



Trabajo Fin de Grado

Resultados en salud de una iniciativa para el diagnóstico
y tratamiento de la hipercolesterolemia familiar en
Aragón

Health results of an initiative for the diagnosis and
treatment of familial hypercholesterolemia in Aragon

Autor

Sara Escartín Salcedo

Directores

Fernando Civeira Murillo

Victoria Marco Benedí

Titulación del autor

Graduado en Medicina

Facultad de Medicina

2023

ÍNDICE

RESUMEN.....	3
ABSTRACT	4
INDICE DE ABREVIATURAS	5
INTRODUCCIÓN	6
1.1. Hipercolesterolemia familiar	6
1.1.1. Hipercolesterolemia familiar homocigota.....	6
1.2. Factores de riesgo de enfermedad cardiovascular en HF.....	7
1.2.1. cLDL y arteriosclerosis	7
1.2.2. Lipoproteina(a).....	8
1.2.3. Estrés oxidativo	8
1.3. Diagnóstico de hipercolesterolemia familiar.....	8
1.3.1. Diagnóstico clínico.....	9
1.3.2. Diagnóstico genético	10
1.4. Tratamiento	11
1.4.1. Estatinas	12
1.4.2. Ezetimiba	13
1.4.3. Inhibidores PCSK9.....	13
1.4.4. Otros tratamientos.....	14
1.5. Registros de pacientes con dislipemia.....	14
HIPÓTESIS.....	16
OBJETIVO DEL TRABAJO	17
MATERIAL Y MÉTODOS	17
Datos	17
Consideraciones éticas	18
Análisis estadístico	19
RESULTADOS.....	19
DISCUSIÓN	24
CONCLUSIONES.....	26
BIBLIOGRAFÍA	27

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La hipercolesterolemia familiar (HF) es una enfermedad genética autosómica codominante causada por mutaciones en los genes *LDLR*, *APOB*, *PCSK9* y *APOE*. Se caracteriza por presentar unos niveles elevados de colesterol LDL que conllevan su depósito en los tejidos y se manifiesta mediante xantomas tendinosos, arco corneal, xantelasmas y enfermedad coronaria prematura familiar y personal.

Por ello, es recomendable diagnosticarlo de forma precoz e iniciar lo antes posible el tratamiento de esta enfermedad con el fin de evitar la aparición de enfermedad cardiovascular (ECV).

OBJETIVO: El objetivo principal es establecer la mortalidad total y cardiovascular de los sujetos incluidos en el registro de HF de Aragón, conocer el gasto en farmacia y compararlo con una población de sujetos con hipercolesterolemia no incluidos en el programa.

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio observacional retrospectivo de casos y controles en el que se incluyó como casos, pacientes incluidos en el registro de HF de Aragón hasta diciembre del año 2022. Se excluyeron aquellos que, en el momento de inclusión en el registro, ya habían sufrido una ECV. Se comparó con un grupo control formado por pacientes atendidos en el SALUD con hipercolesterolemia que no están incluidos en el registro de HF de Aragón.

RESULTADOS: Los casos incluidos en el registro HF consiguen una mayor reducción de los niveles de colesterol total, triglicéridos y cLDL en comparación con un grupo control partiendo de unos niveles de colesterol similares. Durante los años de seguimiento de este estudio, los pacientes con HF han presentado un menor número de visitas a Urgencias, de ingresos hospitalarios y una menor duración de éstos, con un gasto medio en farmacia menor que el grupo control. La mortalidad también se ha visto disminuida en el grupo HF, demostrando que la participación en este programa supone un menor riesgo de mortalidad.

CONCLUSIONES: El programa de HF de Aragón logra una reducción de los niveles de colesterol LDL en sus pacientes, lo que conlleva una menor morbimortalidad y con un menor gasto farmacológico.

PALABRAS CLAVE: hipercolesterolemia familiar, enfermedad cardiovascular, mortalidad

ABSTRACT

BACKGROUND: Familiar Hypercholesterolemia (FH) is an autosomal dominant genetic disease caused by mutation in the genes *LDLR*, *APOB*, *PCSK9* and *APOE*. It's characterized by high levels of LDL cholesterol that lead to its deposit in the tissues and it is manifested by tendon xanthomas, corneal arch, xanthelasmas and premature family and personal coronary disease. For this reason, it is recommended an early diagnostic and to start the treatment as soon as possible in order to avoid the appearance of cardiovascular disease (CVD)

OBJECTIVE: The aim of this study is to establish the total and cardiovascular mortality of the subjects included in the FH registry of Aragon, to know the cost in pharmacy and to compare it to those people with hypercholesterolemia that are not included in this program.

MATERIAL AND METHODS: Retrospective cases and groups study, carried out at Miguel Servet Hospital, Zaragoza, Spain. It included as cases, those patients included in the FH registry of Aragon until December 2022. It excluded those patients that already had a cardiovascular disease at the moment of the inclusion in the registry. It is compared to a group of control formed by patients with hypercholesterolemia assisted by SALUD but that are not included in the HF registry.

RESULTS: It has been obtained a reduction in the total cholesterol, triglycerides and cLDL levels in comparison with a control group, from similar cholesterol levels at the beginning of the study. During the duration of this study, FH patients have presented a lower number of visits to the Emergency Department, hospital admissions and shorter duration of these, with a lower average drug cost. Mortality has also been reduced in the FH patients, showing that the participation in this health program leads to lower risk of mortality.

CONCLUSION: The FH program of Aragón achieves a reduction in cLDL levels in the patients, which leads to lower morbidity and mortality and lower drug costs.

KEY WORDS: Familiar hypercholesterolemia, cardiovascular disease, mortality.

Abreviaturas:

HF	Hipercolesterolemia familiar
HFHe	Hipercolesterolemia familiar heterocigota
HFHo	Hipercolesterolemia familiar homocigota
cLDL	Colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad
cHDL	Colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad
VLDL	Colesterol unido a lipoproteínas de muy baja densidad
TG	Triglicéridos
ECV	Enfermedad cardiovascular
DM2	Diabetes Mellitus 2
Lp (a)	Lipoproteína (a)
Apo (a)	Apolipoproteína (a)
PCR	Proteína C reactiva
TNF - α	Factor tumoral de necrosis α
ACV	Accidente cerebrovascular
VPM	Volumen plaquetar medio
EAS	European Arteriosclerosis Society - Sociedad Europea de Arteriosclerosis
AHA	American Heart Society- Sociedad Americana del Corazón
EMA	European Medicines Association – Asociación Europea de Medicina
SEA	Sociedad Española de Arteriosclerosis
IAM	Infarto agudo de miocardio
SCACEST	Síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST
SCASEST	Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST
AAA	Aneurisma de aorta ascendente
IACS	Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud

1. INTRODUCCIÓN

En 2004 se crea en Aragón un programa de salud especializado en la hipercolesterolemia familiar mediante el cual se realiza un diagnóstico y seguimiento clínico para prevenir a estos pacientes de sufrir enfermedades cardiovasculares. A los 19 años de su creación, se evalúa su eficacia y efectividad. Este trabajo de fin de grado estudia los valores analíticos, la morbilidad, la mortalidad total y cardiovascular de los sujetos incluidos en el registro de hipercolesterolemia familiar (HF) de Aragón y su gasto en farmacia y compara estos datos con los de una población formada por sujetos con niveles similares de colesterol pero que no se encuentran incluidos en el registro.

1.1 Hipercolesterolemia Familiar

La HF es la enfermedad monogénica más frecuente en el adulto, que afecta a 1/200-250 sujetos en la población. Es una enfermedad genética autosómica codominante producida por mutaciones que afectan a los genes de *LDLR*, *APOB*, *PCSK9* o *APOE*. Las características clínicas que presentan estos sujetos derivan de elevadas concentraciones séricas de colesterol transportado en las lipoproteínas de baja densidad (cLDL). Estos pacientes presentan depósitos superficiales de colesterol en diferentes tejidos, propiciando la aparición signos clínicos como el arco corneal, xantelasmias o xantomas tendinosos y, produciendo una elevada incidencia de enfermedad coronaria prematura personal y familiar (1-3).

La HF se puede clasificar según el número de alelos afectados en heterocigota y homocigota, presentando ésta última niveles de cLDL mayores que la primera y manifestaciones clínicas de forma más precoz.

Los sujetos con hipercolesterolemia familiar heterocigota (HFHe) que no reciben tratamiento específico tienen más riesgo de sufrir una enfermedad cardiovascular (ECV) antes de los 55 años en el caso de los varones y antes de los 60 años en las mujeres. Este riesgo está aumentado hasta 10 veces con respecto a la población general (3).

