

# Implementación de un programa de cribado, bioquímico, clínico y genético, de la hipercolesterolemia familiar en 26 centros de España

Autores: Teresa Arrobas Velilla, Ángel Brea y Pedro Valdivielso.



## Antecedentes:

La HF está claramente infradiagnosticada e infratratada.



## Objetivo del estudio:

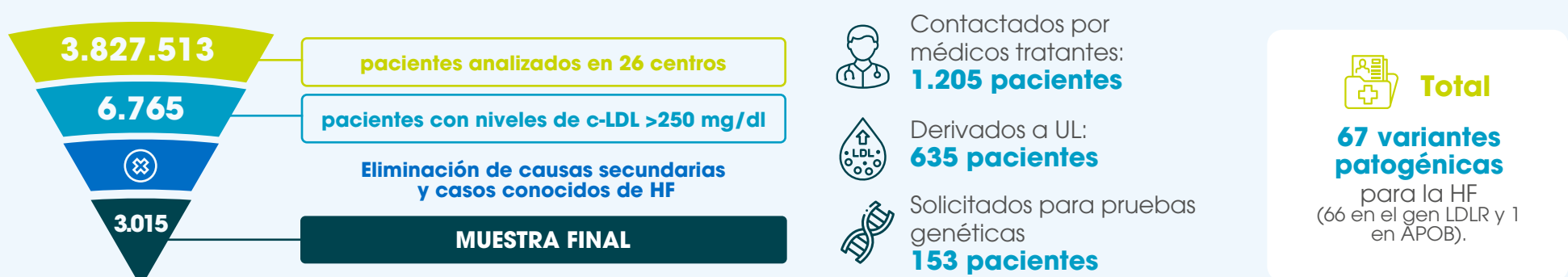
Evaluar los beneficios del cribado de la HF a través de un PROGRAMA NACIONAL CONJUNTO (LAC + UL).



## Métodos:

- Pruebas de LAC revisadas (entre 1-01-2017 y 31-12-2018)
- Selección: Pruebas con niveles de c-LDL >250 mg/dl = pacientes >18 años
- Descartadas causas secundarias
- Derivación del paciente a una UL:
  - para realizar la puntuación de la Dutch Lipid Clinic Network
  - para solicitar la prueba genética si la puntuación era ≥6 puntos.

## Resultados:



## Conclusión: Esta actividad debería formar parte de la rutina clínica

- Colaboración LAC y UL
- Identificación de un gran número de pacientes con diagnóstico fenotípico o genético de HF
- Reducción del riesgo vascular



## Financiación:

Por una beca de la Sociedad Española de Arteriosclerosis (2018) y por SANOFI.

## ESTUDIO ARIAN

Participantes = 55 LAC



### Año 2019: identificación retrospectiva de los pacientes

Edad: ≥18 años  
 c-LDL directo o calculado: > 250 mg/dl (>6,7 mmol/L)  
 Concentración de triglicéridos en sangre: <400 mg/dl  
 Periodo: entre 1-01-2017 y 31-12-2018.

Cada LAC contactó con el médico para recomendar la derivación del paciente sospechoso de HF a la UL del centro de salud.

En la UL, se evaluó (método DLCN), casos con puntuación ≥6 = realización de pruebas genéticas.

Cada centro disponía de financiación para 5 pruebas genéticas.

Las variantes con relevancia clínica se reportaron como patogénicas, probablemente patogénicas y variantes de significado desconocido (VSD).

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO



Los datos se muestran como n (%) o media ± SD. Para comparar entre grupos, se utilizó la prueba de la  $\chi^2$  para las variables cualitativas y la prueba de ANOVA para las variables continuas. Un valor p de <0,05 se consideró significativo. Los datos se analizaron con el programa SPSS 25.0 (IBM).

## ASPECTOS ÉTICOS



El estudio ARIAN tiene la aprobación del Comité Ético de los participantes y el protocolo se ajusta a las directrices éticas de la Declaración de Helsinki de 1975. Todos los pacientes dieron su consentimiento informado para la prueba genética y sus datos clínicos.

