dietéticas en este grupo etario podrían alcanzarse reducciones de hasta un 15 % en los niveles de cLDL. No hay que olvidar que en este tramo de edad es esencial un aporte adecuado de energía y nutrientes para permitir el crecimiento y desarrollo apropiados (26).

En la siguiente tabla (Tabla 8) se recoge de forma práctica la frecuencia en la forma y en la cantidad de consumo de alimentos para una dieta cardiosaludable (58).

TABLA 8. RECOMENDACIONES DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ATEROSCLEROSIS (SEA) PARA UNA DIETA CARDIOSALUDABLE.

Frecuencia de consumo	Diario	3 veces por semana como máximo	Desaconsejado u ocasional
Grasas comestibles	Aceite de oliva, preferentemente virgen	Margarina	Freír con aceites de semillas
Huevos	Huevos enteros en cualquier preparación culinaria	Pacientes con diabetes	
Pescado ^a	Azul o blanco	Marisco	Pescado en salazón, ahumados
Carnes ^b	Volatería y conejo	Carnes rojas magras	Carnes procesadas y embutidos
Productos lácteos	Leche y yogur semidesnatados o desnatados (sin azúcar). Quesos frescos	Leche y yogur enteros (sin azúcar). Quesos curados	Mantequilla, nata. Quesos curados en pacientes hipertensos
Legumbres y cereales	Cereales integrales, legumbres	Arroz, pasta	Cereales de harina refinada
Frutos secos y cacahuetes	Crudos (30 a 45 g)	Tostados	Salados
Chocolate	Negro con cacao $\geq 70\%$	Negro con cacao $< 70\%$	Chocolate con leche y blanco
Café y té	Té sin limitación. Café hasta 5 diarios, sin azúcar		
Frutas, verduras, féculas	4-5 raciones combinando los distintos tipos de frutas y verduras	Alimentos ricos en féculas (patatas)	Zumos de fruta comerciales y patatas fritas comerciales
Bebidas alcohólicas	Limitar a 30 g de alcohol en hombres bebedores y 15 g en mujeres. Preferentemente bebidas fermentadas (vino, cerveza) con las comidas		No aconsejable en los no bebedores
Productos con azúcares añadidos			Evitar cualquier alimento con azúcar añadido
Preparación de los alimentos ^c	Preferiblemente cocidos, a la plancha o rehogados.	Alimentos fritos en aceite de oliva virgen	Evitar ahumados, procesados y fritos con aceites refinados
Sal	Entre 2,5 y 4 g diarios		Salazones

^a Se recomienda consumirlo al menos dos veces a la semana.

^b Las carnes, fuente importante de proteínas animales, deben alternarse con el pescado, consumiendo una de estas opciones al día. Es preferible la carne blanca a la carne roja.

^c El consumo de platos aderezados con salsa de tomate, ajo, cebolla o puerro elaborada a fuego lento con aceite de oliva virgen (sofrito) puede realizarse a diario.

Imagen extraída de Pérez-Jiménez, et al. Clin Investig Arterioscler. 2018;30(6):280-310.

1.5.6.2.2 EJERCICIO FÍSICO

La actividad física regular y mantenida protege frente a la aparición de las ECV con una relación dosis-respuesta. Sin embargo, desde el punto de vista cardiovascular y para la población general, se recomiendan actividades aeróbicas que sean moderadas, regulares y con las que el individuo disfrute.

Para los niños y jóvenes entre 5 y 17 años, la actividad física debe consistir en juegos, deportes, desplazamientos, actividades recreativas, educación física o ejercicios programados, en el contexto de la familia, la escuela o las actividades comunitarias. Deben invertir como mínimo 60 min diarios en actividades de intensidad moderada a vigorosa, aunque si es por un tiempo superior a 60 min diarios reportará un beneficio aún mayor para la salud. Para los adultos, a partir de los 18 años y a cualquier edad, la actividad física debe consistir en actividades recreativas o de ocio, desplazamientos (p.ej., paseos a pie o en bicicleta), actividades ocupacionales, tareas

domésticas, juegos, deportes o ejercicios programados en el contexto de las actividades diarias, familiares o comunitarias. Deben invertir como mínimo 150 min semanales en la práctica de actividad física aeróbica de intensidad moderada. La actividad aeróbica se practicará en sesiones de al menos 10 min de duración. Los actuales dispositivos portátiles que miden actividad física (podómetros, acelerómetros o sistemas GPS) son convenientes porque ayudan a incrementar la práctica de ejercicio en individuos con poca o nula predisposición a hacerlo. Así, los 150 min de reloj por semana, antes referidos para actividades moderadas en adultos, se traducen en unos 7.000-8.000 pasos por día, considerando una cadencia o velocidad de 100 pasos/min, y las actividades enérgicas o vigorosas representarían 120 pasos/min. Para los niños y jóvenes, entre 5 y 17 años, se recomiendan unos 12.000 pasos/día con una cadencia de 120 pasos/min (58).

Como en la población general, en todos los pacientes con HF se recomienda la práctica diaria de ejercicio aeróbico, que permita acumular al menos 150 minutos a la semana. Esta recomendación debe ser reforzada en quienes tengan obesidad o sobrepeso, en cuyo caso se recomienda la práctica de ejercicio aeróbico durante 300 minutos a la semana. La enfermedad arterial isquémica estable no contraindica la actividad física moderada, como tampoco lo hacen la HTA y la DM tipo 2 controladas, que permiten una actividad moderada o vigorosa, excepto si existe retinopatía proliferativa. Antes de iniciar un programa de ejercicio físico domiciliario, debe realizarse una prueba de esfuerzo en cualquier paciente con ECV previa. Como las ECV asintomáticas se presentan a menor edad, tanto DM tipo 1 como en la DM tipo 2 puede estar justificado efectuar mediciones de la tolerancia al ejercicio en los individuos diabéticos con cualquiera de las siguientes características: edad mayor de 35 años, duración de la diabetes de más de 15 años (en DM tipo 1) o de más de 10 años (en DM tipo 2), complicaciones microvasculares (retinopatía, albuminuria o nefropatía), enfermedad arterial periférica presencia de otros factores de riesgo cardiovascular o neuropatía vegetativa (58).

1.5.6.2.3 TABACO Y ALCOHOL

Aquellos adultos que sean fumadores deben dejar de fumar, y a los niños y adolescentes se les debe insistir en que nunca comiencen a fumar. Se debe desaconsejar el tabaquismo pasivo en las familias HF.

Se debe moderar el consumo de alcohol.

1.5.6.3 ESTATINAS

Las estatinas reducen la síntesis de colesterol en el hígado por un mecanismo de inhibición competitiva con la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa (HMG-CoA reductasa). La disminución de la concentración de colesterol intracelular induce un aumento de la expresión de los receptores de LDL en la superficie de los hepatocitos, lo que produce un aumento de la captación de cLDL desde la sangre y una disminución concomitante de la concentración de cLDL

circulante y otras lipoproteínas que contienen ApoB, entre ellas las partículas ricas en triglicéridos (60).

El grado de reducción del cLDL depende de la dosis y varía entre las distintas estatinas. Un régimen terapéutico de alta intensidad corresponde a la dosis de estatina capaz de reducir el cLDL al menos un 50 % como promedio; el tratamiento de intensidad moderada corresponde a la dosis de estatina que puede reducir el cLDL en un 30-50 %. También hay una variabilidad interindividual considerable en la reducción de cLDL con la misma dosis farmacológica (60).

El beneficio obtenido del tratamiento con estatinas ha sido ampliamente estudiado y publicado. El tratamiento con estatinas redujo la mortalidad por cualquier causa en un 9 % por cada 1.0 mmol/l de reducción del cLDL (60). La evidencia actualmente disponible procedente de metanálisis indica que el beneficio clínico no depende del tipo de estatina, sino del grado de reducción absoluta del cLDL (60). Por lo tanto, el tipo de estatina que se use utilice debe de depender del objetivo de cLDL que se espera alcanzar, por lo que en el caso de la HF al tratarse de pacientes alto o muy alto riesgo cardiovascular se recomienda comenzar con estatinas de alta potencia.

Dentro de sus efectos adversos el más conocido y temido son las mialgias. Se trata de la miopatía inducida por estatinas, cuya complicación más grave es la rabdomiolisis que tiene una frecuencia de 1-3 casos/100.000 pacientes-año. Las mialgias sin elevación de creatinin fosfoquinasa (CPK) tienen una frecuencia que varía entre el 10 y el 15% estudios observacionales (60).

La elevación de la alanina aminotransferasa (ALT) 3 veces por encima del límite superior de la normalidad se considera patológica y se recomendaría suspensión del tratamiento y valorar normalización posterior. Este efecto adverso tiene una frecuencia de 0.5-2.0 % de los pacientes tratados con estatinas, siendo más frecuente en aquellos que utilizan estatinas potentes y a altas dosis (60).

La terapia con estatinas es la base del tratamiento hipolipemiente en la HF. Se recomienda que al diagnóstico de la enfermedad se inicie tratamiento con estatinas de alta potencia. El beneficio de las estatinas en pacientes con HFHe también se ha demostrado en estudios observacionales en pacientes con y sin cardiopatía isquémica (61,62), De igual forma, en los pacientes con HFHo se ha observado cierta respuesta al tratamiento con estatinas a pesar de tener poca o nula actividad del receptor LDL (24,63,64). No obstante, conseguir los objetivos de cLDL en esta población con el único uso de estatinas es difícil, por lo que se suele requerir combinación de fármacos hipolipemiantes.

En los niños el inicio del tratamiento con estatinas se recomienda antes de la pubertad, lo que mejora la adherencia terapéutica y la aceptación por parte del niño y la familia. Diferentes consensos de expertos recomiendan iniciar tratamiento con estatinas entre los 8-10 años en la forma HFHe, y en la forma HFHo, en el momento del diagnóstico, antes de los 5 años y no más tarde de los 8 años (65). Se recomienda iniciar tratamiento si los niveles de cLDL $\geq$ 190 mg/dl o

bien ≥ 160 mg/dl si se acompaña de una de las siguientes condiciones: antecedente de ECP en familiar de primer grado, presencia de otras enfermedades en el niño que cursan con elevado riesgo cardiovascular (DM, síndrome metabólico, HTA, lupus eritematoso, trasplante de órgano y enfermedad de Kawasaki), o bien si existen FRCV elevados (obesidad, tabaco, Lp(a) elevada y homocisteinemia) (31). No se han descrito alteraciones en las hormonas de crecimiento ni en las hormonas sexuales en niños tratados con estatinas (66).

1.5.6.4 EZETIMIBA

Es un inhibidor selectivo de la absorción intestinal del colesterol; inactiva de forma reversible la acción de la proteína transportadora intestinal similar a la proteína 1 Niemann-Pick C1 (NPC1L1) inhibiendo selectivamente la absorción de colesterol y esteroides vegetales a nivel del intestino delgado, sin afectar la absorción de las vitaminas liposolubles ni de otras sustancias (31). La ezetimiba reduce la cantidad de colesterol que llega al hígado y en respuesta al menor aporte de colesterol, el hígado reacciona aumentando la expresión de los receptores LDL, lo que produce un aumento de la eliminación de cLDL de la sangre (60). Tiene una vía metabólica hepática diferente de la del citocromo P450 (diferente a las estatinas), que brinda la posibilidad de menor interacción farmacológica. Su efecto sinérgico con las estatinas reduce los valores plasmáticos del cLDL. Se ha demostrado su eficacia en el grupo de pacientes con HF; ofrece una reducción adicional alrededor del 20 % en el cLDL (26). Su combinación con estatinas tiene buena tolerancia y baja probabilidad de efectos adversos. También ha demostrado ser seguro en la población pediátrica (67).

Como efectos secundarios la insuficiencia hepática grave asociada con el tratamiento con ezetimiba sola o combinada con estatinas es muy rara. La combinación de ezetimiba con estatina no parece aumentar la incidencia de la elevación de CPK más allá de lo descrito para el tratamiento con estatina (60).

1.5.6.5 SECUESTRADORES DE ÁCIDOS BILIARES

Los ácidos biliares se sintetizan en el hígado a partir del colesterol y se liberan en la luz intestinal, pero la mayor parte retorna al hígado desde el íleon terminal mediante una absorción activa. Los quelantes de ácidos biliares no pasan a la circulación sistémica ni se alteran por las enzimas digestivas, por lo que los efectos terapéuticos son indirectos. Al unirse a los ácidos biliares, estos fármacos impiden que los ácidos biliares pasen a la sangre y circulen por el sistema enterohepático. El hígado, al no tener bilis, se ve forzado a sintetizar más ácidos biliares a partir de las reservas hepáticas de colesterol. El aumento del catabolismo del colesterol para producir ácidos biliares conduce a un aumento compensatorio de la actividad hepática de los receptores LDL, que atrapan el cLDL de la circulación y con ello reducen su concentración (60).

A dosis máximas se ha observado una reducción del cLDL de un 18-25 %. En tratamientos prolongados se recomienda usar suplementos de vitaminas liposolubles y ácido fólico ya que se ve disminuida su absorción intestinal.

Su adherencia terapéutica se ve afectada por los efectos adversos gastrointestinales (fundamentalmente flatulencia, estreñimiento, dispepsia y náuseas) que son frecuentes, incluso a dosis bajas, lo que limita su uso en la práctica clínica. Los quelantes de ácidos biliares interactúan de manera importante con otros fármacos de uso frecuente, por lo que deben administrarse 4 horas antes o 1 hora después de los otros tratamientos.

Colesevelam es la resina que más recientemente ha sido comercializada. Su seguridad y eficacia han sido evaluadas en niños con HFHe entre los 10-17 años. Al parecer, debido a su presentación, su tolerancia es mayor que la del resto de las resinas (31).

1.5.6.6 INHIBIDORES PCSK9

La PCSK9 es una proteína segregada por los hepatocitos que interviene en la regulación del metabolismo del colesterol. Interviene en la eliminación del receptor LDL. Cuando la PCSK9 se une al receptor LDL induce el catabolismo lisosomal de receptor. El aumento de la concentración/función de esta proteína en el plasma reduce la expresión de los receptores LDL por aumento de su catabolismo, lo que aumenta las concentraciones de cLDL en sangre. Por el contrario, la concentración/función baja de PCSK9 se asocia con una disminución de la concentración plasmática de cLDL al aumentar el número de receptores en la superficie del hepatocito, ya que favorece su reciclado y no su catabolismo lisosomal.

Los inhibidores de la PCSK9 (iPCSK9) son anticuerpos monoclonales dirigidos a reducir la concentración plasmática de esta proteína, impidiendo su unión al receptor LDL. Cuanto menor sea la concentración de PCSK9 circulante, mayor será la expresión de receptores LDL en la superficie celular, que a su vez producirá una reducción de la concentración del cLDL circulante. Actualmente disponemos de dos fármacos: evolocumab y alirocumab. El tratamiento con estatinas aumenta la concentración de la PCSK9 circulante, por lo que la combinación de estos anticuerpos con estatinas potencia su efecto (60).

En los ensayos clínicos, el evolocumab y alirocumab, administrados solos o en combinación con estatinas u otros fármacos hipolipemiantes, han reducido la concentración de cLDL en un 60 % como promedio, dependiendo de la dosis. Teniendo en cuenta su mecanismo de acción, estos fármacos son eficaces para reducir el cLDL de todos los pacientes capaces de expresar receptores LDL en el hígado. Por lo tanto, se trata de un enfoque terapéutico eficaz para la inmensa mayoría de los pacientes, incluidos los que tienen HFHe y, en menor grado, HFHo con expresión residual de receptor LDL (60). Los pacientes con HFHo deficientes en el receptor responden mal a este tratamiento (68). En España están indicados para la población con HF en la que con una dosis máxima tolerada de hipolipemiantes orales no se consigan alcanzar

objetivos terapéuticos. En los ensayos clínicos con evolocumab también se han incluido niños HFHo, observándose reducciones adicionales de cLDL en aquellos portadores de receptores defectuosos; sin embargo, no se observó ningún efecto en los portadores de receptores nulos. Sin duda, es una opción terapéutica para un grupo muy seleccionado de niños con HFHo, que incluso podría implicar la disminución de las sesiones de LDL-aféresis a los que están sometidos (31).

A diferencia de las estatinas que tienen efecto neutro sobre la Lp(a), la inhibición de la PCSK9 también reduce su concentración plasmática. Los resultados agrupados de estudios clínicos en fase II han demostrado que el tratamiento con inhibidores de la PCSK9 reduce la Lp(a) en un 30-40 % (60).

Los iPCSK9 se administran por vía subcutánea, normalmente en semanas alternas o 1 vez al mes. No hay riesgo de interacción con otros fármacos administrados por vía oral, ya que no interfieren en su farmacocinética y su farmacodinámica. Entre los efectos secundarios más frecuentes, destacan la irritación en el lugar de la inyección y los síntomas de tipo gripal. Se pueden producir autoanticuerpos contra estos anticuerpos monoclonales, aunque su incidencia es muy baja, ya que se trata de anticuerpos de origen humano. En cambio, con bococizumab (anticuerpo humanizado), el programa de desarrollo se tuvo que suspender porque la aparición de anticuerpos neutralizantes hacía que sus efectos sobre el descenso de cLDL disminuyeran a largo plazo y aumentaba la reacción cutánea en el lugar de inyección (69).

1.5.6.7 LOMITAPIDA

La lomitapida es un inhibidor oral de la proteína transportadora de triglicéridos microsomaes (MTTP, del inglés *microsomal triglyceride transfer protein*), presente en el retículo endoplásmico de los hepatocitos y de los enterocitos, que es responsable de transferir triglicéridos y fosfolípidos a quilomicrones y VLDL (*very low density lipoprotein*) durante su ensamblaje. La inhibición de esta enzima disminuye la síntesis y secreción de la VLDL y de los quilomicrones y así es capaz de reducir los niveles plasmáticos de colesterol total, triglicéridos, cLDL y VLDL. Debido a su mecanismo de acción, el bloqueo de la MTTP no tiene efecto en los receptores de LDL, cualidad que lo hace muy atractivo para el manejo de la HFHo (26). Se ha demostrado que puede llegar a reducir hasta en un 50 % adicional la concentración de cLDL con respecto a la terapia habitual.

Ha sido aprobada por la *Food and Drug Administration* (FDA) y la Agencia Europea del Medicamento (AEM) para el tratamiento de la HFHo. Se sugiere comenzar con una dosis de 5 mg por vía oral una vez al día (2 horas después de la cena) y titular cada 4 semanas según tolerancia, hasta llegar a una dosis máxima de 60 mg/día (26).

Los efectos secundarios son muy frecuentes y fundamentalmente de tipo gastrointestinal, para lo que puede ayudar una dieta baja en grasas (con menos del 20 % de aporte calórico en grasas), recomendando suplementación de vitamina E y ácidos grasos esenciales. Se hace mención

especial en no utilizar dosis altas de estatinas de manera concomitante. Así mismo, debe realizarse periódicamente un análisis de los niveles de transaminasas y buscar de manera intencionada la presencia de esteatosis hepática (26,31).

En España se ha publicado la primera experiencia clínica con lomitapida. Todavía no se dispone de datos en niños, aunque está aprobada como uso compasivo (31).

1.5.6.8 MIPOMERSEN

Mipomersen es un oligonucleótido antisentido de segunda generación, administrado por inyección subcutánea, que se dirige al ácido ribonucleico mensajero (ARNm) de ApoB, la principal proteína de LDL, y su precursor, VLDL. Mipomersen reduce la traducción del ARNm de ApoB y la síntesis de ApoB por el ribosoma, lo que lleva a una secreción reducida de VLDL. Fue aprobado por la FDA en enero de 2013 para la HFHo como terapia adicional del tratamiento habitual. Se aplica semanalmente en forma subcutánea y reduce los niveles plasmáticos de cLDL entre 25 y 36 %, de TG, de Lp(a), de ApoB y de colesterol no-HDL. Recientemente, se ha publicado un estudio a largo plazo donde el tratamiento con este fármaco se asocia a una reducción de eventos cardiovasculares en pacientes con HF (70).

El efecto adverso más frecuente, y que está relacionado con su mecanismo de acción, es la esteatosis hepática. También pueden aparecer reacciones en el sitio de inyección. Se describe la aparición de síntomas similares a un cuadro gripal en el 70 % de los pacientes, pero estos síntomas disminuyen en el medio plazo. No ha sido aprobado por la AEM debido a la presencia de numerosos efectos adversos, fundamentalmente reacciones locales en el lugar de la inyección y elevación de las transaminasas (26).