1.1.2 Hipercolesterolemia familiar homocigota

La hipercolesterolemia familiar homocigota (HFHo) presenta variantes patogénicas en los genes responsables de la HF. Lo más frecuente es que estos pacientes presenten mutaciones en ambos alelos del gen *LDLR*. La clínica es muy similar a los sujetos con HFHe, sin embargo, a diferencia de éstos, presentan cifras de cLDL que superan en muchos casos los 500 mg/dL. Como consecuencia, si no se

instaura un tratamiento eficaz, estos pacientes desarrollarán enfermedad coronaria precoz en las primeras décadas de la vida. Además, recientemente se ha estudiado un mayor riesgo de presentar un desarrollo más avanzado y precoz de la estenosis aórtica (4–6).

1.2 Factores de riesgo de enfermedad cardiovascular en la HF

La HF se caracteriza por la presencia de niveles elevados de cLDL en el plasma desde edades tempranas. Los factores pronósticos de un evento cardiovascular en la HF son similares a los que se dan en la población no afecta de HF como pueden ser el sexo (siendo el sexo masculino un factor de riesgo) o la edad: los pacientes con HF tienen mayor riesgo de sufrir una ECV, siendo esta diferencia máxima en el rango de edad comprendido entre los 20 y los 40 años (7). Otros factores que pueden influir son el tabaquismo, la obesidad, la hipertensión arterial o la diabetes mellitus tipo 2 (DM2). La historia personal previa de eventos cardiovasculares o historia familiar y personal de arteriosclerosis también pueden contribuir en el desarrollo de ECV, así como niveles bajos de cHDL, presencia de enfermedad renal crónica o concentraciones séricas elevadas de la lipoproteína(a) (Lp(a)) (3).

1.2.1 cLDL y arteriosclerosis

Las partículas de cLDL se caracterizan por ser muy heterogéneas, tanto en tamaño y densidad como en contenido lipídico, y su comportamiento metabólico y tamaño está relacionado con la concentración sérica de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y triglicéridos. Cuando las partículas de cLDL tienen un tamaño inferior a 70 nm, tienen la capacidad de atravesar el endotelio y situarse en el espacio subendotelial, donde son fagocitadas por los macrófagos formando las células espumosas características de la placa de ateroma (8,9). La continua exposición del endotelio al daño producido por los altos niveles de cLDL desde edades tempranas, se asocia a la aparición prematura de arteriosclerosis y un aumento en el riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares, como se ha demostrado en estudios de randomización mendeliana y ensayos clínicos randomizados y controlados (10–12). Por ello, el principal objetivo terapéutico en estos pacientes es el control los niveles de cLDL. Aunque se ha observado que un control del cLDL dentro de los rangos de normalidad no garantiza que el paciente no vaya a sufrir un evento cardiovascular, niveles altos de cLDL tampoco

aseguran su aparición. Por esto, se cree que existen otros factores de riesgo a la hora de desarrollar enfermedades cardiovasculares.

1.2.2 Lipoproteína (a)

La lipoproteína(a) (Lp(a)) se trata de una partícula similar a la de cLDL, formada por colesterol y fosfolípidos y que se sintetiza en el hígado. En su estructura se encuentra la apolipoproteína (a), que establece una unión covalente con ApoB-100 mediante un enlace de disulfuro (13). A pesar de la gran similitud con la LDL, son partículas metabólicamente distintas y se desconoce si el receptor LDL participa en el catabolismo de la Lp(a) (14).

Las altas concentraciones en el plasma (superiores a 30 mg/dL) de esta partícula, han demostrado una asociación independiente con un aumento de la ECV. Aproximadamente en un 25% de los sujetos con HF se encuentra una concentración elevada de Lp(a), sin saber la causa que justificaría este aumento (15,16). Además, se ha relacionado dicha partícula con propiedades proinflamatorias y proaterogénicas que pueden contribuir a la asociación de la Lp(a) con la enfermedad coronaria (17).

Por ello, se recomienda la medición de la concentración plasmática de Lp(a) al menos una vez en la vida de aquellos pacientes con elevado riesgo de ECV, especialmente sujetos con HF, considerándose elevados las concentraciones >50mg/dL (18).

1.2.3. Otros factores de riesgo

Otros parámetros que influyen en la etiopatogenia de la ECV en la HF son la inflamación, el estrés oxidativo y la hemostasia. La inflamación es una vía crucial en la progresión de la arterioesclerosis. Se han hallado niveles más altos de mediadores de la inflamación como la interleukina 6 (IL-6), proteína C reactiva (PCR) o factor tumoral de necrosis α (TNF- α) en pacientes con HF que en la población general (19). El estrés oxidativo también promueve la arteriosclerosis al crear un estado inmunogénico y proinflamatorio en la circulación. La combinación de estos mecanismos de defensa agrava el daño al que está sometido el endotelio en sujetos con HF, por lo que se puede decir que las infecciones en estos pacientes suponen un factor de riesgo de sufrir accidentes cerebrovasculares (ACV). Por último, respecto a la hemostasia se han hallado niveles de volumen plaquetar medio (VPM) mayores en la población con HF, así como de factor VIII y fibrinógeno (7,20).

1.3 Diagnóstico de HF

1.3.1 Diagnóstico clínico

La detección precoz de la enfermedad de HF es fundamental para evitar la aparición de enfermedades prematuras cardiovasculares y la clínica derivada de éstas.

Hasta hace unos años, el diagnóstico se basaba en la detección de niveles elevados de cLDL en sangre junto a la presencia en la historia personal o familiar de ECV a edades tempranas. En la actualidad, se han ampliado los criterios diagnósticos incluyendo hallazgos en la exploración física y los resultados de un análisis genético. Los criterios holandeses de *Dutch Lipid Clinic Network* son los más empleados en Europa a la hora de hacer el diagnóstico de HF (21) (*tabla 1*)

Tabla 1. Criterios de HF de la Dutch Lipid Clinic Network, OMS (22)

Historia familiar:	
• Familiar de primer grado con enfermedad coronaria prematura (hombres <55 años y mujeres <60 años)	1
• Familiar de primer grado con niveles de cLDL >210 mg/dL (>5,4 mmol/L) o >p95	
Antecedentes personales:	
• Paciente con enfermedad coronaria prematura (hombres <55 años; mujeres <60 años)	2
• Paciente con enfermedad cerebrovascular prematura (hombres <55 años; mujeres <60 años) o enfermedad arterial periférica	1
Examen físico:	
• Xantomas tendinosos	6
• Arco corneal en personas <45 años	4
Análisis de laboratorio:	
• cLDL ≥330 mg/dL (≥8,5 mmol/L)	8
• cLDL 250-329 mg/dL (6,5-8,5 mmol/L)	5
• cLDL 190-249 mg/dL (4,9-6,5 mmol/L)	3
• cLDL 155-189 mg/dL (4,0-4,9 mmol/L)	1
Ánalisis genético:	
Mutación funcional en los genes <i>LDLR</i> , <i>APOB</i> , <i>PCSK9</i> o <i>LDLRAP1</i>	8
Diagnóstico de HF:	
• Certeza: ≥8 puntos	
• Probable: 6-7 puntos	
• Posible: 3-5 puntos	
• Improbable: <3 puntos	

A parte de los criterios holandeses, también se pueden usar para el diagnóstico los criterios *The Simon Broome Register* procedentes del Reino Unido, que se muestran en la *tabla 2*.

Tabla 2. Criterios de *The Simon Broome Register*(23)

Criterios	Descripción	
A	Colesterol total superior a 7,5 mmol/litro en adultos o superior a 6,7 mmol/litro en niños de edad superior a 16 años. O LDL colesterol superior a 4,9 mmol/litro en adultos o de 4,0 mmol/litro en niños mayores de 16 años.	
B	Xantomas tendinosos en el paciente o en familiares de primer grado.	
C	Diagnóstico genético de mutación en el gen del LDLr o en el gen de la ApoB.	
D	Historia familiar de infarto de miocardio antes de los 50 años en un familiar de segundo grado o antes de los 60 años en uno de primer grado.	
E	Historia familiar de concentraciones de colesterol superiores a 7,5 mmol/litro en familiares de primero o segundo grado.	
Diagnóstico	Definitivo	Criterio a y criterio b o c
	Probable	Criterio a y criterio d o criterio a y e

No hay que olvidar que los niveles altos de cLDL en sangre también podrían ser secundarios a otras enfermedades como el hipotiroidismo, la insuficiencia hepática o renal, por lo que se recomienda hacer un despistaje de estas enfermedades antes de establecer el diagnóstico de HF (24).