## RESULTADOS

De la muestra final: 3.015 pacientes, solo se pudo contactar con 1.205 pacientes. Entre los 6.765 pacientes identificados en los LAC con niveles de c-LDL >250 mg/dl, 480 ya tenían un diagnóstico clínico o genético previo de HF (Figura 1), lo que revela el INFRATRAMIENTO, aun sabiendo que en España los pacientes con HF se benefician de un copago muy bajo<sup>1</sup>, pagando sólo 4 euros por las estatinas y ezetimiba (independientemente del tipo y la dosis), y tienen derecho a un reembolso completo por los IPCSK9.

### Población de referencia 11.147.860



Figura 1: Diagrama de flujo del estudio, mostrando los pacientes y los análisis en cada paso

**Tabla 1:** Los pacientes más jóvenes en los que se encontró una variante patogénica presentaban puntuaciones de DLCN más altas y un c-LDL más alto que el resto de los participantes. La puntuación de riesgo poligénico fue significativamente mayor en los sujetos con pruebas genéticas negativas o no concluyentes en comparación con los que tenían una variante patogénica (p < 0,05, prueba ANOVA).

	Todos los 153 (100%)	Análisis genéticos			
		Negativo 67 (42%)	No concluyente 19 (13%)	Positivo 67 (45%)	
Edad (años)	52 ± 15	57 ± 9	53 ± 17	46 ± 17	<0,05
Sexo (hombres)	48 (31%)	21 (32%)	7 (29%)	22 (31%)	NS
c-LDL (mg/dl)	265 ± 96	256 ± 108	247 ± 91	280 ± 88	NS
PRS	1,97 ± 0,18	1,01 ± 0,19	0,97 ± 0,15	0,92 ± 0,20	<0,05
Puntuación DLCN					<0,05
Probable	97 (63%)	51 (48%)	15 (80%)	32 (33%)	
Certeza (>8)	56 (37%)	16 (25%)	4 (20%)	36 (66%)	

Los datos de muestran como media ± SD, o n (%). LDLc: LDL colesterol. PRS: Puntuación de riesgo poligénico. DLCN: Red clínica holandesa de lípidos

**Tabla 2:** Los estudios publicados sobre el cribado de HF utilizando datos centralizados de laboratorio y una comparación con el presente estudio. Pruebas genéticas positivas: entre el 46% y el 68% (en función de los criterios de inclusión). Solo 67 de 153 pacientes (46%) tenían una variante patogénica causante de la HF. Este porcentaje es ligeramente inferior al de otras series publicadas en España que oscilan entre el 53% y el 68%<sup>2-3</sup>

Autor	Ubicación y duración	Pacientes analizados	Punto de corte de c-LDL	DLCN	Prueba genética (positiva/solicitada)
Sicali et al (2018)	Catania (Italia) 48 meses	1.575	> 190 mg/dl & familiares de primer grado c-LDL > 160mg/dl	Posibles + probables 56	26/56 (46%)
Gutiérrez-Cortizo (2021)	Huelva (España) 36 meses	37.400	> 200 mg/dl	654 posibles 129 probables	81/152 (53%)
Sabatell Pérez et al. (2021)	Toledo (España) 48 meses	No comunicado	> 220 mg/dl	285 posibles 84 probables	57/84 (68%)
Arrobas-Velilla et al. (2021) (presente estudio)	Nacional (España) 24 meses	3.887.513	> 250 mg/dl	262 posibles 373 probables	69/153 (45%)

DLCN: Red clínica holandesa de lípidos

## El estudio ARIAN confirma que el cribado sistemático de los niveles de c-LDL en el LAC y la colaboración con la UL permite identificar a los pacientes con fenotipo de HF y su confirmación genética.

- Mejor grado de control de los lípidos
- Mejor prevención de las enfermedades cardiovasculares.

De los 6.765 pacientes con un c-LDL superior a 250 mg/dl, 3.270 se consideraron como hipercolesterolemia secundaria. La prevalencia de las causas secundarias aumenta con los niveles de c-LDL, alcanzando el 52% entre aquellos con un c-LDL > 300 mg/dl<sup>4</sup>.