Aunque los altos costos de estos enfoques pueden ser una preocupación, el costo general para tratar adecuadamente la HFHo sigue siendo bajo debido a su rareza, y puede ser contrarrestado por el costo del tratamiento de las complicaciones cardiovasculares asociadas (24).

1.5.6.9 INCLISIRAN

Inclisiran representa un mecanismo completamente nuevo de inhibición de la proteína PCSK9 en hepatocitos, dirigido al ARNm para PCSK9. Inclisiran es un ARN pequeño de interferencia sintético de cadena corta que inhibe la expresión del gen PCSK9. Inclisiran se une específicamente al precursor de ARNm de esta proteína, que luego se degrada. Debido a este mecanismo de acción único, una molécula del fármaco puede reducir concomitantemente los niveles de proteína PCSK9 tanto intra como extracelulares, lo que da como resultado una reducción sustancial y duradera de las concentraciones de cLDL (71).

Las dosis del fármaco se administran cada 3-6 meses, reduciendo los niveles de cLDL en un 50 %, lo que es una ventaja esencial sobre la terapia con estatinas e iPCSK9. El régimen de administración poco frecuente puede aumentar el número de pacientes que mantienen sus objetivos terapéuticos. Los estudios preclínicos y los ensayos clínicos de fase I y fase II de

inclisiran han demostrado su tolerabilidad y eficacia para promover la reducción a largo plazo tanto de la proteína PCSK9 como de cLDL. La eficacia y seguridad de inclisiran continuará evaluándose en ensayos clínicos. Si los resultados de estos ensayos reflejan datos publicados anteriormente, agregarán evidencia adicional de que inclisiran podría ser una nueva herramienta revolucionaria en el manejo farmacológico de los lípidos plasmáticos (60,71).

Se están llevando a cabo varios ensayos clínicos con inclisiran, dos de ellos en paciente con HF. El ORION-2 con paciente HFHo y el ORION-9 con paciente HFHe. El ORION-9 se trata de un ensayo doble ciego en el que 400 pacientes con HFHe y cLDL basal ≥ 100 mg/dl serán aleatorizados a inyecciones de 300 mg de inclisiran o placebo en los días 1, 90, 270 y 450. El seguimiento medio está previsto en 510 días. El criterio de inclusión es que los pacientes antes de la aleatorización deben ser tratados con una dosis máxima tolerada de estatinas o tener intolerancia a las estatinas documentada. El criterio de valoración principal del estudio será el cambio porcentual en la concentración de cLDL en el día 510 y su cambio porcentual ajustado en el tiempo entre el día 90 y el día 450. Por lo tanto, este ensayo medirá el potencial real de inclisiran en la población de muy alto riesgo que a menudo no alcanzan sus objetivos terapéuticos a pesar de la terapia hipolipemiante máxima tolerada (71).

En el Congreso ESC 2019, se presentaron los resultados de 18 meses del ORION-11. El objetivo del estudio fue evaluar la eficacia de inclisiran en pacientes con ECV ateroscлерótica y cLDL ≥ 70 mg/dl después del tratamiento con dosis máximas toleradas de estatinas. Se aleatorizaron 1.617 pacientes para recibir 300 mg de inclisiran los días 1, 90, 270 y 450, o placebo. En el día 510, la reducción de cLDL observada entre los participantes tratados con inclisiran fue del 54 % en el análisis por intención de tratar. No hubo diferencias entre los grupos en la aparición de efectos adversos. En los pacientes tratados con el fármaco se encontró una reducción del riesgo absoluto del 2.5 % en *endponit* cardiovascular primario que consistía en muerte cardíaca, paro cardíaco, infarto de miocardio no mortal o accidente cerebrovascular (71).

1.5.6.10 ÁCIDO BEMPEDOICO

El ácido bempedoico es una molécula pequeña oral nueva, primera en su clase, que inhibe la síntesis de colesterol inhibiendo la ATP-citrato liasa, una enzima citosólica que se encuentra por encima de la HMG-CoA reductasa. El ácido bempedoico es un profármaco y requiere activación por la enzima acil-CoA sintetasa 1 de cadena muy larga, que está presente en el hígado, pero ausente en la mayoría de los tejidos periféricos. Por lo tanto, una característica importante que diferencia al ácido bempedoico de las estatinas es su acción específica del hígado. Estudios previos en los que participaron hasta 250 pacientes que fueron tratados durante un máximo de 12 semanas han demostrado que el ácido bempedoico es eficaz y tiene un perfil de seguridad aparentemente bueno (72). Como tratamiento único, el ácido bempedoico reduce el cLDL en un 30 % aproximadamente y combinado con ezetimiba, en un 50 % (60).

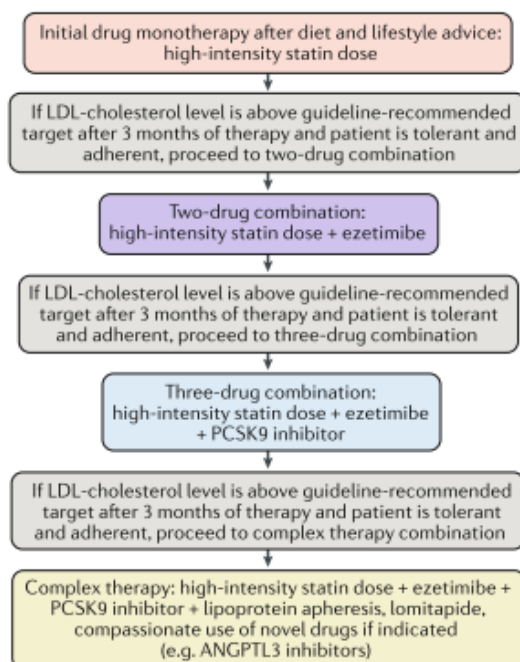
En un estudio publicado por *NEJM* sobre eficacia y seguridad del ácido bempedoico proporciona pruebas sustanciales de que el tratamiento con ácido bempedoico como complemento de los regímenes de estatinas basados en las directrices parece tener un perfil de seguridad aceptable. Es poco probable que el tratamiento con ácido bempedoico produzca efectos adversos en el músculo esquelético, debido a que las células musculares no expresan acil-CoA sintetasa 1 de cadena muy larga. No se observaron diferencias significativas entre los grupos en la incidencia de eventos cardiovasculares o la mortalidad.

En resumen, el tratamiento con ácido bempedoico agregado a la terapia con estatinas máximamente tolerada no condujo a una mayor incidencia general de eventos adversos que el placebo y condujo a niveles de cLDL significativamente más bajos (72).

1.5.6.11 AFÉRESIS DE LDL

La eliminación extracorpórea de cLDL mediante aféresis de lipoproteínas es un tratamiento adyuvante importante para la HFHo (24). Las guías clínicas establecen la indicación de aféresis de cLDL en HF homocigota y en los pacientes con HF heterocigota y enfermedad cardíaca coronaria establecida, cuando tras un tratamiento farmacológico a dosis máximas la concentración de cLDL es > 160 mg/dl o, en pacientes con HF sin ECV, > 200 mg/dl (Figura 12) (73).

FIGURA 12. TRATAMIENTO SECUENCIAL EN ADULTOS CON HF.



Más allá del paso de la combinación de dos fármacos, se puede lograr una reducción adicional del nivel de colesterol LDL con secuestrantes de ácidos biliares, niacina, probucol o fibratos, pero estos agentes no se usan comúnmente y los pacientes con frecuencia son intolerantes a los dos primeros. La lomitapida está aprobada para su uso sólo en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica (HF) confirmada. Imagen extraída de Watts G, et al. Nat Rev Cardiol. 2020;17(6):360–77.

Un solo tratamiento puede disminuir los niveles plasmáticos de cLDL en un 55-70 % en relación con los niveles previos al tratamiento, consiguiendo niveles normales realizando una aféresis a la semana. El tratamiento a largo plazo con frecuencia da como resultado la regresión de los xantomas cutáneos (Figura 13) (24). El efecto beneficioso demostrado a largo plazo por la aféresis de LDL sobre la enfermedad cardíaca coronaria y vascular periférica se atribuye a la mejoría del perfil lipoproteico, aunque probablemente intervengan otros mecanismos, como cambios en las moléculas de adhesión y marcadores de inflamación (73). Los efectos secundarios de la aféresis incluyen hipotensión, dolor abdominal, náuseas, hipocalcemia, anemia ferropénica y reacciones alérgicas. Rara vez son graves, pero pueden ser debilitantes, dependiendo de la técnica utilizada, particularmente con los métodos de absorción de LDL y hemoperfusión de sulfato de dextrano. No existen estudios aleatorizados pero la evidencia clínica apoya que la aféresis de lipoproteínas a largo plazo puede contribuir a la regresión y/o estabilización de la placa y mejorar el pronóstico, siendo rentable en la HFHo especialmente en fenotipos (24).

FIGURA 13. REGRESIÓN DE LOS XANTOMAS ERUPTIVOS EN PACIENTE CON HFHO TRAS TRATAMIENTO CON LDL AFÉRESIS Y FÁRMACOS HIPOLIPEMIANTES, TRAS 4 AÑOS DE TRATAMIENTO.

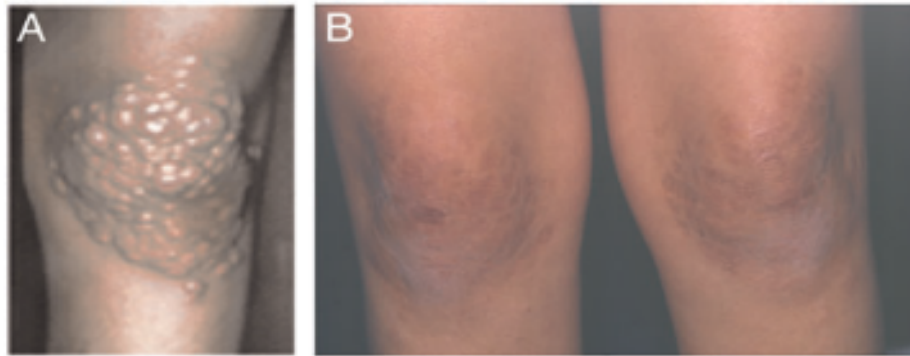


Imagen extraída de Cuchel M, et al. *European Heart Journal* (2014) 35, 2146–2157.

Cuanto antes se inicia la aféresis en HFHo, mejor es el pronóstico. Por lo que el tratamiento debe iniciarse lo antes posible, idealmente a los 5 años y no más tarde de los 8 años, aunque depende del acceso a los centros, la gravedad de la enfermedad, la asequibilidad y la elección del paciente (Figura 14). En pacientes muy jóvenes (≥ 2 años), el acceso venoso puede ser un problema, aunque esto se puede lograr con una cánula venosa periférica. Si bien la frecuencia óptima teórica es un procedimiento por semana, la mayoría de los centros tratan a los pacientes cada 2 semanas. La aféresis de lipoproteínas puede continuarse durante el embarazo (24).

FIGURA 14. DESCENSO DEL COLESTEROL LDL SEGÚN EL TRATAMIENTO APLICADO EN NIÑOS CON HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR HOMOCIGOTA.

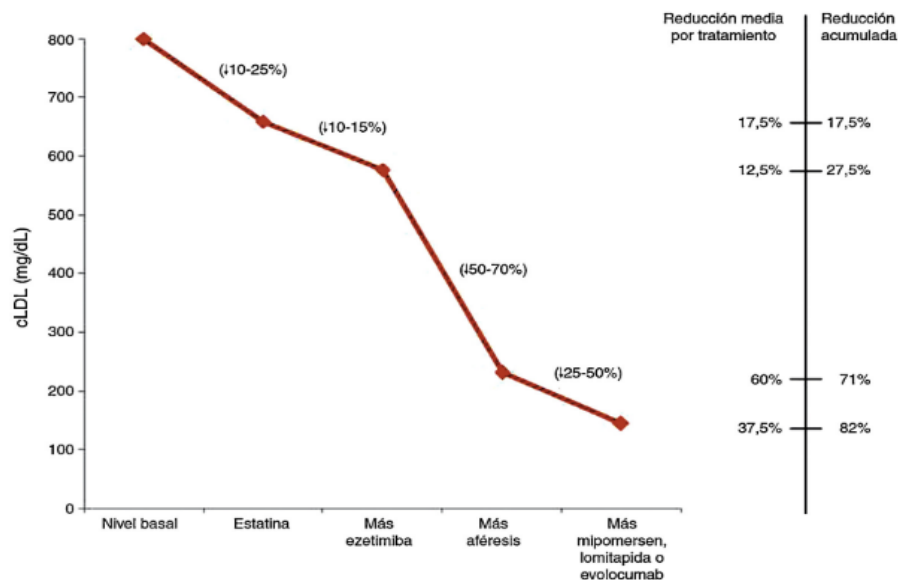


Imagen extraída de Ascaso JF, et al. *Clin Invest Arterioscler*. 2015;27:80-96.

1.5.6.12 TRASPLANTE HEPÁTICO

El trasplante hepático corrige el defecto molecular en el órgano más activo en la depuración de cLDL, lo que resulta en una mejora notable de sus niveles. Aunque es una estrategia terapéutica exitosa tiene una serie de inconvenientes como el alto riesgo de complicaciones quirúrgicas postrasplante y mortalidad, la escasez de donantes y la necesidad de un tratamiento de por vida con terapia inmunosupresora. Este tratamiento se plantea principalmente para la HFHo, no obstante, lo más indicado es una combinación de estilo de vida, tratamiento con hipolipemiente y aféresis de lipoproteínas para controlar los niveles de cLDL en la HFHo. Si bien este enfoque puede ser suficiente para alcanzar el objetivo de cLDL en pacientes con un fenotipo "más leve", pero se reconocen casos de HFHo refractarias a estas medidas, y cuyo acceso a la aféresis es limitada. Los nuevos agentes reductores de lípidos con diferentes mecanismos de acción podrían mejorar el manejo de esta condición (24).

2 JUSTIFICACIÓN Y FINALIDAD

Hasta el año 2016 no existía una Unidad de Lípidos perteneciente a la provincia de Huelva. Los pacientes diagnosticados de dislipemias graves eran derivados a la Unidad de Lípidos de referencia en Sevilla. A pesar de la importancia referida previamente en el diagnóstico precoz de la HF, en nuestra población no ha existido hasta el momento un programa que promueva la detección activa de esta patología por lo que la mayoría de los casos estarían sin diagnosticar. Con la aplicación de un programa de cribado poblacional se podrían identificar los casos de HF de nuestra provincia y proporcionarles un tratamiento intensivo y seguimiento cercano con el fin de lograr alcanzar los objetivos de cLDL que son tan difíciles en este tipo de pacientes, y con ello reducir el riesgo cardiovascular y la morbilidad que esta enfermedad asocia.

Este proyecto nace con la intención de detectar el mayor número posible de pacientes con HF en la provincia de Huelva. 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.

Con la realización de una búsqueda activa de casos sospechosos de HF desde el laboratorio de Análisis Clínicos centralizado valorando aquellas analíticas cuyo CT > 300 mg/dl y posterior evaluación en la Unidad de Lípidos utilizando los criterios DLCN. Se realizará estudio genético en aquellos con puntuación mayor o igual a 6, y posteriormente estudio en cascada familiar.

3 OBJETIVOS

- **Objetivo principal:** detectar el mayor número posible de pacientes con Hipercolesterolemia Familiar en la provincia de Huelva y realizar estudio genético a aquellos que tuvieran DLCN $\geq$ 6.
- **Objetivos secundarios:**
 1. *Cribado en cascada familiar* de los familiares de los casos índices detectados utilizando una estrategia basada en concentraciones de colesterol total y/o genotipo.
 2. *Valorar el tratamiento hipolipemiente* de estos pacientes.
 3. Describir las *características de los pacientes con HF*: sociodemográficas, factores de riesgo cardiovascular, prevalencia de ECP, tratamiento óptimo, intolerancias farmacológicas.
 4. *Valoración de enfermedad aterosclerótica subclínica* mediante la realización de índice tobillo-brazo (ITB).

4 MATERIAL Y MÉTODO

4.1 DISEÑO

Estudio multicéntrico observacional.

4.2 ÁMBITO

El proyecto se ha desarrollado en toda la provincia de Huelva y se llevó a cabo en el Hospital Infanta Elena. Los pacientes fueron valorados en consultas de nuestro centro por personal de Enfermería y Unidad de Lípidos.

4.3 POBLACIÓN DE ESTUDIO

La población de Huelva es de 519.932 habitantes. Se revisaron todos los perfiles lipídicos realizados en los laboratorios de referencia de la provincia entre 1 de enero de 2016 y 31 de diciembre de 2018, seleccionando a todos aquellos pacientes con resultados de CT mayor de 300 mg/dl.

Tras seleccionar la muestra inicial se excluyeron aquellos pacientes que cumplían criterios de exclusión analíticos (hipercolesterolemia secundaria, triglicéridos > 200 mg/dl y colesterol elevado de forma aislada). Posteriormente se descartaron aquellos pacientes que por su historia clínica se confirmó que presentaban deterioro cognitivo avanzado o enfermedad neoplásica terminal, los menores de 18 años y aquellos que no pertenecían a nuestra Área Sanitaria.

Estos pacientes fueron contactados telefónicamente para participar en el programa DETECTA-HF Huelva.

4.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Firmar consentimiento
- CT > 300mg/dl

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

Criterios de exclusión analíticos:

- Colesterol elevado de forma aislada
- Triglicéridos > 200 mg/dl
- Hipercolesterolemia secundaria

Criterios de exclusión secundarios:

- Fuera de nuestra Área Sanitaria
- Menores de 18 años
- Presencia de enfermedad neoplásica maligna activa avanzada
- Enfermedad neurológica crónica con deterioro cognitivo establecido (escala Pfeiffer con 5 o más errores)
- Situación clínica de agonía/exitus
- La negativa del paciente a la utilización de sus datos clínicos para el estudio (no firmar el consentimiento)

4.5 CONSENTIMIENTO INFORMADO

Todos los pacientes fueron informados por la Enfermera del programa sobre la HF y los objetivos del programa. Se les entregó una hoja de información (Anexo I) y los que decidieron participar en el programa firmaron un consentimiento informado (Anexo II).

4.6 COMITÉ DE ÉTICA

El estudio ha sido aprobado por el comité de ética de la investigación provincial de Huelva (Anexos III y IV).

4.7 VARIABLES

En el Anexo V se muestra el cuaderno de recogida de datos. Las variables que se recogieron para el estudio fueron las siguientes:

- 1. Datos de filiación:** nombre del paciente en siglas; número de historia clínica (NHC); Número de Historia Única de Salud de Andalucía (NUHSA); sexo (M= masculino; F= femenino); edad (años); número de teléfono de contacto; fecha de inclusión en el estudio (día/mes/año).
- 2. Parámetros clínicos y antropométricos:**
 - Exploración física: peso (kilogramos); talla (centímetros); índice de masa corporal [IMC] (kilogramos/metros²); perímetro de cintura (centímetros); presión arterial sistólica y diastólica (milímetros de mercurio); frecuencia cardiaca (latidos por minuto); arco corneal, (0=no, 1=sí); xantomas tendinosos, (0=no, 1=sí); xantelasmas, (0=no, 1=sí); xantoma eruptivo, (0=no, 1=sí); hepatomegalia, (0=no, 1=sí).
 - Factores de Riesgo Cardiovascular: antecedente familiar de enfermedad cardiovascular precoz (<55 años en varones y <60 años en mujeres), (0=no, 1=sí); hipertensión arterial, (0=no, 1=sí; edad de diagnóstico); diabetes mellitus (0=no, 1=sí, edad de diagnóstico),

tabaquismo, (0=no, 1=sí, 2=extabaquismo, número de paquetes/año); enolismo (consumo habitual >40 gr/día de alcohol), (0=no, 1=sí, 2=exenolismo); obesidad (IMC>30), (0=no, 1=sí); sedentarismo (<30 min al día 3 veces a la semana), (0=no, 1=sí); enfermedad arterial periférica, (0=no, 1=sí, edad de diagnóstico); ictus/accidente isquémico transitorio, (0=no, 1=sí, edad de diagnóstico); cardiopatía isquémica, (0=no, 1=sí, edad de diagnóstico); trastorno autoinmune, (0=no, 1=sí); tratamiento para VIH, (0=no, 1=sí); fibrilación auricular, (0=no, 1=sí); síndrome de apnea-hipopnea del sueño, (0=no, 1=sí).

- Factores modificadores de riesgo: retinopatía diabética, (0=no, 1=sí, 2=no conocida); hipertrofia de ventrículo izquierdo, (0=no, 1=sí, 2=no conocida); ateromatosis carotídea, (0=no, 1=sí); índice tobillo-brazo patológico, (0=no, 1=sí, 2= no conocida).