1.3.2 Diagnóstico genético

Entre un 50-70% de los sujetos que cumplen los criterios clínicos diagnósticos de HFHe presentan mutaciones en los genes candidatos. El desarrollo de nuevas técnicas diagnósticas como la secuenciación masiva de DNA (NGS: next generation sequencing) ha permitido realizar el diagnóstico genético de la HF, así como realizar el cribado en cascada familiar siendo una técnica coste-efectiva (25).

La principal mutación causante de la HFHe, que se encuentra en hasta un 90% de los casos, es la que afecta al gen que codifica al receptor de LDL (LDLR). Se trata de unas glicoproteínas de membrana que captan e interiorizan las partículas de LDL, reduciendo su concentración plasmática y se localizan principalmente en la membrana de los hepatocitos (26). La presencia de una mutación en este gen da lugar a la “HFHe clásica”. En las formas de “HFHe no clásica” se encuentran mutaciones en otros genes que codifican proteínas que participan en la interacción de LDL con su receptor LDLR. La mutación en el gen *APOB*, que se estima que está presente en un 5-10% de los pacientes de HFHe, provoca una disminución de la afinidad de esta apoproteína con el LDL, reduciendo su captación por el LDLR (27). Por otro lado, la mutación del gen *PCSK9* se encuentra en menos de 1% de los casos. Este gen codifica a una proteína circulante que limita la vida media del receptor de LDL uniéndose a él y marcándolo para la degradación lisosomal. Al mutar, aumenta su actividad lo que provoca un aumento de

la destrucción lisosomal de LDLR y una reducción de la captación de LDL (24). Este mecanismo se emplea en la actualidad como una diana terapéutica, ya que al bloquear este gen mediante anticuerpos anti PCSK9 se consigue disminuir su actividad, reduciendo la destrucción lisosomal de LDLR y aumentando con ello la captación plasmática de LDL. También se ha observado en menos de 1% de los pacientes la mutación en el gen *APOE*, que bloquea la unión de lipoproteínas ricas en triglicéridos como los quilomicrones o VLDL con el receptor E, que pertenece a la familia del receptor de LDLR, aumentando de este modo la concentración sérica de estas partículas (28–30).

En la actualidad, existe debate sobre la necesidad de realizar un estudio genético a los pacientes que cumplen criterios clínicos de HF. Esto es debido a que entre el 30–50% de los sujetos que presentan un fenotipo de HF, no se les detecta ninguna de las mutaciones citadas, ya sea por la presencia de otras mutaciones aún desconocidas o por la existencia de otros mecanismos fisiopatológicos. Sumado al hecho de que la identificación de la mutación no modifica el tratamiento de la hipercolesterolemia, el diagnóstico genético no es una prueba de obligada realización para realizar su diagnóstico. En cambio, existen argumentos a favor de realizarlo, como la obtención de un diagnóstico definitivo, el estudio de las variantes patogénicas más agresivas, una mayor adherencia al tratamiento, el desarrollo de nuevos tratamientos farmacológicos o la necesidad de estudiar a la familia del sujeto (28,29).

1.4 Tratamiento

Para los pacientes con HF, el tratamiento de elección recomendado por la *European Arteriosclerosis Society (EAS)*, son las estatinas de alta potencia, en algunos casos asociado a otros tratamientos (31). En la *tabla 3* se muestran los objetivos terapéuticos planteados por la EAS en dependencia del tipo de riesgo cardiovascular del paciente.

Tabla 3. Objetivos para la prevención de enfermedades cardiovasculares de la EAS (31)

Tabaco	Evitar la exposición del tabaco
Dieta	Frutas, verduras, granos, pescados y baja en grasas saturadas
Actividad física	3,5-7 h/semana de actividad moderada e intensa (30-60 min/día)
Peso	BMI 20–25 kg/m ² , cintura <94 cm (hombres) y <80 cm (mujeres).
Tensión arterial	<140/90 mmHg

cLDL	Muy alto riesgo en prevención primaria o secundaria: reducción del cLDL ≥50% con respecto al valor inicial y un objetivo de cLDL de <1,4 mmol / L (<55 mg / dL) Riesgo alto: un régimen terapéutico que logra una reducción de cLDL ≥50% con respecto al valor inicial y un objetivo de cLDL de <1,8 mmol / L (<70 mg / dL). Riesgo moderado: Un objetivo de <2,6 mmol / L (<100 mg / dL). Riesgo bajo: Un objetivo de <3,0 mmol / L (<116 mg / dL).
Non-cHDL	<85 mg/dL, 100 mg/dL y 130 mg/dL muy alto riesgo, alto riesgo, moderado riesgo respectivamente.
Apo B	<65 mg/dL, 80 mg/dL y 100 mg/dL, muy alto riesgo, alto riesgo, moderado riesgo respectivamente.
Triglicéridos	Recomendación de <1.7 mmol/L (<150 mg/dL)
Diabetes	HbA1c: <7% (<53 mmol/mol)

El objetivo del tratamiento es conseguir unos niveles plasmáticos de cLDL <116 mg/dL en aquellos sujetos de bajo riesgo cardiovascular y <55 mg/dL en aquellos con muy alto riesgo. Además, es fundamental un cambio en el estilo de vida del paciente, recomendando una dieta baja en grasas, realización de actividad física y el abandono del hábito tabáquico (32). Así mismo, se deben controlar otras comorbilidades que puedan presentar los pacientes y que suponen un factor de riesgo como la hipertensión arterial o la diabetes (24).

En muchas ocasiones estas medidas no resultan suficientes para alcanzar el objetivo, por lo que se debe iniciar el tratamiento farmacológico. Los pacientes con HFHe que no están en tratamiento con hipolipemiantes tienen unas tasas de mortalidad cardiovascular mucho mayores que los que siguen el tratamiento. Por ello, el retraso diagnóstico, que conlleva a su vez el retraso del inicio del tratamiento, supone un factor de riesgo a la hora de desarrollar eventos cardiovasculares (33).

1.4.1 Estatinas

En 1960, la American Heart Association (AHA) estableció la importancia de disminuir las concentraciones de colesterol en la sangre para disminuir el riesgo de ECV. Desde finales de los años 80, se dispone de unos fármacos cuyo mecanismo de acción es la inhibición de la HMG-CoA reductasa: las estatinas. En la actualidad, son los fármacos de elección para la HFHe ya que, un tratamiento precoz con medicación hipolipemiante como las estatinas disminuyen el desarrollo de eventos coronarios. Las

estatinas han demostrado ser muy eficaces a la hora de disminuir los niveles séricos de cLDL y se clasifican de acuerdo a su potencial reductor (23):

- Las de alta intensidad, de media disminuyen el cLDL ≥50%.
- Las de moderada intensidad disminuyen el cLDL entre 30-50%.
- Las de baja intensidad disminuyen el cLDL entre 20-30%

Tabla 4. Clasificación de las estatinas de la Asociación Americana del corazón (34)

Alta intensidad (reducción de cLDL ≥50%)	Moderada intensidad (reducción de cLDL 30-50%)	Baja intensidad (reducción de cLDL<30%)
Atorvastatina 40-80 mg Rosuvastatina 20-40 mg	Atorvastatina 10-20 mg Rosuvastatina 5-10 mg Simvastatina 20-40 mg Pravastatina 40-80 mg Lovastatina 40 mg Fluvastatina 40-80 mg Pitavastatina 2-4 mg	Simvastatina 10 mg Pravastatina 10-20 mg Lovastatina 20 mg Fluvastatina 20-40 mg Pitavastatina 1 mg

En los pacientes en los que se busca una mayor reducción de cLDL, se recomienda el tratamiento a altas dosis de estatinas, siendo en estos casos los fármacos más usados la atorvastatina 40-80 mg/día o la rosuvastatina 20-40 mg/día (24,33).

1.4.2 Ezetimiba

En el caso en el que no se alcancen los objetivos terapéuticos, se pueden añadir nuevos fármacos como ezetimiba, cuyo mecanismo de acción es la inhibición de la absorción intestinal de colesterol. Al inhibir la proteína NPC1L1, que se expresa en la superficie de los enterocitos, se bloquea su función principal que es la absorción de esterolos procedentes de la dieta (35).