### El diagnóstico precoz es una de las principales formas de reducir el impacto clínico de la enfermedad<sup>5</sup>

Aunque la hipercolesterolemia poligénica grave no presenta el mismo riesgo agudo de enfermedad cardiovascular que las formas monogénicas, el riesgo sigue siendo elevado<sup>6</sup> y algunos autores proponen el cribado de la familia en cascada utilizando el c-LDL como guía.<sup>7</sup>

## CONCLUSIONES



Hay mucho margen de mejora en lo que respecta al reconocimiento de la HF como una afección vascular de muy alto riesgo.

Hay evidencia de una cierta "resistencia" a derivar los casos a las UL, donde a veces se puede realizar un diagnóstico y tratamiento complejo de estos pacientes, ya que muchos requieren tratamientos combinados que incluyen iPCSK9, que es una clase de fármacos de prescripción dispensada en hospitales<sup>8-9</sup>.



La REVISIÓN SISTEMÁTICA de los casos con niveles de c-LDL extremadamente elevados, por parte de un LAC, la COMUNICACIÓN de estos casos a los MÉDICOS de atención primaria y la EVALUACIÓN de los casos por parte de las UL permite la identificación de muchos pacientes con un diagnóstico fenotípico y/o genético de HF. Esta actividad debería formar parte de la práctica clínica habitual.

HF = Hipercolesterolemia Familiar | LAC = Laboratorio de Análisis Clínico | UL = Unidad de Lípidos  
 LDLR = gen del receptor de LDL | APOB = apolipoproteína B | DLCN = Red clínica holandesa de lípidos

1-Boletín Oficial del Estado (2003). Real Decreto 1348/2003. Available at: <https://www.boe.es/eli/es/rd/2003/10/31/1348>. 2-Gutiérrez-Cortizo, E. N., Romero-Jiménez, M. J., Mansilla Rodríguez, M. E., Díaz Santos, M. A., Caballero Granada, F. J., Sánchez Ruiz-Granados, E., et al. (2021). Detection of familial hypercholesterolemia through centralized analytical data: HF HUELVA DETECTA program. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2021. 1. doi:10.1016/j.endinu.2020.09.011. 3-Sabatell Pérez, F., Sánchez-Prieto, J., Becerra-Muñoz, V. M., Alonso-Biases, J. H., Mata, P., and Rodríguez-Padial, L. (2021). Improving familial hypercholesterolemia index case detection: Sequential active screening from centralized analytical data. *J. Clin. Med.* 10, 749. doi:10.3390/jcm10040749. 4-Jasani, R., Ahmad, Z., Schneider, R., Tujardon, C., Bost, M., and Khora, A. (2022). Applying an LDL-C threshold-based approach to identify individuals with familial hypercholesterolemia. *J. Clin. Lipidol.* 2022. 1. doi:10.1016/j.jacl.2022.04.001. 5-Vallejo-Vaz, A. J., Stevens, C. A. T., Lyons, A. R. M., Dharmayat, K. I., Freiburger, T., Hovingh, G. K., et al. (2021). Global perspective of familial hypercholesterolemia: A cross-sectional study from the EAS familial hypercholesterolemia studies collaboration (FHSC). *Lancet* 398, 1713-1725. doi:10.1016/S0140-6736(21)01122-3. 6-Khera, A. V., and Hegele, R. A. (2020). What is familial hypercholesterolemia, and why does it matter? *Circulation* 141, 1763-1765. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046961. 7-Jaraola, E., Bea-Sanz, A. M., Marco-Benedi, V., and Lamiel-Moreno, I. (2020). Genetics of hypercholesterolemia: Comparison between familial hypercholesterolemia and hypercholesterolemia unrelated to LDL receptor. *Front. Genet.* 2020. 554931. doi:10.3389/fgene.2020.554931. 8-Ascaso, J. F., Civeira, F., Gujardo, C., López Miranda, J., Masana, L., Mostaza, J. M., et al. (2019). Indications of PCSK9 inhibitors in clinical practice. Recommendations of the Spanish Society of Arteriosclerosis (SEA), 2019. *Clin. Investig. Arterioscler.* 2019, 128-139. doi:10.1016/j.artsci.2019.04.002. 9-Visseren, F. L. J., Mach, F., Smulders, Y. M., Carballo, D., Koskina, K. C., Bäck, M., et al. (2021). 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur. Heart J.* 42, 3227-3337. doi:10.1093/eurheartj/ehab484



Escanee el QR para acceso directo a la publicación