- 3. Parámetros analíticos:** glucosa (miligramos/decilitro); creatinina (miligramos/decilitro); estimación del filtrado glomerular mediante fórmula MDRD4 (ml/min/1,73 m²); índice albúmina/creatinina (miligramos/gramo); colesterol total (miligramos/decilitro); colesterol LDL (miligramos/decilitro); colesterol HDL (miligramos/decilitro); triglicéridos (miligramos/decilitro); Apolipoproteína B (miligramos/decilitro); Apolipoproteína A1 (miligramos/decilitro); Lipoproteína (a) (miligramos/decilitro); creatinín fosfoquinasa [CPK] (unidades internacionales/litro); gamma glutaril transferasa [GGT] (unidades/litro); alanino aminotransferasa [ALT] (unidades/litro); aspartato aminotransferasa [AST] (unidades/litro); hemoglobina glicosilada (%); tirotrópina (microunidades/mililitro); tiroxina (microunidades/mililitro); ácido úrico (miligramos/decilitro); proteína C reactiva (miligramos/litro); insulina (microunidades/mililitro); homocisteína (micromoles/litro); leucocitos (x/microlitro); albúmina (gramos/decilitro); vitamina B12 (microgramos/mililitro).

4. Parámetros farmacológicos:

- Fármacos hipolipemiantes: simvastatina (0=no, 1=sí); atorvastatina (0=no, 1=sí); fluvastatina (0=no, 1=sí); rosuvastatina (0=no, 1=sí); pitavastatina (0=no, 1=sí); lovastatina (0=no, 1=sí); ezetimiba (0=no, 1=sí); resinas de intercambio iónico (0=no, 1=sí); inhibidor de proteína convertasa subtilisin/kexin tipo 9 [PCSK9], (0=no, 1=sí); fenofibrato (0=no, 1=sí); gemfibrozilo (0=no, 1=sí); bezafibrto (0=no, 1=sí); omega3 (0=no, 1=sí); tiempo de tratamiento con estatinas (años); tiempo de tratamiento con ezetimiba (años).
- Efectos secundarios farmacológicos:
- Estatinas: ha presentado en alguna ocasión efecto secundario que haya atribuido a una estatina (0=no, 1=sí); este efecto secundario llevó a la suspensión o reducción de dosis óptima (0=no, 1=sí); además de esa estatina, ¿con cuántas estatinas independientemente de la dosis, ha presentado E2º que llevara a suspensión o reducción de dosis óptima? (0=no, 1=sí, Nº de estatinas); estatina no tolerada (nombre de la estatina); mialgias (0=no, 1=sí); insomnio (0=no, 1=sí); aturdimiento (0=no, 1=sí);

cefalea (0=no, 1=sí); impotencia (0=no, 1=sí); tratamiento actual con estatina (0=no, 1=sí); CPK <190 (0=no, 1=sí); CPK 190-1000 (0=no, 1=sí); CPK >1000 (0=no, 1=sí); ALT <40 (0=no, 1=sí); ALT 40-120 (0=no, 1=sí); ALT >120 (0=no, 1=sí).

- Ezetimiba: ha presentado en alguna ocasión efecto secundario que haya atribuido a una ezetimiba (0=no, 1=sí); este efecto secundario llevó a la suspensión o reducción de dosis óptima (0=no, 1=sí); mialgias (0=no, 1=sí); insomnio (0=no, 1=sí); aturdimiento (0=no, 1=sí); cefalea (0=no, 1=sí); impotencia (0=no, 1=sí); tratamiento actual con ezetimiba (0=no, 1=sí). CPK <190 (0=no, 1=sí); CPK 190-1000 (0=no, 1=sí); CPK >1000 (0=no, 1=sí); ALT <40 (0=no, 1=sí); ALT 40-120 (0=no, 1=sí); ALT >120 (0=no, 1=sí).

- Fibratos: ha presentado en alguna ocasión efecto secundario que haya atribuido a algún fibrato (0=no, 1=sí); este efecto secundario llevó a la suspensión o reducción de dosis óptima (0=no, 1=sí); mialgias (0=no, 1=sí); insomnio (0=no, 1=sí); aturdimiento (0=no, 1=sí); cefalea (0=no, 1=sí); impotencia (0=no, 1=sí); tratamiento actual con fibrato (0=no, 1=sí). CPK <190 (0=no, 1=sí); CPK 190-1000 (0=no, 1=sí); CPK >1000 (0=no, 1=sí); ALT <40 (0=no, 1=sí); ALT 40-120 (0=no, 1=sí); ALT >120 (0=no, 1=sí).

- Otros hipolipemiantes: ha presentado en alguna ocasión efecto secundario que haya atribuido a otro hipolipemiante (0=no, 1=sí); este efecto secundario llevó a la suspensión o reducción de dosis óptima (0=no, 1=sí); mialgias (0=no, 1=sí); insomnio (0=no, 1=sí); aturdimiento (0=no, 1=sí); cefalea (0=no, 1=sí); impotencia (0=no, 1=sí); tratamiento actual con otro hipolipemiante (0=no, 1=sí). CPK <190 (0=no, 1=sí); CPK 190-1000 (0=no, 1=sí); CPK >1000 (0=no, 1=sí); ALT <40 (0=no, 1=sí); ALT 40-120 (0=no, 1=sí); ALT >120 (0=no, 1=sí).

- Fármacos no hipolipemiantes: sulfonilureas (0=no, 1=sí); biguanudas (0=no, 1=sí); glitazonas (0=no, 1=sí); inhibidores de la dipeptidil peptidasa [iDPP4], (0=no, 1=sí); inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 [iSGLT2], (0=no, 1=sí); análogos de GLP1 (0=no, 1=sí); insulina (0=no, 1=sí); IECA/ARA2 (0=no, 1=sí); antagonistas del calcio (0=no, 1=sí); betabloqueantes (0=no, 1=sí); alfa-bloqueantes (0=no, 1=sí); antagonista de mineralocorticoides (0=no, 1=sí); ácido acetilsalicílico (0=no, 1=sí); clopidogrel (0=no, 1=sí); anticoagulantes (0=no, 1=sí); amiodarona (0=no, 1=sí); corticoides (0=no, 1=sí); hormonas tiroideas (0=no, 1=sí).

5. **Parámetros dietéticos**: dieta equilibrada, (0=no, 1=sí); consume hortalizas y verduras 2 raciones al día, al menos 1 forma de ensalada o cruda (1 ración = 200 gr), (0=no, 1=sí); consume 3 o más frutas diarias, (0=no, 1=sí); consume alimentos integrales (pan, cereales, arroz...), (0=no, 1=sí); consume legumbres 2 o más días a la semana (1 ración = 150 gr), (0=no, 1=sí); consume aceite de oliva como principal grasa para cocinar, (0=no, 1=sí); consume pescado 3 o más veces a la semana (1 ración o 1 plato = 100-150 gr, mariscos 4 o 5 piezas o 200 gr), (0=no, 1=sí); consume menos de 4 huevos a la semana, (0=no, 1=sí);

Consume carne roja, salchichas, hamburguesas o embutidos al menos 3 veces a la semana, (0=no, 1=sí); toma leche y derivados lácteos enteros, (0=no, 1=sí); añade sal a las comidas de mesa, (0=no, 1=sí); consume bollería industrial (no casera como galletas, dulces o flan) 3 o más veces a la semana, (0=no, 1=sí); refrescos industriales (no light) 1 o más al día, (0=no, 1=sí); consume cerveza o vino 3 o más veces en semana, (0=no, 1=sí); consume frutos secos 1 o más días a la semana (1 ración = 30 gr), (0=no, 1=sí); consume preferentemente carne de pollo, pavo, conejo en lugar de cerdo, ternera, salchichas, hamburguesas, (0=no, 1=sí); Consume mantequilla, margarina o nata al menos 1 ración al día (1 ración = 12 gr), (0=no, 1=sí); consume vegetales cocinados, arroz, pasta, otros platos aderezados con salsa de tomate, ajos, cebolla, apio, elaborado a fuego lento con aceite de oliva (sofrito) 2 o más veces a la semana, , (0=no, 1=sí).

1. Escalas:

- SCORE: riesgo a 10 años de enfermedad cardiovascular mortal basado en los siguientes factores de riesgo: edad, sexo, consumo de tabaco, presión arterial sistólica y colesterol total.
- Dutch Lipid Clinic Network (DLCN): familiar de primer grado con enfermedad coronario y/o vascular precoz (no=0 puntos, sí=1 punto); familiar de primer grado con cLDL >210mg/dl (no=0 puntos, sí=1 punto); familiar de primer grado con síntomas y/o arco corneal (no=0 puntos, sí=2 puntos); niño <18 años con cLDL >150mg/dl (no=0 puntos, sí=2 puntos); antecedente personal de enfermedad coronaria precoz (no=0 puntos, sí=2 puntos); antecedente de enfermedad vascular periférica o cerebral precoz (no=0 puntos, sí=1 punto); xantomas tendinosos (no=0 puntos, sí=6 puntos); arco corneal <45 años (no=0 puntos, sí=4 puntos); cLDL (con triglicéridos <200 mg/dl): cLDL >330 mg/dl (8 puntos), cLDL 250-329 mg/dl (5 puntos), cLDL 190-249 mg/dl (3 puntos), cLDL 155-189 mg/dl (1 punto). Total de puntos: Cierto ≥ 8 puntos; Probable: 6-7; Posible: 3-5.

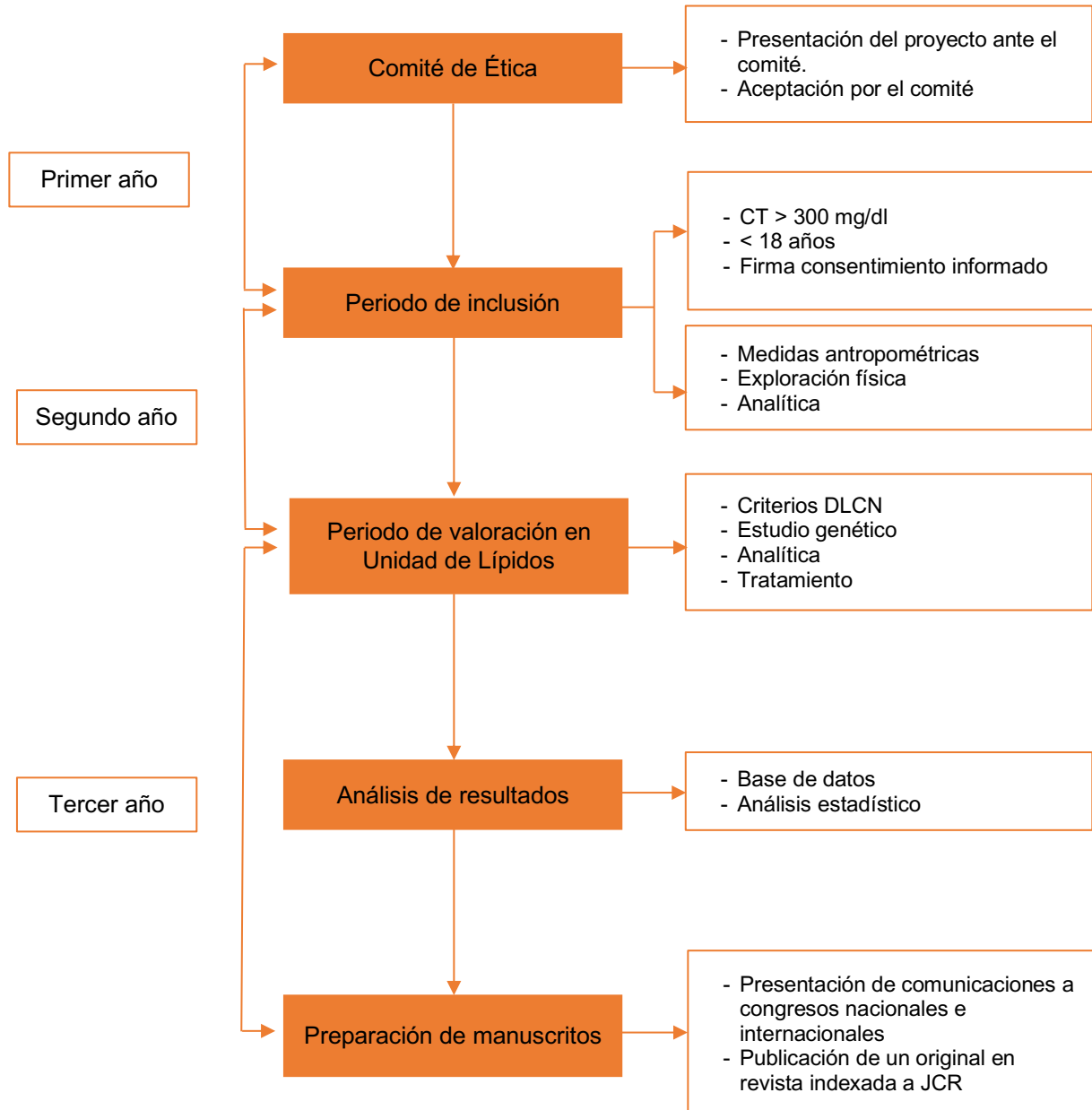
- ## 2. Variables de resultado:
- número de pacientes con sospecha de HF; número de pacientes con criterios de HF según DLCN; número de pacientes con confirmación genética; número de pacientes con HF en prevención primaria; número de paciente con HF en prevención secundaria; número de pacientes en tratamiento hipolipemiante.

4.8 DESARROLLO DEL PROGRAMA

La duración del estudio ha sido de 38 meses. Las actividades se realizaron según el siguiente cronograma.

1. **Período de circuitos administrativos:** este período se contempló para la solicitud y aprobación por los Comités Éticos de los centros participantes. Su duración fue de 2 meses (meses 0-2).
2. **Período de inclusión:** se llevó a cabo por la Enfermera del programa. Durante el cual se incluyeron a todos los pacientes del estudio. La tasa de reclutamiento de pacientes estimada fue de 500 pacientes para una población de 500.000 habitantes aproximadamente. La prevalencia estimada de HFHe de 1:500, se previó unos 1000 casos en la provincia. Estimamos diagnosticar al menos 30-50% de esta población, lo que equivale a 300- 500 pacientes. El periodo de reclutamiento duró 12 meses desde su inicio (meses 3 a 15).
3. **Periodo de valoración en la Unidad de Lípidos:** tras el reclutamiento los pacientes fueron valorados posteriormente por los médicos de la Unidad de Lípidos. Este periodo tuvo una duración de 12 meses (meses 16-28).
4. **Período de análisis de resultados:** se llevó a cabo inmediatamente después de la finalización del período de valoración por la Unidad de Lípidos, con una duración de 4 meses (meses 29 a 33).
5. **Período de conclusión, elaboración de manuscritos, difusión de resultados y memoria final del proyecto:** con una duración de 4 meses (meses 34 a 38).

4.8.1 CRONOGRAMA



4.8.2 MATERIAL

1. La Unidad de Lípidos y Riesgo Vascular dispone de consulta y sala de exploraciones donde se vuelve a informar sobre el estudio y el paciente decide acceder a entrar en el estudio con firma del consentimiento informado.
2. La sala de exploraciones se encuentra equipada con:
 - a. Báscula mecánica calibrada, con tallímetro. Marca: COLUMNA.
 - b. Cinta métrica.
 - c. Dispositivo automático para la medición de la presión arterial y cálculo de índice tobillo-brazo. Marca y modelo: Microlife WatchBP Office ABI.
 - d. Ecógrafo con sonda vascular. Marca: ESAOTE; Modelo: MyLab Six.
3. Enfermera becada por la Fundación Andaluza Beturia para la Investigación en Salud (FABIS) dedicada al reclutamiento de los pacientes de nuestro proyecto, que nos ayudó a recoger los datos de los pacientes.
4. Apoyo metodológico y estadístico por parte de FABIS y de la Universidad de Huelva.

4.8.3 MÉTODO

4.8.3.1 FASES DEL PROGRAMA

1. **Primera visita:** los pacientes seleccionados con hipercolesterolemia primaria fueron evaluados en una primera visita por la Enfermera del programa. En esta visita los pacientes fueron informados sobre la Hipercolesterolemia Familiar y nuestro Programa de Salud. Se les informaba sobre la importancia del diagnóstico de esta patología y la importancia de su cribado, así como de un tratamiento correcto para evitar complicaciones cardiovasculares.

Todos los pacientes que quisieron participar en el programa firmaron un consentimiento informado. Se les pasaba un cuestionario dietético completo para comprobar adherencia a dieta mediterránea; medidas antropométricas, constantes vitales, índice tobillo-brazo (ITB), exploración física con valoración de presencia de xantomas tendinosos y arco corneal. Se registraban los antecedentes familiares de hipercolesterolemia y enfermedad cardiovascular precoz, así como los factores de riesgo cardiovascular clásicos. En esta primera visita se les realizó una analítica general con perfil lipídico completo, consistente en CT, cHDL, cLDL, TG, ApoB y Lp(a). A todos estos pacientes se les aplicaron los criterios DLCN.
2. **Segunda visita:** tras la evaluación enfermera tuvieron una visita médica en la Unidad de Lípidos. Aquellos que tuvieron puntuación de DLCN ≥ 6 se les solicitó estudio genético para

HF. El estudio genético realizado incluía la secuenciación de los genes LDLR, APOB, PCSK9, APOE y STAP1. Se valoraban los resultados analíticos y se ajustaba el tratamiento hipolipemiante según los resultados.

3. **Tercera visita:** segunda valoración del paciente en Unidad de Lípidos. Se valoraba el resultado del estudio genético. Si este estudio era positivo, en esta visita se realizaba un árbol genealógico completo para valorar aquellos familiares que podrían beneficiarse del estudio en cascada familiar. Se valoraban niveles de lípidos tras ajuste de tratamiento en visita previa.
4. **I Jornadas de Hipercolesterolemia Familiar de Huelva:** 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. Partiendo de los CI diagnosticados en el programa de salud DETECTA-HF Huelva se contactó telefónicamente desde la fundación con ellos y con sus familiares de primer grado, seleccionando a los que presentaran hipercolesterolemia y fueron invitados a participar en las jornadas.

4.8.3.2 JORNADAS DE FIN DE SEMANA

La Fundación de Hipercolesterolemia Familiar (FHF) es una organización con carácter benéfico-asistencial, de ámbito nacional que se creó en 1997, defendiendo que mediante un diagnóstico precoz y un tratamiento adecuado se previene la mortalidad cardiovascular en las personas que presentan HF. Desde la FHF se ha desarrollado un programa de seguimiento de pacientes con diagnóstico genético de HF dentro de un estudio epidemiológico-observacional a largo plazo iniciado en 2003 denominado SAFEHEART. Actualmente tiene a más de 4.500 pacientes en seguimiento y una de sus principales actividades está centrada en los estudios en cascada familiar de fin de semana como el que organizamos conjuntamente en Huelva.

Estas jornadas tuvieron lugar en el Hospital Infanta Elena los días 18 y 19 de marzo de 2019. Desde la FHF contactaron telefónicamente con cada CI, y tras pedir su consentimiento, se contactó también con sus familiares de primer grado. Los pacientes y familiares seleccionados se citaron repartidos en estos dos días, siendo un total de 121 personas. La visita se coordinó en 4 fases: recepción, consulta médica, extracción sanguínea y encuesta dietética. Durante la recepción de los participantes se les daba información sobre la enfermedad y hábitos de vida saludable, se les repartió un cuadernillo explicativo para más información. Posteriormente fueron valorados individualmente por un médico de la Unidad de Lípidos, recogiendo sus antecedentes personales y familiares, hábitos de vida, y firmaron su consentimiento informado para formar parte del estudio SAFEHEART.

A los pacientes menores de 11 años se les tomó muestra para estudio genético en saliva, y al resto de pacientes se le realizó extracción de sangre venosa para medición de parámetros

lipídicos y estudio genético posterior. La extracción de sangre venosa se realizó tras 12 horas de ayuno. Las muestras de suero, plasma y ADN se dividieron en alícuotas y se conservaron a -80°C en un banco biológico en el laboratorio centralizado del Instituto de Investigación Cardiovascular situado en el Hospital Sant Pau de Barcelona.

4.9 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 el test de ji-cuadrado para comparación de proporciones. Para comparar medias se empleó la t de Student. La significación estadística se fijó en $p < 0.05$.