1.4.3 Inhibidores de PCSK9

Si pese a dar altas dosis de estatinas junto a ezetimiba no se alcanza el objetivo, se puede plantear una triple terapia añadiendo a los fármacos anteriores un inhibidor de PCSK9 como el alirocumab y evolocumab. Su mecanismo de acción es la reducción de la destrucción endosomal del receptor de LDL, permitiendo su reciclado (35).

Los inhibidores de PCSK9 actuales son anticuerpos monoclonales humanos que inhiben la proteína PCSK9 y que pueden llegar a reducir hasta un 60% las concentraciones cLDL (36,37). En 2015, fueron aprobados por la *US Food and Drug Administration* y la *European Medicines Agency (EMA)* dos anticuerpos monoclonales: alirocumab y evolocumab. Se han realizado varios estudios en los que se demuestra

que ambos fármacos disminuyen más de un 50% las concentraciones de cLDL, alcanzando los objetivos planteados previamente y sin efectos secundarios relevantes. Dichos tratamientos en la actualidad son administrados en una selección de pacientes, en los que se incluyen aquellos que presentan HFHe y que han sido aprobados para la aportación reducida de la medicación previamente (38).

1.4.4 Otros tratamientos

Otros tratamientos que se pueden prescribir son los secuestradores de ácidos biliares como el colesevelam o la colestiramina, cuyo mecanismo de acción consiste en su unión a los ácidos biliares en el intestino para formar un complejo insoluble que no se absorbe y es eliminado por las heces. Otro tratamiento puede ser la niacina, que es un derivado de la vitamina B que inhibe las hormonas lipolíticas, pero no está comercializado en España (33).

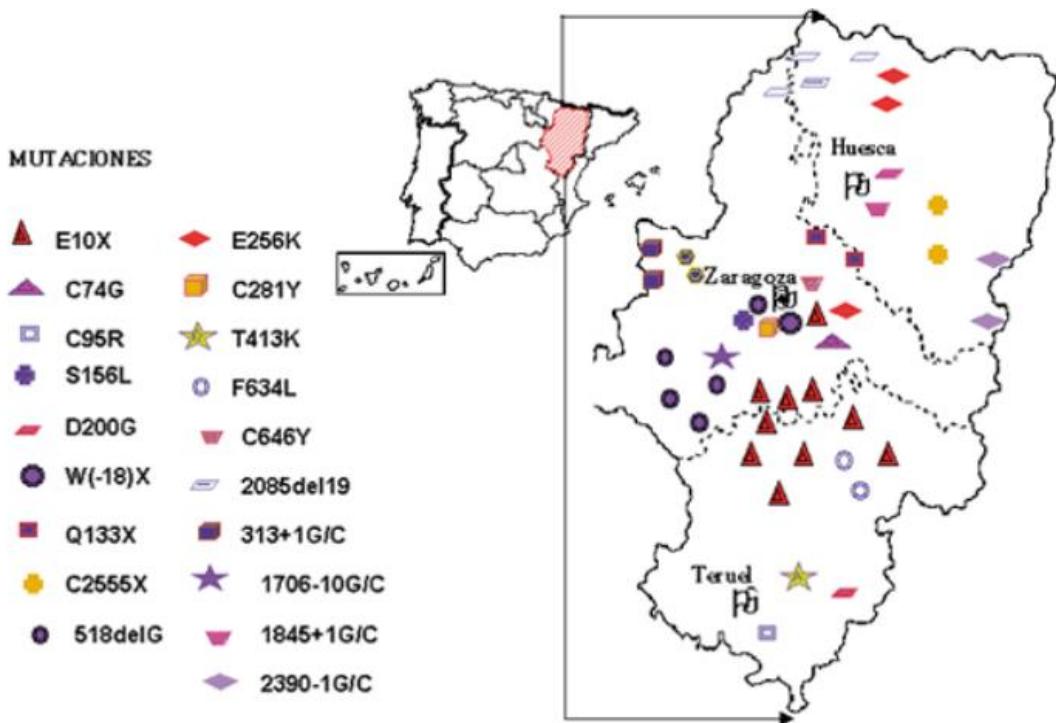
En los casos más graves de HF en los que existe un elevado riesgo de sufrir ECV y sean refractarios al tratamiento, se puede considerar la plasmaféresis de LDL. Pese a que se trata de una técnica cara y compleja, ha demostrado ser coste-efectiva reduciendo los niveles cLDL, mejorando la función endotelial y disminuyendo la aparición de nuevos ECV. Sin embargo, hoy en día, dicho tratamiento se limita en la práctica clínica a los sujetos con HFHo (24,39).

En España, los pacientes diagnosticados de HF tienen una aportación reducida de todos los fármacos hipolipemiantes. Además, es uno de los pocos países de la Unión Europea que ha incorporado a su Cartera Básica de Servicios la plasmaféresis de LDL (39).

1.5 Registros de pacientes con dislipemia

Existen registros de pacientes con hipercolesterolemia en España desde 1999, siendo Aragón la comunidad pionera en el estudio genético de esta enfermedad. En el año 1999, se creó el primer mapa genético de las mutaciones que provocan la hipercolesterolemia familiar en la Comunidad Autónoma de Aragón, dirigido por el profesor Miguel Pocoví (*Ilustración 1*)

Ilustración 1. Distribución de las mutaciones del gen del receptor LDL en la Comunidad Autónoma de Aragón (40)



En 2013, se creó el Registro Nacional de Dislipemias de la Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA) con el fin de juntar en una sola base datos clínicos, genéticos y evolutivos de pacientes de las distintas Unidades de Lípidos de España. Es una de las bases de datos más relevantes sobre trastornos del metabolismo lipídico a nivel mundial. En 2020, había unas 60 unidades de Lípidos distribuidas por toda España, de las cuales, 37 aportan pacientes a este registro (*Ilustración 2*). A fecha de diciembre de 2022, esta base contaba con unos 8000 pacientes incluidos. Gracias a este registro, se pueden obtener datos para la realización de nuevos estudios que permitan aumentar los conocimientos de las dislipemias (41).

En el año 2004, se creó en la Comunidad Autónoma de Aragón el programa Hipercolesterolemia Familiar, con el objetivo de mejorar la asistencia sanitaria a los pacientes con HF en Aragón. Éste se lleva a cabo por las Unidades de Lípidos, situadas en cada uno de los sectores sanitarios del SALUD, y están coordinados por los doctores José Puzo, José Antonio Gimeno y Fernando Civeira. Los objetivos iniciales del “Grupo de Trabajo de la Hipercolesterolemia Familiar” fueron: establecer los criterios de sospecha de la enfermedad por parte de Atención Primaria, crear centros de derivación de los pacientes con sospecha de la HF a diferentes puntos de atención especializada, uno por sector sanitario, establecer los criterios clínicos para solicitar el estudio genético

de la HF, definir las características de los pacientes para ser beneficiarios de una aportación reducida de los fármacos hipolipemiantes, crear un registro de pacientes diagnosticados de HF y asesorar al Sistema Aragonés de Salud (SALUD) sobre los criterios para la prescripción de los inhibidores de PCSK9 en esta población.

Ilustración 2. Unidades de Lípidos de España (21)



El programa está compuesto de pacientes con diagnóstico clínico y/o genético de hipercolesterolemia familiar. En la actualidad, más de 1000 pacientes forman parte de este programa, recibiendo una aportación reducida de los fármacos hipolipemiantes y un seguimiento periódico en los centros de referencia. Sus datos se recogen en el Registro de Hipercolesterolemia Familiar de Aragón, de donde se han obtenido parte de los datos necesarios para la realización de este trabajo.

2. HIPÓTESIS

Un programa de identificación y seguimiento clínico por unidades especializadas mejora los resultados de salud de la población adulta con HFHe con respecto a una población con hipercolesterolemia, pero que es atendida por los procedimientos habituales dentro del SALUD, sin aumentar los costes sanitarios directos.

3. OBJETIVOS

1. Establecer la morbilidad, mortalidad total y cardiovascular de los sujetos incluidos en el registro de HF de Aragón
2. Conocer el gasto en farmacia de esta población
3. Comparar los objetivos anteriores con un grupo control formado por población con hipercolesterolemia que no está incluida en el programa HF de Aragón.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio observacional retrospectivo de casos y controles, en el que los casos son los pacientes incluidos en el registro de HF de Aragón hasta el 31 de diciembre de 2022, excluyendo a aquellos que en el momento de inclusión en el registro ya habían sufrido una ECV, y su evolución se compara con un grupo control formado por pacientes atendidos en el SALUD con hipercolesterolemia que no están incluidos en el registro de HF de Aragón.

4.1 Datos

El Registro de Hipercolesterolemia de Aragón recoge datos de pacientes de las tres provincias de la comunidad autónoma. En él se incluyen datos de identificación de cada paciente (año de nacimiento, número de historia clínica, familiares afectos), concentraciones de lípidos en sangre, resultados del estudio genético y año de inclusión en el registro. También se refleja si hay enfermedad cardiovascular en el momento del diagnóstico, indicando la fecha y el tipo de evento cardiovascular.

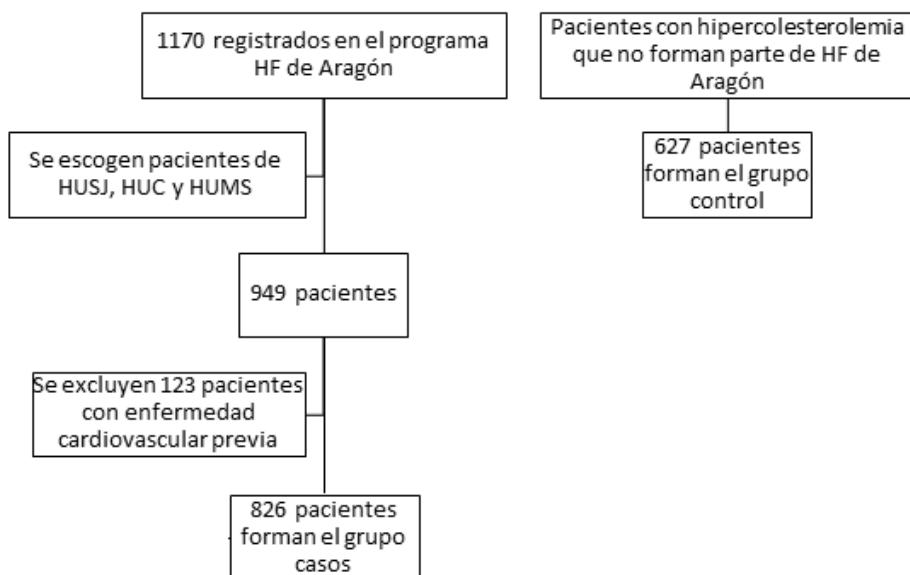
El grupo de casos está formado por los pacientes incluidos en el Registro de Hipercolesterolemia Familiar de Aragón hasta el 31 de diciembre de 2022. Se excluyen en este análisis aquellos pacientes que en el momento de su inclusión ya hubieran sufrido una ECV, considerando como tal los siguientes: infarto agudo de miocardio (IAM), síndrome coronario agudo con elevación del ST (SCACEST), síndrome coronario agudo sin elevación del ST (SCASEST), ictus isquémico, aneurisma de aorta abdominal (AAA), cirugía de revascularización de coronarias, carótidas, vasos periféricos mediante bypass, prótesis, endarterectomía o angioplastia con o sin colocación de stent. De los 1170 pacientes que forman parte del programa de Hipercolesterolemia Familiar en Aragón, se seleccionan aquellos pacientes procedentes de los hospitales universitarios Miguel Servet y Lozano Blesa de Zaragoza y San Jorge de Huesca, quedando de este modo 949 pacientes, de los cuales, 123 habían presentado un evento cardiovascular en

el momento de su inclusión en el registro de Hipercolesterolemia Familiar. Finalmente, el grupo de casos queda formado por 826 pacientes. (*Ilustración 3*)

De los 826 pacientes seleccionados, se pide a la Unidad de Biocomputación del Instituto Aragonés de la Salud (IACS), los siguientes datos anonimizados: últimas concentraciones de colesterol total, cLDL, triglicéridos y cHDL registrados en la historia clínica electrónica del SALUD, los episodios de hospitalización indicando su diagnóstico principal, días de hospitalización, episodios de atención en Urgencias, indicando el diagnóstico principal de éstos, número total de fallecimientos y fecha de los mismos, y por último, el gasto farmacológico no individualizado por año desde el momento de la inclusión en el registro.

Para el grupo control, se recogen los mismos datos que los obtenidos para los casos, pero para pacientes atendidos en el SALUD que tengan el mismo sexo, edad y concentración de cLDL que los casos en el momento de su incluidos en el registro, estando ya excluidos de éstos los pacientes que habían sufrido un ECV en el momento su inclusión.

Ilustración 3. Flow chart de la obtención de datos



4.2 Consideraciones éticas

El estudio es observacional, la recogida de datos es retrospectiva (habiéndose obtenido el consentimiento informado de los pacientes en el momento de ser incluidos

en el registro de hipercolesterolemia familiar de Aragón) y los datos son anonimizados por parte de la Unidad de Biocomputación del Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS). El trabajo ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón (C.I. PI22/534).

4.3 Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se emplea el programa informático IBM SPSS (versión 23). El nivel de significación se ha establecido para un valor $p<0,05$.

En primer lugar, se realiza un análisis estadístico. Las variables cuantitativas se expresan como media y desviación estándar y las variables cualitativas se expresan como número total y porcentaje. El contraste de hipótesis se ha llevado a cabo mediante el test *t de student* para muestras independientes para las variables cuantitativas y el test de Chi cuadrado (χ^2) para las variables cualitativas.

El análisis de supervivencia se ha realizado mediante la curva de Kaplan – Meier, utilizando como test de significación el test de Log-rank. Por último, el análisis multivariante se ha elaborado con una regresión de Cox.

5. RESULTADOS

Tras la recopilación de los datos, se obtienen dos grupos, cuyas características se encuentran descritas en la *tabla 5*. El grupo casos está formado por 826 pacientes presentes en el Registro de Hipercolesterolemia Familiar de Aragón, con diagnóstico genético y que, en el momento de su inclusión, no estaban diagnosticados de ninguna enfermedad cardiovascular. Está formado por 457 mujeres (55,33%) y la edad media de este grupo en el momento de su inclusión en el registro es de 41,9 años. La media de los niveles de colesterol en los pacientes HF es de 352,6 mg/dL, siendo los triglicéridos 123,4 mg/dL, el cHDL de 58,46 mg/dL y de cLDL de 260 mg/dL.

El grupo control está formado por 627 pacientes que, con niveles séricos de cLDL similares al grupo HF (255 mg/dL, $p>0,05$), no están incluidos en el registro HF. La edad media del grupo de control es de 41,9 años, siendo un 56,3% mujeres. Los valores medios de colesterol en este grupo son de 348,7 mg/dL de colesterol total, 129,4 mg/dL de triglicéridos y un cHDL medio de 59,6 mg/dL. Todos estos valores presentan una p

>0,05 por lo que se considera que no existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (*tabla 5*)

Tabla 5. Estudio descriptivo de casos y controles

	Grupo	N	Media / %	Desviación estándar	P
Edad (años)	HF	824	41,9	14,9	0,952
	Control	626	42,0	15,1	
Sexo, mujeres (N)	HF	457	55,3		0,488
	Control	353	56,3		
Triglicéridos (mg/dl)	HF	573	123	85,3	0,275
	Control	458	129	90,8	
Colesterol total (mg/dl)	HF	578	353	64,9	0,279
	Control	462	349	63,4	
cHDL (mg/dl)	HF	573	58,5	15,9	0,279
	Control	458	59,5	16,1	
cLDL (mg/dl)	HF	818	260	65,8	0,165
	Control	625	256	63,5	

En la *tabla 6* se muestran los últimos datos recogidos en la Historia Clínica del SALUD. En el grupo de HF muestran una media de colesterol de 216 mg/dl, que es significativamente menor que los 249 mg/dl de colesterol que presenta el grupo control. Respecto a los triglicéridos también encontramos diferencias, siendo la media en el grupo HF (105 mg/dl), estadísticamente menor que los 150 mg/dl de media de triglicéridos del grupo de control. En cuanto a los niveles medios de cHDL no se encuentran diferencias estadísticamente significativas, teniendo el grupo HF una media de 56,8 mg/dl y el grupo control 55,5 mg/dl. Por último, respecto a los niveles de cLDL también se observa una diferencia estadísticamente significativa ($p<0,05$), teniendo el grupo control una media de cLDL de 139 mg/dL y el grupo control 163 mg/dL.