5 RESULTADOS

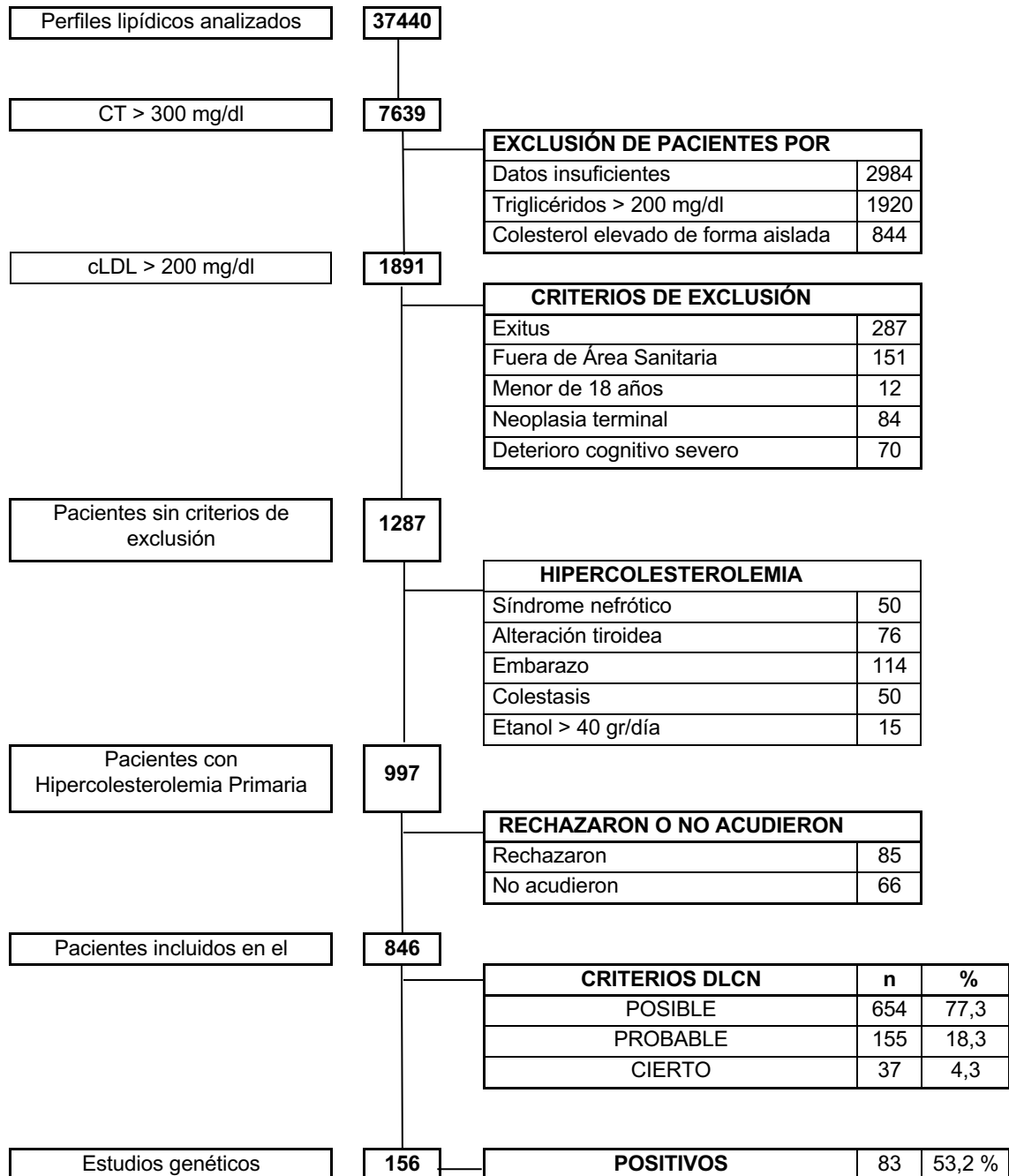
Durante el período de 38 meses se revisaron un total de 37.440 analíticas con perfil lipídico. Hubo 7.639 individuos con colesterol total > 300 mg/dl. 5.748 fueron excluidos por los siguientes motivos: 2.984 presentaban datos insuficientes para poder hacer una valoración; 1.920 presentaban cifras de triglicéridos mayores de 200 mg/dl; y 844 presentaron cifras de colesterol elevadas de forma aislada.

Tras esta primera selección de la muestra, quedaron un total de 1.891 individuos con cLDL > 200 mg/dl. Posteriormente se excluyeron aquellos pacientes que cumplían criterios de exclusión: 70 presentaban deterioro cognitivo con E. Pfeiffer > 5 errores; 84 presentaban neoplasia avanzada; 12 eran menores de 18 años, y por lo tanto no se les podía pasar los criterios DLCN; 151 pertenecían a un Área Sanitaria diferente a Huelva; y 287 habían sido exitus a la hora de la valoración.

Tras esta selección quedó un total de 1.287 individuos. Se valoraron por historia clínica aquellos pacientes que cumplían criterios de hipercolesterolemia secundaria y fueron excluidos: 50 presentaban síndrome nefrótico; 114 eran gestantes; 76 presentaban patología tiroidea no controlada; 15 presentaban un consumo de alcohol > 40 gr de etanol al día; y 50 colestasis. Los restantes 997 pacientes 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.

Finalmente se evaluaron en consulta 846 sujetos (2.25 % del total inicial estudiado). El 1.7 % (654/37440) tuvo una puntuación DLCN de 3-5; el 0.41 % (155/37440) obtuvo 6-7; y el 0.10 % (37/37440) obtuvo una puntuación mayor o igual de 8, indicando un diagnóstico posible, probable y definitivo para HF respectivamente. La prevalencia puntual de HF fenotípica basada en criterios DLCN como probable/cierta y con un colesterol LDL mayor de 200 mg/dl se calculó en 0.51 % (1 cada 195). Durante el desarrollo del programa se realizaron un total de 246 estudios genéticos, de los cuales 147 (53.2 %) resultaron positivos (Tabla 9).

TABLA 9. DIAGRAMA CON DISEÑO DEL ESTUDIO, SELECCIÓN DE PACIENTES CON CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.



5.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES

Se han analizado las características generales de la muestra y de los pacientes con diagnóstico clínico y genético de HF. Los resultados se muestran a continuación.

5.1.1 MUESTRA GENERAL

Se incluyeron un total de 846 pacientes con diagnóstico de hipercolesterolemia primaria. Un 68.1 % de la muestra eran mujeres, y el 31.9 % eran varones. La edad media fue de 57 ± 8 años.

Respecto a los antecedentes familiares de enfermedad coronaria prematura, el 7.3 % de los pacientes conocían esos antecedentes. Si atendemos a antecedentes personales de enfermedad cardiovascular establecida un 7.8 % la presentaban: el 2.5 % de la muestra presentaba cardiopatía isquémica; el 2.6 % de la muestra presentaba enfermedad cerebrovascular; y el 2.7 % enfermedad arterial periférica.

En relación con los factores de riesgo cardiovascular clásicos, el 32.4 % de los pacientes eran hipertensos, el 7,3 % eran diabéticos, el 54,4 % eran fumadores activos, el 24,7 % presentaban obesidad y el 62,3 % eran sedentarios. El IMC medio fue 27.64 ± 4.44 kg/m² y el perímetro abdominal fue 86.78 ± 13.6 cm. La media de tensión arterial sistólica fue 131.87 ± 16.44 mmHg y la diastólica fue 80.76 ± 10.46 mmHg.

Respecto a la exploración física, se objetivó arco corneal en el 3.4 % de los pacientes y xantomas tendinosos en el 1.5 %.

Atendiendo a los valores analíticos del perfil lipídico la media de colesterol total fue 245.99 ± 53.12 mg/dl con niveles de cLDL 173.05 ± 57.72 mg/dl. Los niveles medios de apolipoproteína B fueron 135.76 ± 46.4 mg/dl y los de lipoproteína (a) 38.10 ± 48.5 mg/dl.

En la Tabla 10 se muestran los resultados generales de la muestra.

TABLA 10. RESULTADOS DE LAS CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE HIPERCOLESTEROLEMIA PRIMARIA.

CARACTERÍSTICAS GENERALES	% MEDIA (DE)
Sexo mujer	68.1 %
Edad (años)	57 ± 8
Antecedente familiar de ECP	7.3 %
Enfermedad cardiovascular	7.8 %
Cardiopatía isquémica	2.6 %
Enfermedad cerebrovascular	2.5 %
Enfermedad arterial periférica	2.7 %
Hipertensión arterial	32.4 %
Diabetes mellitus tipo 2	7.3 %
Tabaquismo	54.4 %
Consumo alcohol > 40 gr a la semana	10.2 %
Obesidad	24.7 %
Sedentarismo	62.3 %
Síndrome de Apnea Hipopnea del Sueño	0.1 %
Tensión arterial sistólica (mmHg)	131.87 ± 16.44
Tensión arterial diastólica (mmHg)	80.76 ± 10.46
Peso (kg)	74.20 ± 14.31
IMC	27.64 ± 4.44
Perímetro abdominal (cm)	86.78 ± 13.6
Arco corneal	3.4 %
Xantoma tendinoso	1.5 %
Colesterol total (mg/dl)	245.99 ± 53.12
Colesterol HDL (mg/dl)	59.57 ± 15.99
Colesterol LDL (mg/dl)	173.05 ± 57.72
HbA1c (%)	5.56 ± 0.81
Triglicéridos	135.06 ± 73.51
Apolipoproteína B	135.76 ± 46.4
Lipoproteína (a)	38.10 ± 48.5

5.1.2 MUESTRA HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR

Se han analizado los resultados de las características generales de los pacientes con diagnóstico clínico y genético de Hipercolesterolemia Familiar. En comparación con la población de hipercolesterolemia primaria, aquellos que cumplen criterios de HF presentan mayor proporción de antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular precoz (10.8 % vs 7.3 %) y de antecedentes personales de enfermedad cardiovascular establecida (10.8 % vs 7.8 %). Las características generales se presentan en la Tabla 11.

Comparando los niveles de aquellos pacientes con diagnóstico clínico de HF por criterios DLCN, se observa un incremento significativo aproximado de 30 mg/dl en el grupo de HF probable/cierto ($\text{DLCN} \geq 6$) frente a HF posible ($\text{DLCN} 3-5$), en niveles de colesterol total (239.4 vs 265.7 mg/dl, $p < 0.001$), cLDL (167.7 vs 199.2 mg/dl, $p < 0.001$) y apolipoproteína B (137.4 vs 156.6 mg/dl, $p < 0.001$) respectivamente. También se observó una diferencia significativa en niveles de cHDL (60.86 vs 58.42 mg/dl; $p = 0.046$).

TABLA 11. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES CON HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR PARTICIPANTES EN EL PROGRAMA DE SALUD DETECTA HF-HUELVA.

	ESTUDIO GENÉTICO			DLCN		
	Negativo (N=73)	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 (8,6 %)	13 (6,5 %)	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
Lp(a). Media (DE)	41 (43)	45 (56)	0.743	40,02 (48,61)	46,02 (52,03)	0.174

Comparación de características de los pacientes según resultados de estudio genético y según criterios DLCN. AF: Antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular aterosclerótica; ASCVD: Antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular aterosclerótica; HTA: hipertensión arterial; DM2: Diabetes Mellitus tipo 2; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; IMC: índice de masa corporal; HbA1c: hemoglobina glicosilada; TG: triglicéridos. ApoB: apolipoproteína B; Lp(a): lipoproteína a.

5.2 LIPOPROTEÍNA (A)

A todos los pacientes se les midieron los niveles de lipoproteína (a). Hemos analizado las características de los pacientes con niveles de Lp(a) considerados normales ($Lp(a) \leq 30$ mg/dl) y los considerados elevados ($Lp(a) > 30$ mg/dl) (Tabla 12).

El 38.4 % de los pacientes presentaron niveles de Lp(a) elevados (Figura15). Había un predominio significativo en el sexo femenino en ambos (69 % en grupo $Lp(a) \leq 30$ mg/dl y 69.5 % en grupo $Lp(a) > 30$ mg/dl). Respecto a los FRCV clásicos, el grupo de pacientes con Lp(a) elevada presentaba menor prevalencia de ellos que el grupo con Lp(a) normal, presentado significación estadística en tabaco:

- Hipertensión arterial: 33.9 % vs 30.5 %, $p = 0.324$.
- Diabetes Mellitus tipo 2: 8.2 % vs 5.8 %, $p = 0.228$.
- Tabaquismo: 56.4 % vs 48.1 %, $p = 0.021$.
- Obesidad: 25.6 % vs 22.7 %, $p = 0.365$.

Aún así, los pacientes que presentaban niveles de Lp(a) elevados tenían mayor prevalencia de enfermedad cardiovascular:

- Cardiopatía isquémica: 2.2 % vs 3.3 %, $p = 0.328$.
- Enfermedad arterial periférica: 2.6 % vs 3.3 %, $p = 0.616$.

Además, estos pacientes también tenían mayor carga familiar de enfermedades cardiovasculares (7.1 % vs 8.4 %, $p = 0.486$).

TABLA 12. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES CON NIVELES NORMALES Y ALTOS DE LIPOPROTEÍNA (A).

Nivel Lipoproteína (a) (mg/dl)	Lp(a) ≤ 30 (n=493)	Lp(a) > 30 (n=308)	p
Sexo (mujer). N (%)	340 (69 %)	214 (69.5 %)	0.878
Antecedente Familiar ASCVD. N (%)	35 (7.1 %)	26 (8.4 %)	0.486
Cardiopatía isquémica. N (%)	11 (2.2 %)	10 (3.3 %)	0.382
Enfermedad cerebrovascular. N (%)	18 (3.7 %)	4 (1.3 %)	0.048
Enfermedad arterial periférica. N (%)	13 (2.6 %)	10 (3.3 %)	0.616
HTA. N (%)	167 (33.9 %)	94 (30.5 %)	0.324
DM tipo 2. N (%)	40 (8.1 %)	18 (5.8 %)	0.228
Tabaquismo. N (%)	278 (56.4 %)	148 (48.1 %)	0.021
Obesidad. N (%)	126 (25.6 %)	70 (22.7 %)	0.365

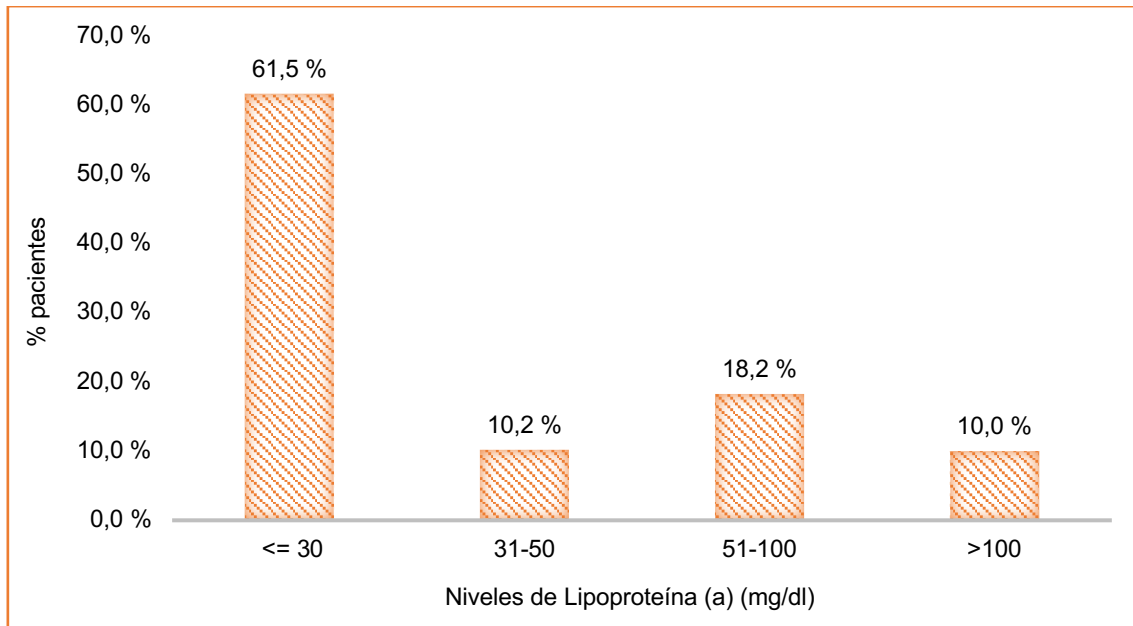
En la Tabla 13 se pueden observar las características de estos pacientes según niveles de Lp(a) normales (≤ 30 mg/dl), elevados (31-50 y 51-100 mg/dl) y extremadamente elevados (Lp(a) > 100 mg/dl).

TABLA 13. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES SEGÚN NIVELES DE LIPOPROTEÍNA (A).

Nivel Lipoproteína (a) (mg/dl)	Lp(a) ≤ 30 (n=493)	Lp(a) 31-50 (n=82)	Lp(a) 51-100 (n=146)	Lp(a) > 100 (n=80)
Sexo (mujer). N (%)	340 (69 %)	54 (65.9 %)	99 (67.8 %)	61 (76.3 %)
Antecedente Familiar ASCVD. N (%)	35 (7.1 %)	7 (8.5 %)	13 (8.9 %)	6 (7.5 %)
Cardiopatía isquémica N (%)	11 (2.2 %)	1 (1.2 %)	6 (4.1 %)	3 (3.8 %)
Enfermedad cerebrovascular N (%)	18 (3.7 %)	1 (1.2 %)	3 (2.1 %)	0 (0 %)
Enfermedad arterial periférica. N (%)	13 (2.6 %)	1 (1.2 %)	3 (2.1 %)	6 (7.5 %)
HTA. N (%)	167 (33.9 %)	30 (36.6 %)	44 (30.1 %)	20 (25 %)
DM tipo 2. N (%)	40 (8.1 %)	4 (4.9 %)	7 (3.8 %)	7 (8.8 %)
Tabaquismo. N (%)	278 (56.4 %)	37 (45.1 %)	72 (49.3 %)	39 (48.8 %)
Obesidad. N (%)	126 (25.6 %)	21 (25.6 %)	32 (21.9 %)	17 (21.3 %)
Sedentarismo. N (%)	303 (61.5 %)	57 (69.5 %)	88 (60.3 %)	44 (55 %)
Consumo > 40 gr etanol/día N (%)	50 (10.1 %)	11 (13.4 %)	15 (10.3 %)	9 (11.3 %)
Arco corneal. N (%)	22 (4.5 %)	1 (1.2 %)	2 (1.4 %)	3 (3.8 %)
Xantomas. N (%)	5 (1 %)	0 (0 %)	3 (2.1 %)	3 (3.8 %)
TAS (mmHg). Media (DE)	132.92 (16.27)	130.46 (21.06)	130.8 (16)	130.29 (14.35)
TAD (mmHg). Media (DE)	80.92 (10.18)	19.93 (12.28)	80.02 (10.92)	80.73 (9.55)
Peso (Kg). Media (DE)	74.42 (13.76)	74.39 (15.28)	73.53 (12.93)	71.53 (14.99)
IMC. Media (DE)	27.72 (4.42)	28.03 (4.93)	27.28 (3.85)	26.74 (4.23)
Perímetro abdominal (cm). Media (DE)	87.36 (13.09)	86.41 (15.86)	85.37 (13.4)	83.85 (12.81)
Colesterol total (mg/dl). Media (DE)	245.12 (54.34)	240.41 (44.2)	247.3 (52.52)	255.88 (53.87)
cHDL (mg/dl). Media (DE)	58.33 (16.46)	60.95 (16.5)	60.6 (14)	64.66 (14.96)
cLDL (mg/dl). Media (DE)	170.21 (59.62)	170.76 (43.5)	176.65 (58.06)	185.66 (56.78)
TG (mg/dl). Media (DE)	139.89 (82.88)	132.46 (61.85)	125.79 (50.47)	123.9 (56.1)
ApoB (mg/dl). Media (DE)	129.38 (50.71)	139.89 (34.11)	145.47 (36.88)	152.76 (37.19)
HbA1c (%). Media (DE)	5.58 (0.82)	5.46 (1.04)	5.55 (0.59)	5.61(0.82)

ASCVD: enfermedad cardiovascular establecida. TAS: tensión arterial sistólica. TAD: tensión arterial diastólica. IMC: índice de masa corporal. HTA; hipertensión arterial. DM: diabetes mellitus. cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad. cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad. TG: triglicéridos. ApoB: apolipoproteína B. HbA1c: hemoglobina glicosilada. Lp(a): lipoproteína (a).

FIGURA 15. NIVELES DE LIPOPROTEÍNA (A) EN PACIENTES CON HIPERCOLESTEROLEMIA PRIMARIA.



5.3 DIETA

La adherencia a la dieta mediterránea ha demostrado ser cardiosaludable. En las poblaciones conocedoras del diagnóstico de HF suelen llevar una dieta cardiosaludable. El cuestionario dietético realizado a nuestros pacientes se muestra en la Tabla 14.

Las preguntas que se asociaron a un patrón de conducta con alta adherencia a la dieta mediterránea fueron:

- la utilización de aceite de oliva como principal fuente de grasa para cocinar (96.3 %)
- el consumo de menos de 4 huevos semanales (88.5 %)
- la ingesta moderada de frutas (71.4 %), verduras (68.7 %) y pescado (68.4 %)
- el bajo consumo de bebidas azucaradas (32.2 %)
- el bajo consumo de mantequilla (7.5 %)

No obstante, aquellas conductas que no se adherían a la dieta mediterránea y que resultaron tener un comportamiento frecuente en nuestra población fueron:

- baja ingesta habitual de frutos secos (37.1 %)
- baja ingesta de alimentos integrales (41.1 %)
- baja ingesta de carne blanca (9.2 %)
- consumo alto de bollería industrial (59.5 %)
- consumo bajo de alcohol (cerveza o vino) (10.8 %)

Estos resultados demuestran que nuestros pacientes no hacían una dieta completamente cardiosaludable, probablemente debido a que la mayoría de ellos desconocían su diagnóstico y no habían recibido información sobre las medidas higiénico-dietéticas que son tan importantes en esta población.

TABLA 14. RESULTADOS DE ADHERENCIA A DIETA MEDITERRÁNEA EN EL PROGRAMA DETECTA-HF HUELVA.

HÁBITOS DIETÉTICOS	N	%
El paciente lleva dieta equilibrada	589	69.4 %
Consume hortalizas y verduras 2 raciones al día, al menos 1 forma de ensalada o cruda (1 ración = 200 gr)	583	68.7 %
Consume 3 o más frutas diarias	606	71.4 %
Consume alimentos integrales (pan, cereales, arroz...)	349	41.1 %
Consume legumbres 2 o más días a la semana (1 ración = 150 gr)	583	68.7 %
Consume frutos secos 1 o más días a la semana (1 ración = 30 gr)	315	37.1 %
Consume aceite de oliva como principal grasa para cocinar	818	96.3 %
Consume pescado 3 o más veces a la semana (1 ración o 1 plato = 100-150 gr, mariscos 4 o 5 piezas o 200 gr)	581	68.4 %
Consume menos de 4 huevos a la semana	751	88.5 %
Consume carne roja, salchichas, hamburguesas o embutidos al menos 3 veces a la semana	573	67.5 %
Toma leche y derivados lácteos enteros	488	57.5 %
Añade sal a las comidas de mesa	542	63.8%
Consume bollería industrial (no casera como galletas, dulces o flan) 3 o más veces a la semana	505	59.5 %
Consume refrescos industriales (no light) 1 o más al día	273	32.2 %
Consume cerveza o vino 3 o más veces en semana	92	10.8 %
Consume preferentemente carne de pollo, pavo, conejo en lugar de cerdo, ternera, salchichas, hamburguesas	78	9.2 %
Consume vegetales cocinados, arroz, pasta, otros platos aderezados con salsa de tomate, ajos, cebolla, apio, elaborado a fuego lento con aceite de oliva (sofrito) 2 o más veces a la semana	5	0.6 %
Consume mantequilla, margarina o nata al menos 1 ración al día (1 ración = 12 gr)	64	7.5 %

5.4 TRATAMIENTO

5.4.1 ESTATINAS Y EZETIMIBA

Se analizó el tratamiento que estaban realizando los pacientes en la primera visita. 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 4,9 % realizaban tratamiento con estatina en asociación con ezetimiba (Tabla 15).

TABLA 15. TRATAMIENTO HIPOLIPEMIANTE QUE RECIBÍAN LOS PACIENTES AL ENTRAR EN EL PROGRAMA DE SALUD.

TRATAMIENTO HIPOLIPEMIANTE	N	%
Estatina de alta potencia	145	27.9
Atorvastatina 40-80 mg	108	20.8
Rosuvastatina 20 mg	37	7.1
Estatina de moderada/baja potencia	375	72.1
Simvastatina 10-20 mg	337	64.8
Pitavastatina 1-4mg	22	4.3
Pravastatina 10-40mg	10	1.9
Fluvastatina 20-80mg	6	1.1
Ezetimiba asociada	42	4.9

5.4.2 INHIBIDORES PCSK9

Tras la evaluación inicial en consulta se procedió a la intensificación de tratamiento hipolipemiante con estatinas de alta potencia asociadas a ezetimiba. No obstante, y como suele ocurrir en esta población, había muchos pacientes que no conseguían objetivos cLDL y a los que se le inició tratamiento con iPCSK9.

Se inició tratamiento con iPCSK9 a 32 pacientes con diagnóstico de HF, de los cuales 17 (53.1 %) presentaban ya enfermedad cardiovascular establecida. El 62.5 % eran mujeres y el 37.5 % varones. 30 (93.8 %) pacientes se encontraban bajo tratamiento con estatinas y/o ezetimiba, salvo 2 (6.25 %) de ellos que presentaron intolerancia a dichos fármacos. 28 (87.5 %) estaban bajo tratamiento con estatinas de alta potencia (27 (84.4 %) de ellos asociada a ezetimiba), y 2 (6.25 %) pacientes con estatinas de moderada potencia que correspondía a máxima dosis de estatina tolerada.

5.5 ESTUDIO GENÉTICO

Durante el desarrollo del programa DETECTA se realizaron un total de 246 estudios genéticos, de los cuales 147 (59.6 %) resultaron positivos. Se realizaron los estudios genéticos con colaboración del laboratorio GEN inCode®, secuenciando los genes LDLR, APOB, PCSK9, APOE y STAP1.

5.5.1 GENERAL

Dentro del programa DETECTA-HF Huelva, se realizaron 156 estudios genéticos a posibles CI, resultando 83 positivos (53.2 %). Solo 2 pacientes con diagnóstico probable de HF y cLDL elevado tenían diagnóstico previo de HFHe.

Analizando los resultados según los criterios DLCN (Tabla 16):

- **Grupo de DLCN ≥ 8 :** constaba de 37 pacientes, de los cuales se realizó estudio genético a 33 (el 89.12 %), resultando positivo 24 de ellos lo que representa el 72.7 % de los estudios realizados en este grupo.
- **Grupo de DLCN 6-7:** constaba de 155 pacientes, se realizó estudio genético a 103 (66.5 %) resultando positivo en 51, lo que representa el 49.5 % de los estudiados.
- **Grupo DLCN 3-5:** se realizó estudio genético a 20 individuos resultando 8 de ellos positivos, bajando la proporción de positivos al 40%.

De los 147 resultados genéticos positivos, 86 (58.5%) correspondían a mutaciones patogénicas y 61 (41.5 %) de significado clínico incierto.

TABLA 16. RESULTADOS GENÉTICOS DE LOS POSIBLES CASOS ÍNDICE IDENTIFICADOS A TRAVÉS DEL PROGRAMA DETECTA-HF HUELVA.

	POSITIVOS		NEGATIVOS
	PATOGÉNICA	SIGNIFICADO CLÍNICO INCIERTO	
DLCN ≥ 8	19	5	9
DLCN 6-7	16	35	52
DLCN 3-5	0	8	12

Si atendemos a los tipos de mutaciones que presentaba cada individuo cabe destacar que existían 124 (84.4 %) pacientes con mutaciones en un único gen, y 23 (15.6 %) con mutaciones en varios genes. En las Figuras 16 y 17 se muestra la distribución de los genes afectados y sus combinaciones.

FIGURA 16. MUTACIONES DE HF Y SU DISTRIBUCIÓN DE INDIVIDUOS CON UN ÚNICO GEN AFECTADO.

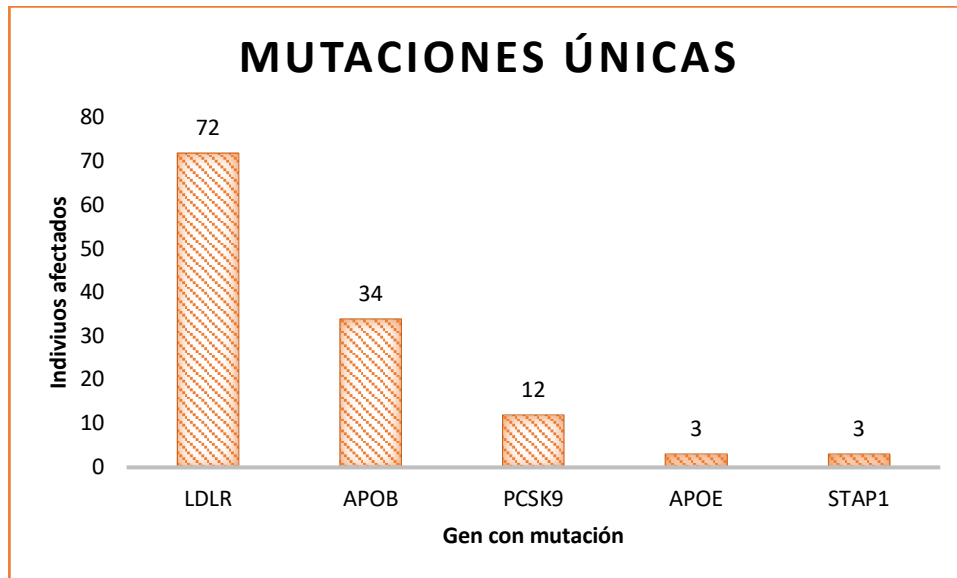
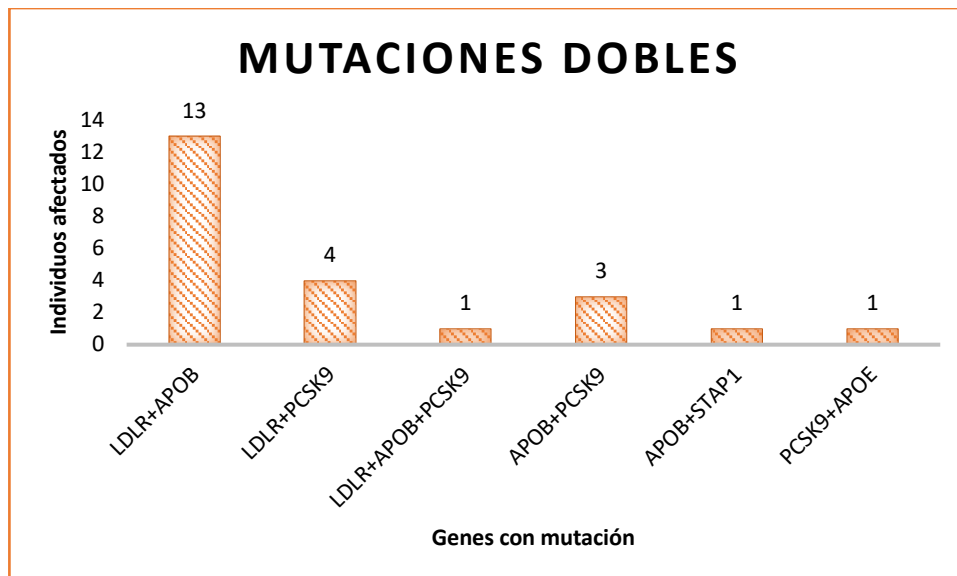


FIGURA 17. MUTACIONES DE HF Y SU DISTRIBUCIÓN DE INDIVIDUOS CON MÁS DE UN GEN AFECTADO.



Las mutaciones del gen LDLR se encontraron en 90 pacientes (61.2 %), mientras las del gen APOB resultaron positivas en 38 pacientes (25.8 %). Las mutaciones menos frecuentes resultaron en los genes PCSK9 con 13 pacientes (8.8 %), APOE con 3 pacientes (2.04 %) y STAP1 con 3 pacientes (2.04 %) (Tabla 17). Atendiendo a aquellas mutaciones Clase I

(patogénica) y clase II (posiblemente patogénica), la distribución de los genes afectados correspondería al 93 % en LDLR y 6.9 % en APOB (Tabla 18).

TABLA 17. RESULTADO DE LOS ESTUDIOS GENÉTICOS DEL PROGRAMA DETECTA-HF HUELVA Y DE LAS I JORNADAS DE HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR.

GEN CON MUTACIÓN PRESENTE		N		%	
LDLR	LDLR	90	72	61.2 %	48.9 %
	LDLR + APOB		13		8.8 %
	LDLR + PCSK9		4		2.7 %
	LDLR + APOB + PCSK9		1		0.7 %
APOB	APOB	38	34	25.9 %	23.1 %
	APOB + PCSK9		3		8.8 %
	APOB + STAP1		1		2 %
PCSK9	PCSK9	13	12	8.8 %	8.2 %
	PCSK9 + APOE		1		2 %
APOE		3		2.04 %	
STAP1		3		2.04 %	

TABLA 18. DISTRIBUCIÓN DE LAS MUTACIONES SEGÚN GEN AFECTADO.

GEN	PATOGENICAS (Clase I y II)		SIGNIFICADO CLÍNICO INCIERTO (Clase III)	
	N	%	N	%
LDLR	80	93 %	10	16.4 %
APOB	6	6.9 %	32	52.5 %
PCSK9	0	0 %	13	21.3 %
APOE	0	0 %	3	4.9 %
STAP1	0	0 %	3	4.9 %

Clase I: mutaciones patogénicas; Clase II: mutaciones posiblemente patogénicas; y Clase III: mutaciones de significado clínico incierto.

5.5.2 I JORNADAS HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR

Tras la identificación de los casos índice por estudio genético y con ayuda de la Fundación de Hipercolesterolemia Familiar se organizaron las I Jornadas de Hipercolesterolemia Familiar. Durante el fin de semana se valoraron a los familiares de los CI seleccionados y se les realizó el estudio genético.

En el momento de la realización de las jornadas, únicamente se habían diagnosticado a 32 CI, que fueron los que seleccionamos para realizarlas. Se citaron para estudio genético en cascada a 90 familiares, de los cuales resultaron positivos 62 (69 %), y negativos 28 (31 %). Entre los familiares estudiados se encontraban 13 menores de 18 años, de los que 8 resultaron positivos (Tabla 17).

6 DISCUSIÓN

La presente tesis doctoral se ha centrado en la realización de un Programa de Salud para el cribado de la Hipercolesterolemia Familiar basado en análisis de laboratorio centralizado junto con la colaboración de la Unidad de Lípidos de la provincia. 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 cLDL > 200 mg/dl), y una tasa de confirmación mediante estudio genético en el grupo ≥ 6 de DLCN del 55.15 %.

Nuestros resultados son más altos que los aproximadamente 1:311 descritos en la población general (27). 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 (74).

La valoración desde laboratorio centralizado tiene varias limitaciones, como la documentación subóptima de los registros médicos que conlleva al infradiagnóstico de la hipercolesterolemia secundaria. Por lo que el diagnóstico de HF precisa, además de un punto de corte de cLDL, 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. Superamos esta limitación con la valoración posterior en consulta de Unidad de Lípidos.

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 cLDL 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 casos índice detectados y, por tanto, sin tratamiento la gran mayoría de ellos pone de manifiesto que se requiere aún formación en el personal sanitario para sospechar la HF. También respalda la creación de “sistemas de alerta” de rutina para todos los niveles de cLDL 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 38 meses al 11.6 % de nuestra población estimada según criterios clínicos, y al 8.8 % con estudio genético, de nuestra población estimada con la estrategia descrita.

Siendo la HF la principal causa de enfermedad coronaria prematura de causa genética, y que con una identificación a edad temprana y correcto tratamiento médico, se puede cambiar el curso de la enfermedad y su morbilidad, que estos pacientes permanezcan sin diagnosticar constituye un problema fundamental de Salud Pública. Nuestro programa de salud se inicia con el objetivo de identificar al mayor número de pacientes con HF que hasta el momento estuvieran sin diagnosticar.

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. No obstante, no hay a nivel nacional un programa 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 en estos pacientes. Se han realizado estudios de coste-efectividad que apoyan el cribado en cascada familiar como una herramienta principal para su diagnóstico (40–42).

De forma tradicional se recomienda como estrategia de cribado la identificación desde Atención Primaria de posibles CI entre pacientes con antecedentes personales o familiares de eventos cardiovasculares precoces y que asocien hipercolesterolemia; o la derivación desde Atención Hospitalaria a Unidades de Lípidos tras un evento coronario prematuro y que asocien cifras de colesterol elevadas. A pesar de estas recomendaciones, pocos pacientes que cumplen estas características son derivados a unidades especializadas y quedan sin diagnosticar. La sensibilización o el grado de concienciación y formación en HF entre los médicos de Atención Primaria es esencial, ya que la mayoría de estos pacientes se encuentran en este nivel asistencial, y sin su ayuda los programas de cribado serían utópicos. En la provincia de Huelva no existía hasta 2016 una unidad especializada en lípidos. Tras su creación, se pone en marcha este programa de cribado a través de análisis de laboratorio centralizado. Con la búsqueda activa de los casos a través de resultados analíticos, ponemos de manifiesto que es una estrategia eficiente para identificar a los CI. Es un método sencillo que podría implantarse como cribado sistemático a nivel nacional.

La identificación del CI es el primer eslabón de la cadena, ya que, tras diagnosticarlo, se podrá llevar a cabo el diagnóstico genético en cascada familiar, lo que ayudaría a identificar a los familiares afectos a edades tempranas, la mayoría de las veces antes de que presenten eventos cardiovasculares, lo que es esencial para cambiar la historia natural de la enfermedad. Esto es también de radical importancia para la identificación de niños con HF, ya que desde la infancia van a recibir educación sobre estilos de vida saludables, van a tener un seguimiento estrecho por Unidades de Lípidos, y se les iniciará tratamiento con estatinas a edades precoces, lo que mejorará su pronóstico vital. Con nuestro programa de salud y la realización del estudio en cascada familiar hemos podido diagnosticar a 8 niños, permitiendo iniciar el seguimiento y tratamiento desde una edad temprana.

En España la distribución de Unidades de Lípidos no es homogénea y algunas provincias carecen de ellas. La Fundación de Hipercolesterolemia Familiar creó en 2004 el programa SAFEHEART (22,75,76) y gracias a él se realizan en toda España jornadas de fin de semana para diagnosticar a los familiares del caso índice, ya que se ha visto que hasta un 25 % de los familiares detectados desconocía que tenían una HF (77). En colaboración con ellos organizamos las I Jornadas de Hipercolesterolemia Familiar en la provincia de Huelva durante el desarrollo del programa DETECTA-HF Huelva. Así colaboramos de forma activa en el programa SAFEHEART y vinculamos a las familias identificadas con la Fundación de Hipercolesterolemia Familiar.

En Castilla y León se estableció en 2014 un programa de cribado basado en búsqueda activa de casos desde Atención Primaria y Hospitalaria. Mediante los criterios DLCN se identificaron a los pacientes con diagnóstico probable y se les realizó toma de muestras para estudio genético en saliva en el Centro de Salud. Posteriormente, se realizaba estudio en cascada familiar a los familiares de primer grado. Este programa de cribado pone de manifiesto la radical importancia de la implicación de la Atención Primaria para el cribado de la HF ya que la mayoría de estos pacientes se encuentran en este nivel asistencial.

Otro problema detectado en nuestro Programa de Salud ha sido la escasa adherencia a las guías de dislipemia de ESC/EAS de 2019 (60) en pacientes identificados con hipercolesterolemia primaria severa. Se ha demostrado que un tratamiento hipolipemiante potente desde el diagnóstico permite tener un mejor control sobre los niveles de colesterol y reducen las complicaciones cardiovasculares y la muerte prematura, con las implicaciones sociosanitarias y sociofamiliares que conllevan (76), pero a pesar de ello, muchos de nuestros pacientes no estaban tratados (38.5 %) o estaban bajo tratamiento con estatinas de baja potencia (72.1 %). Esto pone de manifiesto una escasa sensibilidad entre determinadas áreas médicas ante uno de los principales factores de riesgo cardiovascular. Iniciar de forma tardía el tratamiento hipolipemiante (por encima de los 40 años) en pacientes con HF implica una exposición más prolongada de la pared arterial a altas concentraciones de colesterol cLDL y, por lo tanto, un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (21). Se ha demostrado que el uso temprano de estatinas en asociación o no a ezetimiba en HF reduce la morbilidad (78–80). No obstante, muchos de estos pacientes no alcanzan el objetivo terapéutico con estas terapias tradicionales. La introducción de nuevos tratamientos hipolipemiantes como los inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (iPCSK9) han demostrado potenciar el descenso de cLDL en estos pacientes pudiendo alcanzar objetivo (20,21,81), aunque tiene el inconveniente de estar restringido en muchos países debido al alto costo del tratamiento (21,82).