Tabla 6. Últimos valores bioquímicos recogidos en el sistema

	Registro	N	Media	Desviación estándar	P
Colesterol total (mg/dl)	HF	825	216	79,5	0,000
	Control	627	249	77,4	
Triglicéridos (mg/dl)	HF	825	105	95,5	0,000
	Control	627	151	98,4	
cHDL (mg/dl)	HF	825	56,8	18,0	0,190

	Control	627	55,5	20,0	
cLDL (mg/dl)	HF	825	139	2,38	0,000
	Control	627	164	2,83	

En el grupo de HF se han registrado 14 fallecimientos desde el año 2010, con una edad media de 64 años y siendo un 42,9% mujeres. En el grupo control, desde ese mismo año, se han registrado 49 fallecimientos, con una edad media de 58,9 años, siendo un 55,1% mujeres. Pese a estos datos, no se puede afirmar que existan diferencias estadísticamente significativas en sexo y edad de fallecimiento entre los dos grupos con una $p > 0,05$ (*tabla 7*)

Tabla 7. Estudio de mortalidad

	Caso/control	N	Media	Desviación estándar	p
Edad	Caso	14	64,0	13,2	0,169
	Control	49	58,9	11,7	
Sexo, mujeres	Caso	6	42,9%		0,418
	Control	27	55,1%		

Las patologías cardiovasculares se encuentran detrás de un 35,7% de los fallecimientos en el grupo con HF, mientras que en el grupo control es del 8,2%. La patología oncológica supone un 28,6% de los fallecimientos en el HF, mientras que en grupo control es la principal causa de muerte con un 46,9%. (*tabla 8*)

Tabla 8. Estudio causas de éxitus

	Caso/control	N	%	Chi-cuadrado
Cardiovascular	Caso	5	35,7%	0,032
	Control	4	8,2%	
Cáncer	Caso	4	28,6%	0,032
	Control	23	46,9%	
Otras causas	Caso	5	35,7%	
	Control	22	44,9%	

Desde 2010, los pacientes pertenecientes al primer grupo han registrado 712 episodios de hospitalización, con una media de 0,86 ingresos por paciente. El total de días en los que los pacientes del grupo HF han permanecido ingresados desde el año 2010 es de 2743 días, con una media de 3,32 días de hospitalización cada paciente. En

los pacientes pertenecientes al grupo control se han registrado más ingresos hospitalarios (1505), con una media de 2,40 ingresos cada paciente. Los días de ingreso del grupo control también son mayores que en el grupo HF, con 16,4 días. Con una $p<0,05$, se puede concluir que existen diferencias estadísticamente significativas para estos valores (*tabla 9*).

Aquellos pacientes que no forman parte del programa de HF de Aragón, visitan las Urgencias hospitalarias más veces que aquellos que sí lo son, 5264 veces los primeros frente a las 2548 de los HF. La media de episodios de urgencias por año y paciente son 0,31 en el grupo HF y 0,93 en el grupo control (*tabla 9*)

Respecto al gasto farmacológico no individualizado, el grupo HF se ha gastado 258.267€ por año, mientras que en el grupo control, cada año se ha gastado 217.950€. Pese a que el gasto total es mayor en el grupo HF, al hacer la media de gasto paciente/año, los sujetos con HF gastan en farmacia 313€, frente a los 348€ del grupo control.

Tabla 9. Datos sobre la interacción con el sistema sanitario de Aragón

	CASOS HF	CONTROL	P
Suma años seguimiento	8276	5653	
Años seguimiento/pacientes	10,0	9,01	0,001
Episodios de hospitalización, N	712	1505	0,000
Media ingresos hospitalarios / paciente	0,86	2,40	0,000
Días de hospitalización, N	2743	10285	0,000
Media días hospitalización / paciente	3,32	16,4	0,000
Atención Urgencias, N	2548	5264	0,000
Media Urgencias/año/paciente	0,31	0,93	0,000
Gasto total (desde inclusión), €	2590421	1963731	0,949
Gasto anual (desde inclusión), €	258267	217950	
Media gasto/paciente/año	313	348	0,523

El análisis de supervivencia de Kaplan-Meier evalúa duración del seguimiento en cada grupo, definiéndose como censura los fallecimientos. La media de seguimiento del grupo HF es de 10,03 años, mientras que en el grupo control es de 9,01 años. Mediante el test Log-rank se muestra una supervivencia estadísticamente mayor en el grupo HF respecto al grupo control, ($p<0,05$) (*Ilustración 4*)

Ilustración 4. Análisis de supervivencia acumulada en dependencia de la participación o no en el programa HF de Aragón.

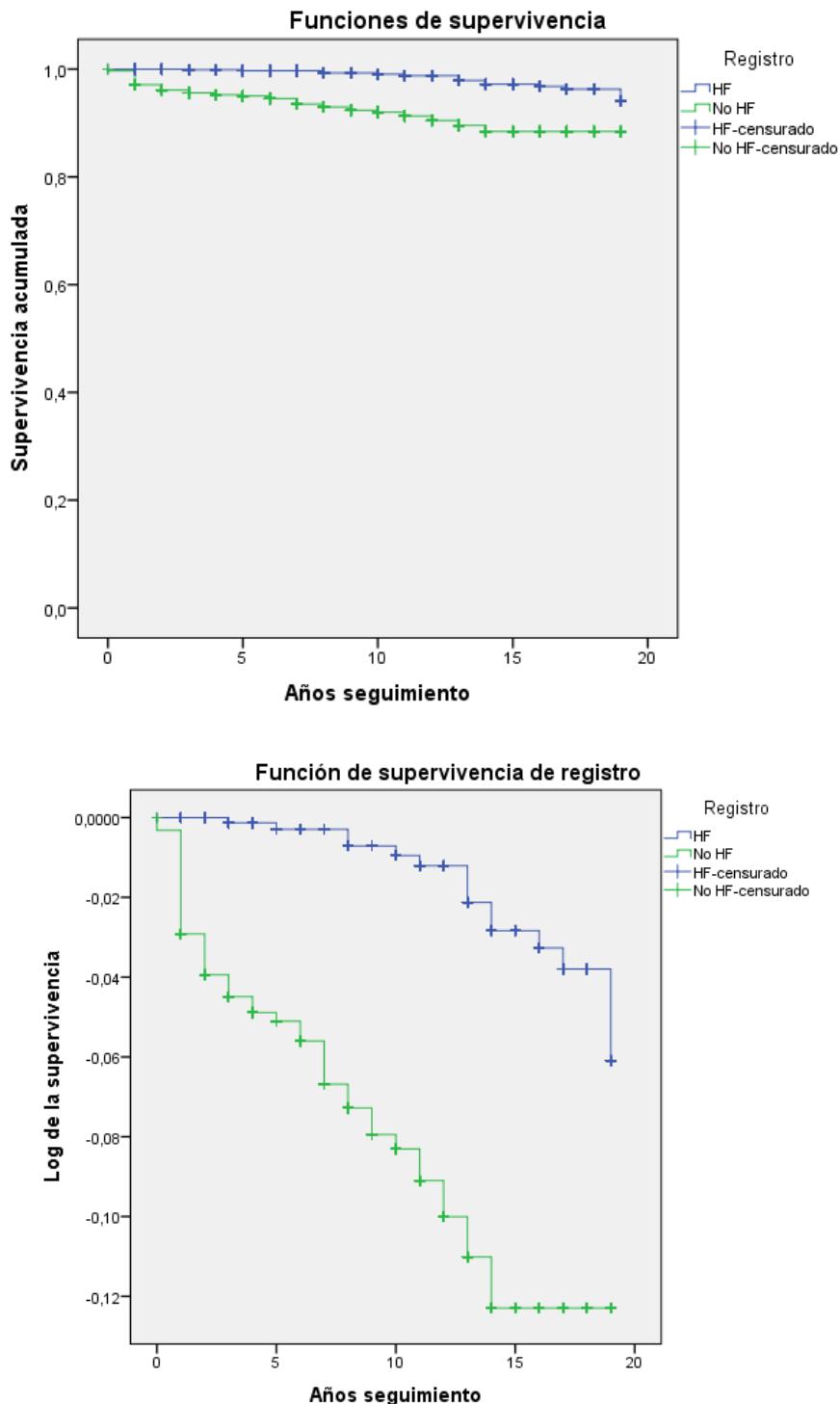


Tabla 10. Análisis de supervivencia

	Años	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	P
HF	Fallecimientos	0	1	1	0	2	2	3	2	2	1	0,001
	Pacientes	825	800	687	548	481	418	353	282	231	106	
Control	Fallecimientos	0	18	9	3	6	4	3	4	2	0	
	Pacientes	627	589	503	403	336	278	221	156	115	46	

La *tabla 11* muestra el análisis multivariable, considerando como variables el colesterol total, triglicéridos, cHDL, sexo, edad de primera visita y la pertenencia al programa HF de Aragón. Se identifican como variables confusoras los niveles séricos de colesterol total, HDL, edad de primera visita y la participación en el proyecto. En cuanto a ésta última, se observa que los sujetos que no participan en el programa HF, tienen tres veces más riesgo de fallecer que los pacientes que sí están incluidos, con un Hazard Ratio (HR) de 0,30. En cambio, las variables de sexo y niveles de triglicéridos no intervienen de forma independiente en la supervivencia al tener una $p > 0,05$.

Tabla 11. Regresión de COX

	Sig	Exp (B)
Colesterol total basal (mg/dL)	0,005	1,004
Sexo (mujer)	0,090	0,572
Triglicéridos basales (mg/dL)	0,335	0,998
cHDL basal (mg/dL)	0,000	0,954
Edad primera visita (años)	0,000	1,086
Participación en el programa HF Aragón (Sí)	0,002	0,300

6. DISCUSIÓN

Este estudio es el primero que evalúa la eficiencia de un programa de atención especializada de la HF. Durante los 19 años que lleva de funcionamiento del programa de Hipercolesterolemia Familiar de Aragón, se ha proporcionado atención sanitaria especializada a más de 1100 pacientes con HF. Dentro de sus objetivos se encuentra la reducción de las concentraciones de lípidos en el plasma. Este estudio ha demostrado que los sujetos que forman parte de este programa presentan unos niveles de colesterol total, triglicéridos y cLDL significativamente menores al final del seguimiento que el grupo control, partiendo ambos grupos de niveles iniciales de lípidos similares. Este hecho se puede explicar por el mayor seguimiento que se realiza a estos pacientes, sumado al hecho de que son beneficiarios de una aportación reducida para los fármacos hipolipemiantes, factores que pueden mejorar la adherencia al tratamiento. Además, la existencia de pacientes con cifras elevadas de colesterol que no forman parte del registro HF, invitan a continuar con la búsqueda de pacientes con posible hipercolesterolemia familiar, ya que solamente con las cifras de LDL que se muestran

en el análisis de los datos bioquímicos al principio de este estudio, algunos podrían cumplir con criterios clínicos para su diagnóstico. Por ello, es de gran importancia seguir formando a médicos de Atención Primaria para que cuando atiendan a un paciente que presente niveles altos de LDL, indague en la búsqueda de otros criterios diagnósticos y derive a estos pacientes a la Unidad de Lípidos de su sector sanitario.

Otro de los objetivos del programa de HF en Aragón es la reducción de la morbilidad en estos pacientes. Este estudio demuestra que el mejor control de los niveles de colesterol logrado en este grupo reduce el riesgo de desarrollar otras enfermedades. Esto se refleja en un menor número de ingresos hospitalarios, así como una duración menor de los mismos. También se muestra que aquellos pacientes que no forman parte de este programa visitan más veces el servicio de Urgencias.

El gasto en farmacia no individualizado por año es superior en el grupo HF que en el grupo control, pero esto se debe al mayor número de pacientes que forman el grupo HF en este estudio, ya que al calcular la media del gasto por paciente cada año esta relación se invierte. Debido a la reducción en el precio de los fármacos hipolipemiantes que reciben los pacientes con diagnóstico de HF, este estudio demuestra que su gasto al año por paciente (313 €) es menor que el de aquellos pacientes que no están en el programa HF y que, por tanto, no reciben una aportación reducida en los medicamentos hipolipemiantes, siendo su gasto anual de 348€.

Respecto a la mortalidad, en este estudio se demuestra que un control de los niveles de colesterol, además de reducir la morbilidad, reduce la mortalidad. El grupo de pacientes que han sido diagnosticados, tratados y seguidos por las Unidades de Lípidos de Aragón, muestra un menor número de fallecidos que el grupo control. Se puede observar que los pacientes con HF fallecen una media de 5 años más tarde que el grupo control, siendo en su mayoría hombres. Pese a que estas cifras demuestran una reducción de la mortalidad, la principal causa de fallecimiento de los pacientes con HF continúa siendo la enfermedad cardiovascular. En cambio, los pacientes con cifras elevadas de colesterol que no forman parte del programa de HF de Aragón, cuentan con un mayor número de fallecimientos, a edades más tempranas y en su mayoría mujeres, aunque se registran menos muertes de origen cardiovascular, predominando el origen oncológico en este grupo. Respecto a los factores que influyen en la mortalidad, los niveles séricos de colesterol total y de cHDL al inicio del seguimiento demuestran ser factores independientes asociados con la mortalidad, el colesterol de forma positiva y el cHDL de forma negativa. En cambio, los niveles de triglicéridos y el sexo de los pacientes no muestran relevancia en la mortalidad. Cabe destacar que, el factor más

importante en la mortalidad es la pertenencia al programa de HF de Aragón, ya que en este estudio se ha demostrado que aquellos pacientes que están forman parte de este programa tienen un menor riesgo de fallecer que aquellos que no participan en él.

Este estudio tiene varias limitaciones. A la hora de seleccionar los pacientes que forman el grupo control, desde la Unidad de Biocomputación del IACS nos informan que para cada caso aparecen varios pacientes espejo. Se decide seleccionar a uno de forma aleatoria, por lo que se puede haber cometido un sesgo de selección.

En el registro de Hipercolesterolemia Familiar no aparecen todos los datos requeridos para este estudio, faltando en algunos pacientes la fecha de inclusión o información sobre la presencia o no de patología cardiovascular previa, por lo que se completa la información con los datos proporcionados por la Unidad de Biocomputación que obtiene los datos de la Historia Clínica Electrónica (HCE). Teniendo en cuenta la reciente introducción de ésta en el sistema sanitario, en muchos casos pueden faltar datos de registrarse en la HCE. De cara a futuros estudios sobre esta materia, se pueden reflejar más datos analíticos y clínicos en el registro de HF de Aragón y, de esta forma, poder estudiar más en profundidad a esta población.

7. CONCLUSIONES

El programa de hipercolesterolemia familiar de Aragón ha demostrado ser eficaz y efectivo. Mediante un diagnóstico precoz y un seguimiento estrecho de estos pacientes se logra la disminución de los niveles séricos de cLDL. Este logro terapéutico se refleja en una menor morbilidad, lo que se puede observar en el menor número de visitas al servicio de urgencias, un menor número de ingresos hospitalarios, así como en la duración de los mismos. La aportación reducida de los fármacos hipolipemiantes a los pacientes que forman parte de este programa mejora la adherencia al tratamiento y mejora los resultados en salud. Este beneficio económico reduce el gasto total de esta población en farmacia, por lo que, con un menor gasto sanitario, se consiguen mejorías en la morbimortalidad de los sujetos con HF. Este es el primer estudio que analiza la eficiencia de un programa de atención especializada de la HF en el mundo y puede servir de modelo para otras iniciativas en enfermedades de alta morbimortalidad.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease (Scriver, C. R., Beaudet, A. L., Sly, W. S., Valle, D., Childs, B., Kinzler, K. W., and Vogelstein, B., eds., 8th ed., McGraw-Hill, New-York, 2001, 7012 p., \$550.00). Biochem Mosc. 1 de mayo de 2002;67(5):611-2.
2. Akioyamen LE, Genest J, Shan SD, Reel RL, Albaum JM, Chu A, et al. Estimating the prevalence of heterozygous familial hypercholesterolaemia: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open. 1 de septiembre de 2017;7(9):e016461.
3. 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: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. Eur Heart J. diciembre de 2013;34(45):3478-3490a.
4. Rader DJ, Cohen J, Hobbs HH. Monogenic hypercholesterolemia: new insights in pathogenesis and treatment. J Clin Invest. 15 de junio de 2003;111(12):1795-803.
5. Seftel HC, Baker SG, Sandler MP, Forman MB, Joffe BI, Mendelsohn D, et al. A host of hypercholesterolaemic homozygotes in South Africa. Br Med J. 6 de septiembre de 1980;281(6241):633-6.
6. Marco-Benedí V, Laclaustra M, Casado-Dominguez JM, Villa-Pobo R, Mateo-Gallego R, Sánchez-Hernández RM, et al. Aortic Valvular Disease in Elderly Subjects with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia: Impact of Lipid-Lowering Therapy. J Clin Med. 14 de diciembre de 2019;8(12):2209.
7. Bianconi V, Banach M, Pirro M, International Lipid Expert Panel (ILEP). Why patients with familial hypercholesterolemia are at high cardiovascular risk? Beyond LDL-C levels. Trends Cardiovasc Med. mayo de 2021;31(4):205-15.
8. Wilhelm MG, Cooper AD. Induction of atherosclerosis by human chylomicron remnants: a hypothesis. J Atheroscler Thromb. 2003;10(3):132-9.
9. Huang L, Chambliss KL, Gao X, Yuhanna IS, Behling-Kelly E, Bergaya S, et al. SR-B1 drives endothelial cell LDL transcytosis via DOCK4 to promote atherosclerosis. Nature. mayo de 2019;569(7757):565-9.
10. Ference BA, Majeed F, Penumetcha R, Flack JM, Brook RD. Effect of naturally random allocation to lower low-density lipoprotein cholesterol on the risk of coronary heart disease mediated by polymorphisms in NPC1L1, HMGCR, or both: a 2 × 2 factorial Mendelian randomization study. J Am Coll Cardiol. 21 de abril de 2015;65(15):1552-61.
11. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. Lancet Lond Engl. 8 de octubre de 2005;366(9493):1267-78.
12. Svendsen K, Olsen T, Vinknes KJ, Mundal LJ, Holven KB, Bogsrud MP, et al. Risk of stroke in genetically verified familial hypercholesterolemia: A prospective matched cohort study. Atherosclerosis. octubre de 2022;358:34-40.