Recientemente se ha publicado un artículo sobre la cohorte SAFEHEART tras 6 años de seguimiento. La proporción de pacientes con tratamiento hipolipemiante máximo aumentó del 58.8 % al ingreso al 80.8 % en el último seguimiento, mientras que la de pacientes en tratamiento

con iPCSK9 aumentó del 0.4 % al 11.6 %. A pesar del tratamiento correcto al que estaban sometidos estos pacientes solo el 20,6 % de los pacientes en prevención primaria y el 22.2 % de los de prevención secundaria tenían niveles de cLDL <100 mg/dl y <70 mg/dl, respectivamente (83). En otro estudio holandés de 1.249 pacientes con HF sometidos a tratamiento hipolipemiante, el 72 % recibió una dosis destinada a reducir el cLDL en un 50 %, pero solo el 21 % alcanzaron niveles de cLDL < 100 mg/dl (21). Estos dos estudios ponen de manifiesto que, incluso en una cohorte de pacientes correctamente diagnosticados y tratados, la consecución de objetivos es difícil contando únicamente con tratamiento tradicional, e incluso con iPCSK9, por lo que aquellos que no estén correctamente diagnosticados y por lo tanto incorrectamente tratados, los niveles de colesterol van a estar muy por encima de los objetivos aumentando drásticamente su riesgo cardiovascular de forma significativa. En la valoración inicial de nuestros pacientes había un número importante de ellos que no recibían tratamiento o cuyo tratamiento era insuficiente. Tras la valoración en el programa se intensificó la terapia hipolipemiante, y en aquellos que lo requirieron se iniciaron fármacos iPCSK9.

La identificación de la mutación genética que produce la enfermedad es una de las herramientas básicas de las que disponemos para el diagnóstico. Las recomendaciones actuales indican que siempre que sea posible se realice un diagnóstico genético, ya que identificando la mutación se obtiene mucha información sobre el comportamiento de la enfermedad. Se ha demostrado que aquellos con mutaciones en LDLR tipo alelo nulo tienen un fenotipo de mayor severidad que aquellos con receptores defectuosos o mutaciones en el gen APOB. El estudio genético también es útil para ampliar el conocimiento sobre otras mutaciones aún no son completamente conocidas o cuya trascendencia clínica aún no está clara (49–51). Durante el desarrollo de nuestro programa hemos realizado estudio genético a todos aquellos pacientes con DLCN ≥ 6 con varias finalidades: identificación de la mutación responsable, poder interpretar el fenotipo de la enfermedad y poder realizar estudio en cascada familiar.

Aproximadamente el 90% de los casos de HF son causados por mutaciones o variantes funcionales en el gen del LDLR, que se localiza en el cromosoma 19, y hasta la fecha se han descrito más de 1.700 mutaciones. El gen APOB se localiza en el brazo corto del cromosoma 2 y representa entre el 5 y el 10 % de los casos con HF. Las mutaciones en este gen producen una proteína con una capacidad de unión al receptor LDL limitada, lo que conduce a un incremento del cLDL (26). En la cohorte SAFEHEART predominan las mutaciones de LDLR (97 %) frente a las de APOB (3 %) (76). En nuestro registro tenemos una proporción similar a lo publicado, correspondiendo el 93 % a mutaciones en LDLR y 7 % en el gen APOB. No hemos identificado mutaciones Clase I (patogénicas) o Clase II (posiblemente patogénicas) en el gen PCSK9. En mutaciones Clase III (significado clínico incierto) hay un predominio de afectación del gen APOB (52,5 %) respecto al resto de genes. A pesar de que estas mutaciones son clasificadas como tipo III en 32 (52.5 %) pacientes existía una clara agregación familiar de enfermedad cardiovascular clínica o subclínica e hipercolesterolemia, lo que hace pensar que estas

mutaciones podrían ser probablemente patogénicas, pero se necesitarían más estudios para confirmarlo. No podemos obviar que cada vez disponemos de mayor precisión en los estudios genéticos por lo que es posible que el futuro próximo aparezcan mayor número de mutaciones responsables de la alteración del metabolismo del colesterol distinto a la mutación LDLR.

Las características de los pacientes de la cohorte de nuestro estudio son similares a lo publicado previamente con las siguientes diferencias. La prevalencia de eventos cardiovasculares al diagnóstico de nuestros pacientes es más baja, un 7.8 %. 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 (22,84). La causa principal de esta baja prevalencia de ECV puede ser achacable a la búsqueda activa de pacientes asintomáticos. Al identificarlos de forma precoz nos aseguramos de proporcionarles un tratamiento y un seguimiento estrecho en unidades especializadas y así poder retrasar o evitar la aparición de estas complicaciones.

La adherencia a la dieta mediterránea en nuestra muestra no ha sido lo buena que cabría esperar. Una de las causas podría ser debido a que estos pacientes no estaban identificados como HF y por lo tanto no han recibido las recomendaciones sobre dieta de forma tan intensiva como sí lo habrían hecho los pacientes con este diagnóstico. Además, la educación dietética desde edades jóvenes es fundamental, por lo que si los padres conocen el diagnóstico, inculcarán a sus hijos un estilo de dieta cardiosaludable.

En Huelva hasta 2018 había pocos casos identificados de HF, las derivaciones desde Atención Primaria o Especializada por sospechas eran muy escasas, así que estos pacientes no recibían un tratamiento adecuado. Este programa de cribado implantado para la realización del programa de salud DETECTA-HF Huelva demuestra un alto rendimiento diagnóstico con un cribado activo universal y secuencial de casos de HF con los resultados que hemos referido.

7 CONCLUSIONES

1. La Hipercolesterolemia Familiar es más prevalente de lo que inicialmente se estimaba, en nuestro estudio objetivamos una prevalencia puntual de 1 de cada 195 individuos. Debido a la morbimortalidad que asocia, diagnosticarla es esencial y actualmente constituye un problema de Salud Pública.
2. Los programas de cribado poblacional son esenciales para conseguirlo. Con nuestro estudio demostramos que haciendo un primer cribado desde el 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 Hipercolesterolemia Familiar de las distintas áreas médicas, y una estrecha colaboración con los médicos de Atención Primaria es fundamental para que un programa de cribado sea eficaz.
3. El diagnóstico genético constituye una de las principales herramientas de la que disponemos actualmente para identificar los casos índice, lo que nos permite realizar es estudio en cascada familiar, y poder identificar así los pacientes a edades más tempranas, y por lo tanto, intentar cambiar el curso de la enfermedad.
4. La mayoría de los pacientes que no están correctamente identificados, no están tratados o lo están de forma insuficiente. Como demostramos, el 38.5 % de los pacientes se encontraban sin tratamiento al diagnóstico, y de los que estaban bajo tratamiento hipolipemiente el 72.1 % recibían una dosis de estatinas insuficiente.

8 BIBLIOGRAFÍA

1. Navarro Moya FJ, Carnero Pardo C, et al. *Proceso asistencial integrado: Riesgo vascular*. Vol. 28. 1ª ed. Sevilla; Junta de Andalucía. Consejería de Salud; 2010. DOI: 10.1016/j.hipert.2011.05.007.
2. Villar Álvarez F, Banegas Banegas JR, Donado Campos JM, Rodríguez Artalejo F. *Las enfermedades cardiovasculares y sus factores de riesgo en España: hechos y cifras*. España; Visto Bueno Equipo Creativo, S.L; 2007.
3. Nichols M, Townsend N, Luengo-Fernandez R, Leal J, Gray A, Scarborough P, Rayner M (2012). *European Cardiovascular Disease Statistics 2012*. European Heart Network, Brussels, European Society of Cardiology, Sophia Antipolis; 2012.
4. Heidenreich PA, Trogdon JG, Khavjou OA, Butler J, Dracup K, Ezekowitz MD, et al. *Forecasting the Future of Cardiovascular Disease in the United States*. *Circulation*. 2011;123(8):933–944. DOI: 10.1161/cir.0b013e31820a55f5.
5. Joseph P, Leong D, McKee M, Anand SS, Schwalm JD, Teo K, et al. *Reducing the global burden of cardiovascular disease, part 1: The epidemiology and risk factors*. *Circ Res*. 2017;121(6):677–694. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.308903.
6. Valdés S, García-Torres F, Maldonado-Araque C, Goday A, Calle-Pascual A, Soriguer F, et al. *Prevalencia de obesidad, diabetes mellitus y otros factores de riesgo cardiovascular en Andalucía. Comparación con datos de prevalencia nacionales. Estudio Di@bet.es*. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67(6):442–448. DOI: 10.1016/j.recesp.2013.09.031.
7. Wang H, Naghavi M, Allen C, Barber RM, Carter A, Casey DC, et al. *Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015*. *Lancet*. 2016;388(10053):1459–1544. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31012-1.
8. Bueno H, Pérez-Gómez B. *Global Rounds: Cardiovascular Health, Disease, and Care in Spain*. *Circulation*. 2019;140(1):13–15. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.038714.
9. Lapetra Peralta J, Lama Herrera C, Mayoral Sánchez E, Santos Lozano JM, San Juan Lozano P, Jiménez Jiménez L, et al. *Estudio DRECA-2. Dieta y riesgo de enfermedades cardiovasculares en Andalucía (1992-2007)*. Sevilla; Junta de Andalucía. Consejería de Salud; 2008.
10. Mcconnachie A, Walker A, Robertson M, Marchbank L, Peacock J, Packard CJ, et al. *Long-term impact on healthcare resource utilization of statin treatment, and its cost effectiveness in the primary prevention of cardiovascular disease: A record linkage study*. *Eur Heart J*. 2014;35(5):290–298. DOI: 10.1093/eurheartj/eh232.
11. Ward S, Jones ML, Pandor A, Holmes M, Ara R, Ryan A, et al. *A systematic review and economic evaluation of statins for the prevention of coronary events*. *Health Technol Assess (Rockv)*. 2007;11(14). DOI: 10.3310/hta11140.
12. Plans-Rubi P. *The cost effectiveness of statin therapies in Spain in 2010, after the*

- introduction of generics and reference prices. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2010;10(6):369–382. DOI: 10.2165/11539150-000000000-00000.
13. Björck L, Rosengren A, Bennett K, Lappas G, Capewell S. *Modelling the decreasing coronary heart disease mortality in Sweden between 1986 and 2002*. *Eur Heart J*. 2009;30(9):1046–1056. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn554.
 14. Pereira M, Azevedo A, Lunet N, Carreira H, O'Flaherty M, Capewell S, et al. *Explaining the decline in coronary heart disease mortality in Portugal between 1995 and 2008*. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013;6(6):634–642. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.113.000264.
 15. Unal B, Sözmén K, Ark H, Gerçeklioğlu G, Altun DU, Şimşek H, et al. Explaining the decline in coronary heart disease mortality in Turkey between 1995 and 2008. *BMC Public Health*. 2013;13(1). DOI: 10.1186/1471-2458-13-1135.
 16. Schmidt K, Noureen A, Kronenberg F, Utermann G. *Structure, function, and genetics of lipoprotein (a)*. *J Lipid Res*. 2016;57:1339–1359. DOI: 10.1194/jlr.R067314.
 17. Enas EA, Varkey B, Dharmarajan TS, Pare G, Bahl VK. *Lipoprotein(a): An independent, genetic, and causal factor for cardiovascular disease and acute myocardial infarction*. *Indian Heart J*. 2019;71(2):99–112. DOI: 10.1016/j.ihj.2019.03.004.
 18. Berglund L, Ramakrishnan R. *Lipoprotein(a): An elusive cardiovascular risk factor*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24(12):2219–2226. DOI: 10.1161/01.ATV.0000144010.55563.63.
 19. Stockman JA. *Lipid-Related Markers and Cardiovascular Disease Prediction*. *Yearb Pediatr*. 2014;2014(23):210–211. DOI: 10.1016/j.yped.2012.10.011.
 20. Defesche JC, Gidding SS, Harada-Shiba M, Hegele RA, Santos RD, Wierzbicki AS. *Familial hypercholesterolaemia*. *Nat Rev Dis Prim*. 2017;3. DOI: 10.1038/nrdp.2017.93.
 21. Santos RD, Gidding SS, Hegele RA, Cuchel MA, Barter PJ, Watts GF, et al. *Defining severe familial hypercholesterolaemia and the implications for clinical management: a consensus statement from the International Atherosclerosis Society Severe Familial Hypercholesterolemia Panel*. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(10):850–861. DOI: 10.1016/S2213-8587(16)30041-9.
 22. De Isla LP, Alonso R, Mata N, Saltijeral A, Muñoz O, Rubio-Marin 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(9):2004–2010. DOI: 10.1161/ATVBAHA.116.307514.
 23. 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(22):2133–2144. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024541.

24. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, Raal FJ, Santos RD, Hegele RA, et al. *Homozygous familial hypercholesterolaemia: New insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society*. Eur Heart J. 2014;35(32):2146–2157. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu274.
25. Singh S, Bittner V. *Familial Hypercholesterolemia—Epidemiology, Diagnosis, and Screening*. Curr Atheroscler Rep. 2015;17(3). DOI 10.1007/s11883-014-0482-5.
26. Merchán A, Ruiz ÁJ, Campo R, Prada CE, Toro JM, Sánchez R, et al. *Hipercolesterolemia familiar: Artículo de revisión*. Rev Colomb Cardiol. 2016;23:4–26. DOI: 10.1016/j.rccar.2016.05.002.
27. 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;1742–1759. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044795.
28. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, et al. *Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: Guidance for clinicians to prevent coronary heart disease*. Eur Heart J. 2013;34(45):3478–3490. DOI: 10.1093/eurheartj/eh273.
29. Alves AC, Benito-Vicente A, Medeiros AM, Reeves K, Martin C, Bourbon M. *Further evidence of novel APOB mutations as a cause of familial hypercholesterolaemia*. Atherosclerosis. 2018;277:448–56. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.819.
30. 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(6):360–377. DOI: 10.1038/s41569-019-0325-8.
31. Plana N, Rodríguez-Borjabad C, Ibarretxe D, Masana L. *Familial hypercholesterolemia in childhood and adolescents: A hidden reality*. Clin e Investig en Arterioscler. 2017;29(3):129–140. DOI: 10.1016/j.arteri.2016.11.002.
32. Aguillo E. *Familial hypercholesterolemia. Current diagnostic criteria and treatment*. Endocrinol y Nutr. 2005;52(5):202–208. DOI: 10.1016/S1575-0922(05)71016-0.
33. Wilemon KA, Patel J, Aguilar-Salinas C, Ahmed CD, Alkhnefawi M, Almahmeed W, et al. *Reducing the Clinical and Public Health Burden of Familial Hypercholesterolemia*. JAMA Cardiol. 2020;91106. DOI: 10.1001/jamacardio.2019.5173.
34. Vallejo-Vaz AJ, Marco M De, 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;277:234–255. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.08.051.
35. Sturm AC, Knowles JW, Gidding SS, Ahmad ZS, Ahmed CD, Ballantyne CM, et al. *Clinical Genetic Testing for Familial Hypercholesterolemia: JACC Scientific Expert Panel*. J Am Coll

- Cardiol. 2018;72(6):662–680. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.05.044.
36. World Health Organization. Familial Hypercholesterolaemia (FH). report of a WHO consultation. WHO: Human genetic programme. Paris. 1997.
 37. Alonso R, Castillo S, Civeira F, Puzod J, José de la Cruz J, Pocoví M, et al. *Heterozygous familial hypercholesterolemia in Spain. Description of 819 non related cases*. Med Clin (Barc). 2002;118(13):4874–4892. DOI: 10.1016/S0025-7753(02)72428-7.
 38. 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 y Nutr. 2018;65(5):280–286. DOI: 10.1016/j.endinu.2017.12.009.
 39. Lázaro P, Pérez de Isla L, Watts GF, Alonso R, Norman R, Muñiz O, et al. *Cost-effectiveness of a cascade screening program for the early detection of familial hypercholesterolemia*. J Clin Lipidol. 2017;11(1):260–271 DOI: 10.1016/j.jacl.2017.01.002.
 40. Kerr M, Pears R, Miedzybrodzka Z, Haralambos K, Cather M, Watson M, et al. *Cost effectiveness of cascade testing for familial hypercholesterolaemia, based on data from familial hypercholesterolaemia services in the UK*. Eur Heart J. 2017;38(23):1832–1839. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx111.
 41. Gidding SS, Sheldon A, Neben CL, Williams HE, Law S, Zhou AY, et al. *Patient acceptance of genetic testing for familial hypercholesterolemia in the CASCADE FH Registry*. J Clin Lipidol. 2020;14(2):218–223.e2. DOI: 10.1016/j.jacl.2020.02.001.
 42. 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(3):1–13. DOI: 10.3390/jpm9030032.
 43. 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*. Semergen. 2015;41(1):24–33. DOI: 10.1016/j.semerg.2014.05.001.
 44. Florentin M, Kostapanos MS, Elisaf MS, Liberopoulos EN. *Prevalence, Identification, and Scouting for Familial Hypercholesterolaemia Including Registries*. Curr Pharm Des. 2018;24(31):3605–3615. DOI: 10.2174/1381612824666181009103440.
 45. Sawhney JPS, Prasad SR, Sharma M, Madan K, Mohanty A, Passey R, et al. *Prevalence of familial hypercholesterolemia in premature coronary artery disease patients admitted to a tertiary care hospital in North India*. Indian Heart J. 2019;71(2):118–122. DOI: 10.1016/j.ihj.2018.12.004.
 46. 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 An Int J Med. 2019;1–23. DOI: 10.1093/qjmed/hcz327.
 47. Petrulioniene Z, Gargalskaite U, Kutkiene S, Staigyte J, Cerkauskiene R, Laucevicius A. *Establishing a national screening programme for familial hypercholesterolaemia in Lithuania*.

- Atherosclerosis*. 2018;277:407–412. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.012.
48. Pérez-Calahorra S, Sánchez-Hernández RM, Plana N, Valdivielso P, Civeira F. *National Dyslipidemia Registry of the Spanish Arteriosclerosis Society: Current status*. Clin e Investig en Arterioscler. 2017;29(6):248–253. DOI: 10.1016/j.arteri.2017.09.001
 49. Alves AC, Etxebarria A, Soutar AK, Martin C, Bourbon M. *Novel functional APOB mutations outside LDL-binding region causing familial hypercholesterolaemia*. Hum Mol Genet. 2014;23(7):1–12. DOI: 10.1093/hmg/ddt573.
 50. Cymbron T, Mendes P, Ramos A, Raposo M, Kazachkova N, Medeiros AM, et al. *Familial hypercholesterolemia: Molecular characterization of possible cases from the Azores Islands (Portugal)*. Meta Gene. 2014;2:638–645. DOI: 10.1016/j.mgene.2014.08.004.
 51. Medeiros AM, Alves AC, Bourbon M. *Mutational analysis of a cohort with clinical diagnosis of familial hypercholesterolemia: Considerations for genetic diagnosis improvement*. Genet Med. 2016;18(4):316–324. DOI: 10.1038/gim.2015.71.
 52. Wald DS, Bestwick JP, Wald NJ. *Child-parent screening for familial hypercholesterolaemia: Screening strategy based on a meta-analysis*. Br Med J. 2007;335(7620):599–603. DOI: 10.1136/bmj.39300.616076.55.
 53. Lauer RM, Barness LA, Clark R, Deckelbaum RJ, Finberg L, Kwiterovich PO et al. *National Cholesterol Education Program (NCEP): Highlights of the report of the expert panel on blood cholesterol levels in children and adolescents*. Pediatrics. 1992;89(3):495-501.
 54. Langslet G, Ose L. *Screening methods in the diagnosis and assessment of children and adolescents with familial hypercholesterolemia*. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2013;11(8):1061–1066. DOI: 10.1586/14779072.2013.814851.
 55. Kreissl A, Walleczek N, Espina PR, Hallwirth U, Greber-Platzter S. *Selective screening for familial hypercholesterolemia in Austrian children - First year results*. BMC Pediatr. 2019;19(1):1–7. DOI: 10.1186/s12887-019-1586-4.
 56. Mata P, Alonso R, Pérez de Isla L. *Atherosclerotic cardiovascular disease risk assessment in familial hypercholesterolemia: does one size fit all?* Curr Opin Lipidol. 2018;29(6):445–452. DOI: 10.1097/MOL.0000000000000553.
 57. Gallo A, Charrières S, Vimont A, Chapman MJ, Angoulvant D, Boccara F, et al. *SAFEHEART risk-equation and cholesterol-year-score are powerful predictors of cardiovascular events in French patients with familial hypercholesterolemia*. Atherosclerosis. 2020;306:41–49. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.06.011.
 58. Pérez-Jiménez F, Pascual V, Meco JF, Pérez Martínez P, Delgado Lista J, Domenech M, et al. *Documento de recomendaciones de la SEA 2018. El estilo de vida en la prevención cardiovascular*. Clínica e Investig en Arterioscler. 2018;30(6):280-310.
 59. Ros E, Martínez-González MA, Estruch R, Salas-Salvadó J, Fitó M, Martínez JA, et al. *Mediterranean diet and cardiovascular health: Teachings of the PREDIMED Study*. Adv Nutr. 2014;5(3):330S-336S. DOI: 10.3945/an.113.005389.

60. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111–188. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455.
61. Neil A, Cooper J, Betteridge J, Capps N, McDowell I, Durrington P, et al. *Reductions in all-cause, cancer, and coronary mortality in statin-treated patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia: A prospective registry study*. *Eur Heart J*. 2008;29(21):2625–2633. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn422.
62. Versmissen J, Oosterveer DM, Yazdanpanah M, Defesche JC, Basart DCG, Liem AH, et al. *Efficacy of statins in familial hypercholesterolaemia: A long term cohort study*. *BMJ*. 2009;338(7688):223–226. DOI: 10.1136/bmj.a2423.
63. Marais AD, Raal FJ, Stein EA, Rader DJ, Blasetto J, Palmer M, et al. *A dose-titration and comparative study of rosuvastatin and atorvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia*. *Atherosclerosis*. 2008;197(1):400-406. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2007.06.028.
64. Raal FJ, Pilcher GJ, Panz VR, Van Deventer HE, Brice BC, Blom DJ, et al. *Reduction in mortality in subjects with homozygous familial hypercholesterolemia associated with advances in lipid-lowering therapy*. *Circulation*. 2011;124(20):2202–2207. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.042523.
65. Ascaso JF, Mata P, Arbona C, Civeira F, Valdivielso P, Masana L. *Hipercolesterolemia familiar homocigota: Adaptación a España del documento de posición del grupo de consenso sobre hipercolesterolemia familiar de la Sociedad Europea de Arteriosclerosis. Documento de Consenso de la Sociedad Española de Arteriosclerosis*. *Clin e Investig en Arterioscler*. 2015;27(2):80–96. DOI: 10.1016/j.arteri.2015.01.002.
66. Luirink IK, Hutten BA, Wiegman A. *Optimizing Treatment of Familial Hypercholesterolemia in Children and Adolescents*. *Curr Cardiol Rep*. 2015;17(78):1-8. DOI 10.1007/s11886-015-0629-1.
67. Gagné C, Gaudet D, Bruckert E. *Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with atorvastatin or simvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolemia*. *Circulation*. 2002;105(21):2469–2475. DOI: 10.1161/01.CIR.0000018744.58460.62.
68. Thedrez A, Blom DJ, Ramin-Mangata S, Blanchard V, Croyal M, Chemello K, et al. *Homozygous familial hypercholesterolemia patients with identical mutations variably express the LDLR (low-density lipoprotein receptor): Implications for the efficacy of evolocumab*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2018;38(3):592–598. DOI: 10.1161/ATVBAHA.117.310217.
69. Ridker PM, Tardif JC, Amarenco P, Duggan W, Glynn RJ, Jukema JW, et al. *Lipid-reduction variability and antidrug- antibody formation with bococizumab*. *N Engl J Med*. 2017;376(16):1517–1526. DOI: 10.1056/NEJMoa1614062.
70. Duell PB, Santos RD, Kirwan BA, Witztum JL, Tsimikas S, Kastelein JJP. *Long-term mipomersen treatment is associated with a reduction in cardiovascular events in patients*

- with familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2016;10(4):1011–1021. DOI: 10.1016/j.jacl.2016.04.013.
71. Dyrbuś K, Gąsior M, Penson P, Ray KK, Banach M. *Inclisiran—New hope in the management of lipid disorders?* *J Clin Lipidol*. 2020;14(1):16–27. DOI: 10.1016/j.jacl.2019.11.001.
 72. Ray KK, Bays HE, Catapano AL, Lalwani ND, Bloedon LAT, Sterling LR, et al. *Safety and efficacy of bempedoic acid to reduce LDL cholesterol*. *N Engl J Med*. 2019;380(11):1022–1032. DOI: 10.1056/NEJMoa1803917.
 73. Masana L, Civeira F, Pedro-Botet J, de Castro I, Pocoví M, Plana N, et al. *Consenso de expertos sobre la detección y el manejo clínico de la hipercolesterolemia familiar*. *Clin e Investig en Arterioscler*. 2013;25(4):182–193. DOI: 10.1016/j.arteri.2013.07.005.
 74. Gómez A, Helman L, Varsi AC, Giunta G, Toscanini U, Cuniberti L *Estudio genético de hipercolesterolemia familiar en una población hospitalaria de la Ciudad de Buenos Aires*. *Rev Argent Cardiol*. 2018;86(2):101–107. DOI: 10.7775/rac.v86.i2.11334.
 75. Perez De Isla L, Alonso R, Watts GF, Mata N, Saltijeral Cerezo A, Muñiz O, et al. *Attainment of LDL-cholesterol treatment goals in patients with familial hypercholesterolemia: 5-year SAFEHEART registry follow-up*. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(11):1278–1285. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.01.008.
 76. Mata N, Alonso R, Badimón L, Padrá T, Fuentes F, Muñiz O, et al. *Clinical characteristics and evaluation of LDL-cholesterol treatment of the Spanish Familial Hypercholesterolemia Longitudinal Cohort Study (SAFEHEART)*. *Lipids Health Dis*. 2011;10:1–7. DOI: 10.1186/1476-511X-10-94.
 77. Mata P, Alonso R, Pérez-Jiménez F. *Screening for familial hypercholesterolemia: A model for preventive medicine*. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67(9):685–688. DOI: 10.1016/j.recesp.2014.01.016.
 78. 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(3):252–260. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.04.054.
 79. 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. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.04.040.
 80. 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(25):2387–2397. DOI: 10.1056/NEJMoa1410489.
 81. Santos RD, Watts GF. *Simon Broome confirms that the IAS definition of severe familial hypercholesterolemia predicts coronary mortality in patients with FH*. *Atherosclerosis*. 2019;281:145–147. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.12.013.
 82. Pang J, Chan DC, Hu M, Muir LA, Kwok S, Charng MJ, et al. *Comparative aspects of the*

- care of familial hypercholesterolemia in the “Ten Countries Study”*. J Clin Lipidol. 2019;13(2):287–300. DOI: 10.1016/j.jacl.2019.01.009.
83. Pérez de Isla L, Arroyo-Olivares R, Alonso R, Muñoz-Grijalvo O, Díaz-Díaz JL, Zambón D, et al. *Incidence of cardiovascular events and changes in the estimated risk and treatment of familial hypercholesterolemia: the SAFEHEART registry*. Rev Española Cardiol (English Ed). 2020;73(10):828–834. DOI: 10.1016/j.rec.2019.10.028.
84. 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):1–8. DOI: 10.1038/s41598-017-06101-6.

ANEXO I: HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

Objetivos del estudio.

En uno de sus análisis se ha detectado que sus cifras de colesterol están elevadas. El colesterol elevado (hipercolesterolemia) es un importante factor de riesgo para desarrollar enfermedades cardiovasculares, como el infarto agudo de miocardio o el ictus.

Algunas hipercolesterolemias como la Hipercolesterolemia Familiar heterocigota (HFHe) son potencialmente peligrosas y un diagnóstico precoz puede disminuir este riesgo. Al tratarse de una enfermedad que se puede heredar, su diagnóstico es importante para estudiar a sus familiares más directos, beneficiándose de un diagnóstico precoz.

El objetivo de nuestro estudio es diagnosticar los casos sospechosos de HFHe en la provincia de Huelva, así como a sus familiares más directos para proporcionarles un mejor tratamiento.

Riesgos para el paciente.

El paciente no está sometido a ningún riesgo adicional de los derivados de su enfermedad en este estudio.

Beneficios derivados del estudio.

El diagnóstico de esta enfermedad nos indica que su riesgo cardiovascular es elevado, por lo que se beneficiaría de tener un seguimiento en una Unidad de Lípidos hasta control de esta. Sus familiares directos se podrían también beneficiar de un diagnóstico e inicio de tratamiento precoz para disminuir las posibilidades de tener una complicación cardiovascular.

Confidencialidad de los datos.

Todo el personal relacionado con el estudio está obligado a proteger la confidencialidad de sus datos según la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal. La información obtenida se utilizará exclusivamente para los fines específicos de este estudio.

Implicaciones para el paciente.

La participación en este estudio es totalmente voluntaria. Usted recibirá citas para revisión en la Unidad de Lípidos del Hospital Infanta Elena, donde se le realizarán analíticas de sangre, se hará una exploración física completa y se decidirá el mejor tratamiento para su hipercolesterolemia y resto de factores de riesgo cardiovascular. Usted acepta participar en el estudio tras haber sido informado y haber leído este documento, dando su consentimiento. Puede dejar de participar en el estudio en cualquier momento, sin necesidad de dar explicaciones. Esto no supondrá una merma en sus atenciones sanitarias.

ANEXO II: CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo, _____ declaro que he leído y comprendo la hoja de información que me ha sido entregada.

He podido hacer preguntas sobre el estudio y han sido respondidas adecuadamente por el investigador responsable.

El profesional sanitario informador ha sido el Dr/a. _____.
Comprendo que mi participación es voluntaria y entiendo que puedo salir del estudio cuando lo considere oportuno, sin ofrecer explicaciones y sin que esto suponga una merma en mi asistencia sanitaria.

He sido informado/a de que mis datos personales serán protegidos e incluidos en un fichero que deberá estar sometido a y con las garantías de la ley 15/1999 de 13 de diciembre.

Así presto libremente mi conformidad para participar en este estudio.

Nombre del paciente (o representante legal): _____

Fecha: ____/____/____

Firma:

Nombre del profesional sanitario informador: _____

Fecha: ____/____/____

Firma:

ANEXO III: AUTORIZACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA



Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE SALUD

D^a M^a VICTORIA ALONSO MARTÍNEZ, Secretaria del Comité de Ética de la Investigación de la provincia de Huelva,

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado Favorablemente, a propuestas de la investigadora **D. Manuel Jesús Romero Jiménez**, para que se realice el **Proyecto de Investigación** titulado:

Proyecto para la detección de hipercolesterolemia familiar heterocigota en la provincia de Huelva.
Código: PI 016/17

La capacidad de los investigadores y los medios disponibles en el **Hospital Infanta Elena**, son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Y que este Comité considera que dicho estudio cumple los requisitos éticos y legales para ser realizado en dicho centro por **D. Manuel Jesús Romero Jiménez**.

Lo que firmo, en Huelva a **1 de febrero de 2018**

Firmado:

D^a. M^a Victoria Alonso Martínez

Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez
Ronda Norte s/n. 21005 Huelva
Teléf. 959 01 60 00



Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE SALUD

D^a M^a VICTORIA ALONSO MARTÍNEZ, Secretaria del Comité de Ética de la Investigación de la provincia de Huelva,

CERTIFICA

Que este Comité ha ponderado y evaluado en la sesión celebrada el **19 de diciembre de 2017**, a propuestas de la investigadora **D. Manuel Jesús Romero Jiménez**, para que se realice el **Proyecto de Investigación** titulado:

Proyecto para la detección de hipercolesterolemia familiar heterocigota en la provincia de Huelva.
Código: **PI 016/17**

Que a dicha sesión asistieron los siguientes integrantes del Comité.

Presidenta:

D. Salvador Grutzmancher Salz

Vicepresidenta:

D^a. M^a. Inmaculada Mesa Gallardo

Focales:

D. Manuel Trujillo Lara

D. Pablo J. González Barrera

D^a. Amelia Jiménez Hefferman

D. Francisco Javier Carrasco Sánchez

D^a. Begoña García Navarro

Que, en dicha reunión, tras evaluar favorablemente, se acordó proceder a emitir informe Favorable.

Que dicho comité, está constituido y actúa de acuerdo con la normativa vigente y las directrices de la Conferencia Internacional de Buena Práctica Clínica.

Lo que firmo, en Huelva a **1 de febrero de 2018**

Firmado:

D^a. M^a Victoria Alonso Martínez

ANEXO IV: DECLARACIÓN DE HELSINKI DE LA ASOCIACIÓN MÉDICA MUNDIAL – PRINCIPIOS ÉTICOS PARA LAS INVESTIGACIONES MÉDICAS EN SERES HUMANOS

Adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial Helsinki, Finlandia, junio 1964; y enmendada por la 29ª Asamblea Médica Mundial Tokio, Japón, octubre 1975, 35ª Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre 1983, 41ª Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, septiembre 1989, 48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, octubre 1996 y la 52ª Asamblea General, Edimburgo, Escocia, octubre 2000.

A. INTRODUCCIÓN

1. La Asociación Médica Mundial ha promulgado la Declaración de Helsinki como una propuesta de principios éticos que sirvan para orientar a los médicos y a otras personas que realizan investigación médica en seres humanos. La investigación médica en seres humanos incluye la investigación del material humano o de información identificables.
2. El deber del médico es promover y velar por la salud de las personas. Los conocimientos y la conciencia del médico han de subordinarse al cumplimiento de ese deber.
3. La Declaración de Ginebra de la Asociación Médica Mundial vincula al médico con la fórmula "velar solícitamente y ante todo por la salud de mi paciente", y el Código Internacional de Ética Médica afirma que: "El médico debe actuar solamente en el interés del paciente al proporcionar atención médica que pueda tener el efecto de debilitar la condición mental y física del paciente".
4. El progreso de la medicina se basa en la investigación, la cual, en último término, tiene que recurrir muchas veces a la experimentación en seres humanos.
5. En investigación médica en seres humanos, la preocupación por el bienestar de los seres humanos debe tener siempre primacía sobre los intereses de la ciencia y de la sociedad.
6. El propósito principal de la investigación médica en seres humanos es mejorar los procedimientos preventivos, diagnósticos y terapéuticos, y también comprender la etiología y patogenia de las enfermedades. Incluso, los mejores métodos preventivos, diagnósticos y terapéuticos disponibles deben ponerse a prueba continuamente a través de la investigación para que sean eficaces, efectivos, accesibles y de calidad.
7. En la práctica de la medicina y de la investigación médica del presente, la mayoría de los procedimientos preventivos, diagnósticos y terapéuticos implican algunos riesgos y costos.
8. La investigación médica está sujeta a normas éticas que sirven para promover el respeto a todos los seres humanos y para proteger su salud y sus derechos individuales. Algunas poblaciones sometidas a la investigación son vulnerables y necesitan protección especial. Se deben reconocer las necesidades particulares de los que tienen desventajas económicas y

médicas. También se debe prestar atención especial a los que no pueden otorgar o rechazar el consentimiento por sí mismos, a los que pueden otorgar el consentimiento bajo presión, a los que no se beneficiarán personalmente con la investigación y a los que tienen la investigación combinada con la atención médica.

9. Los investigadores deben conocer los requisitos éticos, legales y jurídicos para la investigación en seres humanos en sus propios países, al igual que los requisitos internacionales vigentes. No se debe permitir que un requisito ético, legal o jurídico disminuya o elimine cualquiera medida de protección para los seres humanos establecida en esta Declaración.

B. PRINCIPIOS BÁSICOS PARA TODA INVESTIGACIÓN MÉDICA

10. En la investigación médica, es deber del médico proteger la vida, la salud, la intimidad y la dignidad del ser humano.

11. La investigación médica en seres humanos debe conformarse con los principios científicos generalmente aceptados, y debe apoyarse en un profundo conocimiento de la bibliografía científica, en otras fuentes de información pertinentes, así como en experimentos de laboratorio correctamente realizados y en animales, cuando sea oportuno.

12. Al investigar, hay que prestar atención adecuada a los factores que puedan perjudicar el medio ambiente. Se debe cuidar también del bienestar de los animales utilizados en los experimentos.

13. El proyecto y el método de todo procedimiento experimental en seres humanos debe formularse claramente en un protocolo experimental. Este debe enviarse, para consideración, comentario, consejo, y cuando sea oportuno, aprobación, a un comité de evaluación ética especialmente designado, que debe ser independiente del investigador, del patrocinador o de cualquier otro tipo de influencia indebida. Se sobreentiende que ese comité independiente debe actuar en conformidad con las leyes y reglamentos vigentes en el país donde se realiza la investigación experimental. El comité tiene el derecho de controlar los ensayos en curso. El investigador tiene la obligación de proporcionar información del control al comité, en especial sobre todo incidente adverso grave. El investigador también debe presentar al comité, para que la revise, la información sobre financiamiento, patrocinadores, afiliaciones institucionales, otros posibles conflictos de interés e incentivos para las personas del estudio.

14. El protocolo de la investigación debe hacer referencia siempre a las consideraciones éticas que fueran del caso, y debe indicar que se han observado los principios enunciados en esta Declaración.

15. La investigación médica en seres humanos debe ser llevada a cabo sólo por personas científicamente calificadas y bajo la supervisión de un médico clínicamente competente. La responsabilidad de los seres humanos debe recaer siempre en una persona con capacitación

médica, y nunca en los participantes en la investigación, aunque hayan otorgado su consentimiento.

16. Todo proyecto de investigación médica en seres humanos debe ser precedido de una cuidadosa comparación de los riesgos calculados con los beneficios previsibles para el individuo o para otros. Esto no impide la participación de voluntarios sanos en la investigación médica. El diseño de todos los estudios debe estar disponible para el público.

17. Los médicos deben abstenerse de participar en proyectos de investigación en seres humanos a menos de que estén seguros de que los riesgos inherentes han sido adecuadamente evaluados y de que es posible hacerles frente de manera satisfactoria. Deben suspender el experimento en marcha si observan que los riesgos que implican son más importantes que los beneficios esperados o si existen pruebas concluyentes de resultados positivos o beneficiosos.

18. La investigación médica en seres humanos sólo debe realizarse cuando la importancia de su objetivo es mayor que el riesgo inherente y los costos para el individuo. Esto es especialmente importante cuando los seres humanos son voluntarios sanos.

19. La investigación médica sólo se justifica si existen posibilidades razonables de que la población, sobre la que la investigación se realiza, podrá beneficiarse de sus resultados.

20. Para tomar parte en un proyecto de investigación, los individuos deben ser participantes voluntarios e informados.

21. Siempre debe respetarse el derecho de los participantes en la investigación a proteger su integridad. Deben tomarse toda clase de precauciones para resguardar la intimidad de los individuos, la confidencialidad de la información del paciente y para reducir al mínimo las consecuencias de la investigación sobre su integridad física y mental y su personalidad.

22. En toda investigación en seres humanos, cada individuo potencial debe recibir información adecuada acerca de los objetivos, métodos, fuentes de financiamiento, posibles conflictos de intereses, afiliaciones institucionales del investigador, beneficios calculados, riesgos previsibles e incomodidades derivadas del experimento. La persona debe ser informada del derecho de participar o no en la investigación y de retirar su consentimiento en cualquier momento, sin exponerse a represalias. Después de asegurarse de que el individuo ha comprendido la información, el médico debe obtener entonces, preferiblemente por escrito, el consentimiento informado y voluntario de la persona. Si el consentimiento no se puede obtener por escrito, el proceso para obtenerlo debe ser documentado formalmente ante testigos.

23. Al obtener el consentimiento informado para el proyecto de investigación, el médico debe poner especial cuidado cuando el individuo está vinculado con él por una relación de dependencia o si consiente bajo presión. En un caso así, el consentimiento informado debe ser obtenido por un médico bien informado que no participe en la investigación y que nada tenga que ver con aquella relación.

24. Cuando la persona sea legalmente incapaz, o inhábil física o mentalmente de otorgar consentimiento, o menor de edad, el investigador debe obtener el consentimiento informado del representante legal y de acuerdo con la ley vigente. Estos grupos no deben ser incluidos en la investigación a menos que ésta sea necesaria para promover la salud de la población representada y esta investigación no pueda realizarse en personas legalmente capaces.

25. Si una persona considerada incompetente por la ley, como es el caso de un menor de edad, es capaz de dar su asentimiento a participar o no en la investigación, el investigador debe obtenerlo, además del consentimiento del representante legal.

26. La investigación en individuos de los que no se puede obtener consentimiento, incluso por representante o con anterioridad, se debe realizar sólo si la condición física/mental que impide obtener el consentimiento informado es una característica necesaria de la población investigada. Las razones específicas por las que se utilizan participantes en la investigación que no pueden otorgar su consentimiento informado deben ser estipuladas en el protocolo experimental que se presenta para consideración y aprobación del comité de evaluación. El protocolo debe establecer que el consentimiento para mantenerse en la investigación debe obtenerse a la brevedad posible del individuo o de un representante legal.

27. Tanto los autores como los editores tienen obligaciones éticas. Al publicar los resultados de su investigación, el médico está obligado a mantener la exactitud de los datos y resultados. Se deben publicar tanto los resultados negativos como los positivos o de lo contrario deben estar a la disposición del público. En la publicación se debe citar la fuente de financiamiento, afiliaciones institucionales y cualquier posible conflicto de intereses. Los informes sobre investigaciones que no se ciñan a los principios descritos en esta Declaración no deben ser aceptados para su publicación.

C. PRINCIPIOS APLICABLES CUANDO LA INVESTIGACIÓN MÉDICA SE COMBINA CON LA ATENCIÓN MÉDICA

28. El médico puede combinar la investigación médica con la atención médica, sólo en la medida en que tal investigación acredite un justificado valor potencial preventivo, diagnóstico o terapéutico. Cuando la investigación médica se combina con la atención médica, las normas adicionales se aplican para proteger a los pacientes que participan en la investigación.

29. Los posibles beneficios, riesgos, costos y eficacia de todo procedimiento nuevo deben ser evaluados mediante su comparación con los mejores métodos preventivos, diagnósticos y terapéuticos disponibles. Ello no excluye que pueda usarse un placebo, o ningún tratamiento, en estudios para los que no se dispone de procedimientos preventivos, diagnósticos o terapéuticos probados.

30. Al final de la investigación, todos los pacientes que participan en el estudio deben tener la certeza de que contarán con los mejores métodos preventivos, diagnósticos y terapéuticos disponibles, identificados por el estudio.

31. El médico debe informar cabalmente al paciente los aspectos de la atención que tienen relación con la investigación. La negativa del paciente a participar en una investigación nunca debe perturbar la relación médico-paciente.

32. Cuando los métodos preventivos, diagnósticos o terapéuticos disponibles han resultado ineficaces en la atención de un enfermo, el médico, con el consentimiento informado del paciente, puede permitirse usar procedimientos preventivos, diagnósticos y terapéuticos nuevos o no probados, si, a su juicio, ello da alguna esperanza de salvar la vida, restituir la salud o aliviar el sufrimiento. Siempre que sea posible, tales medidas deben ser investigadas a fin de evaluar su seguridad y eficacia. En todos los casos, esa información nueva debe ser registrada y, cuando sea oportuno, publicada. Se deben seguir todas las otras normas pertinentes de esta Declaración.

ANEXO V: HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Código Nº..... Centro:

Investigador:

CRITERIOS INCLUSIÓN	SÍ	NO
1. Colesterol total > 300 mg/dl		
2. Firma el consentimiento informado		

Debe cumplir los 2 criterios.

CRITERIOS EXCLUSIÓN		
Analíticos	SI	NO
1. Triglicéridos > 200 mg/dl		
2. Colesterol elevado de forma aislada		
3. Hipercolesterolemia secundaria		
Otros criterios de exclusión	SI	NO
1. Enfermedad neoplásica avanzada		
2. Situación clínica de agonía / <i>exitus</i>		
3. Deterioro cognitivo establecido (Pfeiffer $\geq$ 5 errores)		
4. No firma del consentimiento informado		
5. Menor de 18 años		
6. Fuera de Área Sanitaria		

La presencia de cualquiera de ellos excluiría al paciente. Todas las respuestas deben ser NO.

2. VARIABLES FILIACIÓN

Nombre del paciente en siglas	
Número de Historia Clínica (NHC)	
Número de Historia Única de Salud de Andalucía (NUHSA)	
Sexo (M: masculino; F: femenino)	
Fecha de nacimiento (día/mes/año)	
Número de teléfono	

3. DATOS DE COMORBILIDAD ASOCIADA

3.1. Otros factores de riesgo cardiovascular.

				SI	NO
AF de enfermedad cardiovascular precoz. <55 años en varones <60 mujeres					
HTA		Edad diagnóstico			
DM2		Edad diagnóstico			
Fumador	Fecha inicio:	Fecha fin:	Paquetes/año:		
Alcoholismo (Consumo habitual de etanol > 40 g/día)					
Obesidad (IMC > 30)					
Sedentarismo (Ejercicio físico menos de 30 min al día al menos 3 días en semana)					
Enfermedad arterial periférica.		Edad diagnóstico			
Ictus/AIT		Edad diagnóstico			
Cardiopatía isquémica		Edad diagnóstico			
Trastorno autoinmune					
Tratamiento para VIH					
Fibrilación auricular					
Síndrome de Apnea Hipopnea del Sueño (SAHS)					
Otros (especificar):					

3.2. Modificadores del riesgo

	ND	SI	NO
Retinopatía			
Hipertrofia VI			
Ateromatosis carotídea			
ITB patológico. Indicar cuando no se ha realizado			

4. HÁBITOS DIETÉTICOS

	SÍ	NO
El paciente lleva dieta equilibrada		
Consume hortalizas y verduras 2 raciones al día, al menos 1 forma de ensalada o cruda (1 ración = 200 gr)		
Consume 3 o más frutas diarias		
Consume alimentos integrales (pan, cereales, arroz...)		
Consume legumbres 2 o más días a la semana (1 ración = 150 gr)		
Consume frutos secos 1 o más días a la semana (1 ración = 30 gr)		
Consume aceite de oliva como principal grasa para cocinar		
Consume pescado 3 o más veces a la semana (1 ración o 1 plato = 100-150 gr, mariscos 4 o 5 piezas o 200 gr)		
Consume al menos 4 huevos a la semana		
Consume carne roja, salchichas, hamburguesas o embutidos al menos 3 veces a la semana		
Toma leche y derivados lácteos enteros		
Añade sal a las comidas de mesa		
Consume bollería industrial (no casera como galletas, dulces o flan) 3 o más veces a la semana		
Consume refrescos industriales (no light) 1 o más al día		
Consume cerveza o vino 3 o más veces en semana		
Consume preferentemente carne de pollo, pavo, conejo en lugar de cerdo, ternera, salchichas, hamburguesas		
Consume vegetales cocinados, arroz, pasta, otros platos aderezados con salsa de tomate, ajos, cebolla, apio, elaborado a fuego lento con aceite de oliva (sofrito) 2 o más veces a la semana		
Consume mantequilla, margarina o nata al menos 1 ración al día (1 ración = 12 gr)		

5. EXPLORACIÓN FÍSICA

			SI	NO
Peso (Kg)		Arco corneal		
Talla (cm)		Xantoma tendinoso		
IMC (Kg/m^2)		Xantelasmas		
Perímetro cintura (cm)		Xantoma eruptivo		
Presión arterial (mmHg)		Hepatomegalia		
Frecuencia cardiaca (lpm)				

6. VARIABLES ANALÍTICAS.

Glucosa (mg/dl)		CPK (U/L)	
Ácido úrico (mg/dl)		GGT (U/K)	
Creatinina (mg/dl)		AST (U/L)	
Filtrado glomerular por fórmula MDRD4 (mL/min)		ALT (U/l)	
Colesterol más elevado sin tratamiento (mg/dl)		Albúmina/creatinina (mg/gr)	
cHDL (mg/dl)		Insulina (microUI/ml)	
cLDL (mg/dl)		HbA1c (%)	
Triglicéridos (mg/dl)		PCR (mg/L)	
ApoB (mg/dl)		Homocisteína (micromol/l)	
ApoA1 (mg/dl)		Leucocitos (x/microlitro)	
Lp(a) (mg/dl)		Albúmina (gr/dl)	
T4L (microUI/ml)		Vitamina B12 (pc/ml)	
TSH (microUI/ml)			

7. CRITERIOS *DUTCH LIPID CLINIC NETWORK* (DLCN) PARA EL DIAGNÓSTICO DE HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR.

Historia Familiar:		Puntuación En caso afirmativo		
I.- Familiar de primer grado con enfermedad coronaria y/o vascular precoz	SI	NO		1
II.- Familiar de primer grado con C-LDL ≥ 210 mg/dl y/o	SI	NO		1
III.- Familiar de primer grado con Xantomas y/o Arco Corneal	SI	NO		2
IV.- Niño menor de 18 años con C-LDL ≥ 150 mg/dl	SI	NO		2
Historia Personal:				
I.- Antecedentes enfermedad coronaria precoz	SI	NO		2
II.- Antecedentes de enfermedad vascular periférica o cerebral precoz (precoz= < 55 años en varones y < 60 años en mujeres)	SI	NO		1
Examen Físico				
I.- Xantomas tendinosos	SI	NO		6
II.- Arco Corneal antes de los 45 años	SI	NO		4
Analítica en ayunas, con triglicéridos < 200 mg/dl				
I.- C-LDL ≥ 330 mg/dL	SI	NO		8
II.- C-LDL 250 - 329 mg/dL	SI	NO		5
III.-C-LDL 190 - 249 mg/dL	SI	NO		3
IV.-C-LDL 155 - 189 mg/dL	SI	NO		1

TOTAL DE PUNTOS:

Cierto ≥ 8 puntos; Probable: 6-7; Posible: 3-5

8. SCORE

SCORE		CUMPLE OBJETIVO	SI	NO
Muy alto riesgo vascular		LDL <70mg/dl		
Alto riesgo vascular		LDL <100mg/dl		
Moderado riesgo vascular				
Bajo riesgo vascular				

9. FÁRMACOS QUE TOMA EL PACIENTE

NÚMERO DE FÁRMACOS:	SI	NO
Sulfonilureas		
Biguanidas		
Glitazonas		
Inhibidores DPP4		
Inhibidores SGLT2		
Análogos GLP1		
Insulina		
IECA/ARA-II		
Antagonista del calcio		
Betabloqueantes		
Antagonista de aldosterona		
Alfa-bloqueante		
AAS		
Clopidogrel		
Anticoagulante		
Amiodarona		
Corticoides		
Hormonas tiroideas		

10. TRATAMIENTO HIPOLIPEMIANTE

				SI	NO
Años totales con estatinas		Edad de inicio de estatinas			
Años totales con ezetimiba		Edad de inicio de ezetimiba			
Señala todas las estatinas que ha tomado					
Atorvastatina		Simvastatina			
Rosuvastatina		Pitavastatina			
Pravastatina		Lovastatina			
Fluvastatina					
Estatina actual:					
Ezetimiba					
IPCSK9					
Resinas					
Fenofibrato					
Gemfibrozilo					
Bezafibrato					
Omega 3					

11. EFECTOS SECUNDARIOS

ESTATINAS				SI	NO
Ha recibido o está recibiendo alguna estatina					
Ha presentado en alguna ocasión efecto secundario que haya atribuido a una estatina					
Este efecto secundario llevó a la suspensión o reducción de la dosis óptima					
Además de esta estatina. ¿con cuántas estatinas, independientemente de la dosis, ha presentado efecto secundario que llevara a suspensión o reducción de dosis óptima?			Nº		
Indica las estatinas no toleradas dosis óptima					
Mialgias					
Insomnio					
Aturdimiento					
Cefalea					
Impotencia					
Otros					
Toma actualmente alguna estatina					
CPK	Normal <190		Miositis 190-1000		Rabdomiolisis >1000
ALT	Normal <40		>40-120		>120

EZETIMIBA					SI	NO
Ha recibido o está recibiendo alguna Ezetimiba						
Ha presentado en alguna ocasión efecto secundario que haya atribuido a Ezetimiba						
Este efecto secundario llevó a la suspensión o reducción de la dosis óptima						
Mialgias						
Insomnio						
Aturdimiento						
Cefalea						
Impotencia						
Otros						
Toma actualmente alguna Ezetimiba						
CPK	Normal <190		Miositis 190-1000		Rabdomiolisis >1000	
ALT	Normal <40		>40-120		>120	

FIBRATOS				SI	NO
Ha recibido o está recibiendo algún fibrato					
Ha presentado en alguna ocasión efecto secundario que haya atribuido a fibrato					
Este efecto secundario llevó a la suspensión o reducción de la dosis óptima					
Además de este fibrato. ¿Con cuántos fibratos, independientemente de la dosis, ha presentado efecto secundario que llevara a suspensión o reducción de dosis óptima?			Nº		
Indica los fibratos no toleradas dosis óptima					
Mialgias					
Insomnio					
Aturdimiento					
Cefalea					
Impotencia					
Otros					
Toma actualmente algún fibrato					
CPK	Normal <190		Miositis 190-1000		Rabdomiolisis >1000
ALT	Normal <40		>40-120		>120

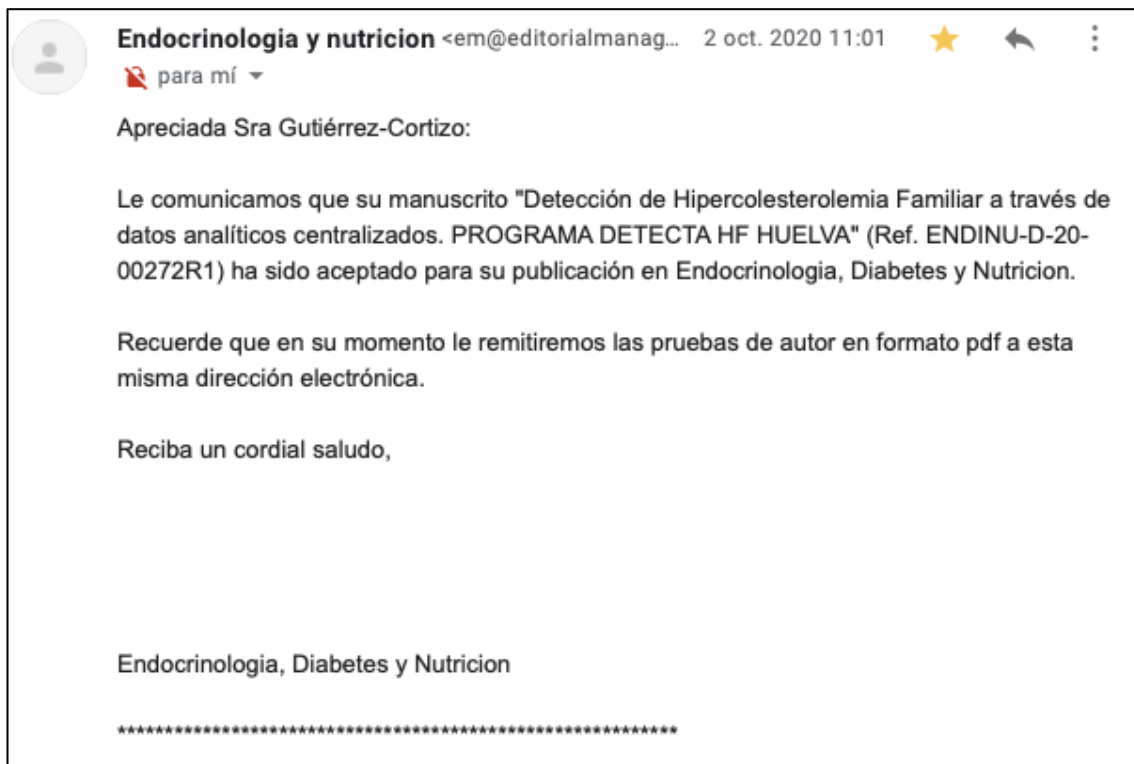
OTROS HIPOLIPEMIANTES				SI	NO
Ha recibido o está recibiendo algún otro hipolipemiente					
Ha presentado en alguna ocasión efecto secundario que haya atribuido a algún otro hipolipemiente					
Este Efecto secundario llevó a la suspensión o reducción de la dosis óptima					
Indica los otros hipolipemientes no tolerados a dosis óptima					
Mialgias					
Insomnio					
Aturdimiento					
Cefalea					
Impotencia					
Otros					
Toma actualmente algún otro hipolipemiente					
CPK	Normal <190		Miositis 190-1000		Rabdomiolisis >1000
ALT	Normal <40		>40-120		>120

ANEXO VI. TRABAJOS CIENTÍFICOS DERIVADOS LA TESIS DOCTORAL

Fruto de los estudios desarrollados para realizar la presente tesis doctoral, se han publicado los siguientes trabajos:

1. Artículos científicos nacionales:

- **Gutiérrez-Cortizo EN**, Romero-Jiménez MJ, Mansilla Rodríguez ME, Díaz Santos MA, Caballero Granado FJ, Sánchez Ruiz-Granados E, Sánchez Ramos JL, Mata P. *Detección de Hipercolesterolemia Familiar a través de datos analíticos centralizados. PROGRAMA DETECTA HF HUELVA*. Endocrinol Diabetes y Nutr (ENDINU-D-20-00272R1). *In press*.



2. Posters en congresos nacionales:

- De la Rosa Riesta S, Díaz Santos S, **Gutiérrez Cortizo E**, Sánchez Ruiz-Granados E, Caballero Granados F, Mansilla Rodríguez M, Rojano Rivero M y Romero Jiménez M. *Dieta e hipercolesterolemia. Una asignatura pendiente*. XXXIX Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Interna y XXXIII Congreso de la Sociedad Castellano-Leonesa-Cántabra de Medicina Interna. Celebrado del 21 al 23 de noviembre de 2018, Burgos.



- Bonet Estruch E, Castaño López MA, **Gutiérrez Cortizo EN**, Sánchez Ruiz-Grandos E, Gonzalvo López F, Caballero Granado FJ, Mansilla Rodríguez ME, Romero Jiménez MJ. *Posibles factores predictores de eventos cardiovasculares en pacientes con hipercolesterolemia*. XIII Congreso Nacional de Laboratorio Clínico, celebrado del 23 al 25 de octubre de 2019, Sevilla.



- Bonet Estruch E, Castaño López MA, **Gutiérrez Cortizo EN**, Sánchez Ruiz-Granados E, Luque Fobelo R, Caballero Granado FJ, Gonzalvo López F, Romero Jiménez MJ. *Estudio genético de Hipercolesterolemia Familiar y mutaciones en el gen de la lipoproteína (a)*. XIII Congreso Nacional de Laboratorio Clínico, celebrado del 23 al 25 de octubre de 2019, Sevilla.



- Bonet Estruch E, Castaño Robles MA, **Gutiérrez Cortizo EN**, Sánchez Ruiz-Granados E, Camacho Carrasco A, Romero Jiménez MJ. *Detección de Hipercolesterolemia Familiar y variantes en el gen de la lipoproteína (a)*. XIV Congreso Nacional del Laboratorio Clínico, celebrado en formato virtual del 8 al 14 de noviembre de 2020.



3. Comunicaciones oral a congresos nacionales:

- Romero-Jiménez MJ; **Gutiérrez Cortizo EN**; Mansilla Rodríguez E; Caballero Granado FJ; Bonet Estruch E; Gonzalvo López F; Sánchez Ruiz-Granados E. *Lipoproteína(a) e Hipercolesterolemia Primaria en la provincia de Huelva*. XXXII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Aterosclerosis, celebrado del 12 al 14 de junio de 2019, Valencia.



- **Gutiérrez Cortizo EN.** Detección de HF en la provincia de Huelva. Programa DETECTA HF. Symposium virtual sobre Hipercolesterolemia Familiar: “Cómo reducir la carga clínica y de salud pública” celebrado de forma virtual los días 7 y 8 de octubre de 2020.



4. Posters en congresos internacionales:

- **Gutiérrez Cortizo EN**, Sánchez Ruiz-Granados E, Mansilla Rodríguez E, Bonet Estruch E, Camacho Carrasco A, Díaz Santos MA, Romero Jiménez MJ. *Lipoprotein (a) levels in a cohort of primary hypercholesterolemia*. 88th European Atherosclerosis Society Congress, celebrado del 4 al 7 de octubre de 2020, virtual.



5. Comunicación oral en congresos internacionales:

- **Gutiérrez Cortizo EN**, Mansilla Rodríguez E, Camacho Carrasco A, Sánchez Ruiz-Granados E, Bonet Estruch E, Alfonso Vázquez JC, Romero Jiménez MJ. *Safety and effectiveness of triple hypolipemian therapy in the light of the new European dyslipidemia guidelines*. 88th European Atherosclerosis Society Congress, celebrado del 4 al 7 de octubre de 2020, virtual.



6. Premios:

- Premio mención especial a la comunicación oral presentada en el XXXII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Aterosclerosis, Valencia 2019, "Lipoproteína (a) e hipercolesterolemia primaria en la provincia de Huelva". Presentada por los autores Manuel Jesús Romero-Jiménez, Eva Nadejda Gutiérrez Cortizo, Elena Mansilla Rodríguez, Francisco Javier Caballero Granado, Elena Bonet Estruch, Francisco Gonzalvo2, Elena Sánchez Ruiz-Granados.