13. Tsimikas S. A Test in Context: Lipoprotein(a): Diagnosis, Prognosis, Controversies, and Emerging Therapies. *J Am Coll Cardiol.* 14 de febrero de 2017;69(6):692-711.
14. Albers JJ, Marcovina SM, Lodge MS. The unique lipoprotein(a): properties and immunochemical measurement. *Clin Chem.* diciembre de 1990;36(12):2019-26.
15. Schmidt K, Noureen A, Kronenberg F, Utermann G. Structure, function, and genetics of lipoprotein (a). *J Lipid Res.* agosto de 2016;57(8):1339-59.
16. Alonso R, Andres E, Mata N, Fuentes-Jiménez F, Badimón L, López-Miranda J, et al. Lipoprotein(a) levels in familial hypercholesterolemia: an important predictor of cardiovascular disease independent of the type of LDL receptor mutation. *J Am Coll Cardiol.* 20 de mayo de 2014;63(19):1982-9.
17. Emerging Risk Factors Collaboration, Erqou S, Kaptoge S, Perry PL, Di Angelantonio E, Thompson A, et al. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. *JAMA.* 22 de julio de 2009;302(4):412-23.
18. Hedegaard BS, Bork CS, Kaltoft M, Klausen IC, Schmidt EB, Kamstrup PR, et al. Equivalent Impact of Elevated Lipoprotein(a) and Familial Hypercholesterolemia in Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol.* 22 de noviembre de 2022;80(21):1998-2010.
19. Vuorio A, Raal F, Kaste M, Kovanen PT. Familial hypercholesterolaemia and COVID-19: A two-hit scenario for endothelial dysfunction amenable to treatment. *Atherosclerosis.* marzo de 2021;320:53-60.
20. Ravnklov U, de Lorgeril M, Kendrick M, Diamond DM. Importance of Coagulation Factors as Critical Components of Premature Cardiovascular Disease in Familial Hypercholesterolemia. *Int J Mol Sci.* 15 de agosto de 2022;23(16):9146.
21. Masana L, Civeira F, Pedro-Botet J, de Castro I, Pocoví M, Plana N, et al. [Expert consensus on the detection and clinical management of familial hypercholesterolemia]. *Clin E Investig En Arterioscler Publicacion Of Soc Espanola Arterioscler.* 2013;25(4):182-93.
22. Programme WHG. Familial hypercholesterolaemia (FH) : report of a second WHO consultation, Geneva, 4 September 1998. 1999 [citado 21 de mayo de 2023]; Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/66346>
23. Marks D, Thorogood M, Neil HAW, Humphries SE. A review on the diagnosis, natural history, and treatment of familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis.* 1 de mayo de 2003;168(1):1-14.
24. McGowan MP, Hosseini Dehkordi SH, Moriarty PM, Duell PB. Diagnosis and Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *J Am Heart Assoc Cardiovasc Cerebrovasc Dis.* 16 de diciembre de 2019;8(24):e013225.
25. Reeskamp LF, Tromp TR, Defesche JC, Grefhorst A, Stroes ES, Hovingh GK, et al. Next-generation sequencing to confirm clinical familial hypercholesterolemia. *Eur J Prev Cardiol.* 27 de julio de 2020;2047487320942996.
26. Turgeon RD, Barry AR, Pearson GJ. Familial hypercholesterolemia. *Can Fam Physician.* enero de 2016;62(1):32-7.

27. 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.* 21 de agosto de 2014;35(32):2146-57.
28. Warden BA, Fazio S, Shapiro MD. Familial Hypercholesterolemia: Genes and Beyond. En: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, et al., editores. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000 [citado 5 de febrero de 2023]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK343488/>
29. Levenson AE, de Ferranti SD. Familial Hypercholesterolemia. En: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, et al., editores. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000 [citado 5 de febrero de 2023]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK395572/>
30. Cenarro A, Etxebarria A, de Castro-Orós I, Stef M, Bea AM, Palacios L, et al. The p.Leu167del Mutation in APOE Gene Causes Autosomal Dominant Hypercholesterolemia by Down-regulation of LDL Receptor Expression in Hepatocytes. *J Clin Endocrinol Metab.* mayo de 2016;101(5):2113-21.
31. 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: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J.* 1 de enero de 2020;41(1):111-88.
32. Pérez de Isla L, Arroyo-Olivares R, Alonso R, Muñiz-Grijalvo O, Díaz-Díaz JL, Zambón D, et al. Incidencia de eventos cardiovasculares y cambios en el riesgo estimado y en el tratamiento de la hipercolesterolemia familiar: registro SAFEHEART. *Rev Esp Cardiol.* 1 de octubre de 2020;73(10):828-34.
33. 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.* octubre de 2016;4(10):850-61.
34. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults. *Circulation.* 24 de junio de 2014;129(25_suppl_2):S1-45.
35. Khan SU, Yedlapati SH, Lone AN, Hao Q, Guyatt G, Delvaux N, et al. PCSK9 inhibitors and ezetimibe with or without statin therapy for cardiovascular risk reduction: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ.* 4 de mayo de 2022;377:e069116.
36. Stoekenbroek RM, Kastelein JJP, Huijgen R. PCSK9 inhibition: the way forward in the treatment of dyslipidemia. *BMC Med.* 12 de octubre de 2015;13:258.
37. Giugliano RP, Keech A, Murphy SA, Huber K, Tokgozoglu SL, Lewis BS, et al. Clinical Efficacy and Safety of Evolocumab in High-Risk Patients Receiving a Statin: Secondary Analysis of Patients With Low LDL Cholesterol Levels and in

- Those Already Receiving a Maximal-Potency Statin in a Randomized Clinical Trial. JAMA Cardiol. 1 de diciembre de 2017;2(12):1385-91.
38. Ascaso JF, Civeira F, Guijarro C, López Miranda J, Masana L, Mostaza JM, et al. Indications of PCSK9 inhibitors in clinical practice. Recommendations of the Spanish Sociey of Arteriosclerosis (SEA), 2019. Clin E Investig En Arterioscler Publicacion Of Soc Espanola Arterioscler. 2019;31(3):128-39.
 39. 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 (SEA) y la Fundación Hipercolesterolemia Familiar (FHF). Clínica E Investig En Arterioscler. 1 de marzo de 2015;27(2):80-96.
 40. Mozas P, Civeira F, Castillo, Sergio. Mutaciones del gen del receptor LDL asociadas a hipercolesterolemia familiar en la Comunidad Autónoma de Aragón. Clinica E Investigacion En Arteriosclerosis: Publicacion Oficial De La Sociedad Espanola De Arteriosclerosis. julio de 1999;11(4):180-8.
 41. Pérez-Calahorra S, Sánchez-Hernández RM, Plana N, Valdivielso P, Civeira F. Registro Nacional de Dislipemias de la Sociedad Española de Arteriosclerosis: situación actual. Clínica E Investig En Arterioscler. 1 de noviembre de 2017;29(6):248-53.