

# ESTIMACIÓN DE LA PREVALENCIA DE LA HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR Y DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS ASOCIADAS EN CATALUÑA

**Àlex Vila Belmonte**

Per citar o enllaçar aquest document:  
Para citar o enlazar este documento:  
Use this url to cite or link to this publication:  
<http://hdl.handle.net/10803/670206>



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.ca>

Aquesta obra està subjecta a una llicència Creative Commons Reconeixement-  
NoComercial-SenseObraDerivada

Esta obra está bajo una licencia Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-  
SinObraDerivada

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-  
NoDerivatives licence



**TESIS DOCTORAL**

**Estimación de la prevalencia de la  
Hipercolesterolemia Familiar y de las  
características clínicas asociadas en  
Cataluña.**

**Àlex Vila Belmonte**

**2019**





**TESIS DOCTORAL**

**Estimación de la prevalencia de la  
Hipercolesterolemia Familiar y de las  
características clínicas asociadas en Cataluña.**

Àlex Vila Belmonte

2019

**Programa de Doctorado en Biología Molecular,  
Biomedicina y Salud**

Dirigida por:

Dr. Alberto Zamora Cervantes

Dr. Rafel Ramos Blanes

Dra. Núria Plana Gil

Tutora:

Dra. Elisabeth Pinart Nadal

Memoria presentada para optar al título de doctor por la  
Universidad de Girona



## ÍNDICE GENERAL

<b>Certificados de la dirección de la tesis</b> .....	9
<b>Dedicatoria</b> .....	15
<b>Agradecimientos</b> .....	17
<b>Publicaciones derivadas de la tesis doctoral</b> .....	19
<b>Abreviaturas</b> .....	21
<b>Índice de tablas</b> .....	25
<b>Índice de figuras</b> .....	29
<b>Resumen</b> .....	31
<b>Resum</b> .....	35
<b>Summary</b> .....	39
<b>1. Introducción</b> .....	43
1.1. Introducción general.....	44
1.2. Definición de la hipercolesterolemia familiar.....	45
1.3. Epidemiología de la hipercolesterolemia familiar.....	45
1.4. Genética de la hipercolesterolemia familiar.....	49
1.5. Manifestaciones clínicas de la hipercolesterolemia familiar.....	51
1.6. Criterios diagnósticos de la hipercolesterolemia familiar.....	57
1.7. Detección de la hipercolesterolemia familiar.....	60
1.8. Riesgo cardiovascular en la hipercolesterolemia familiar.....	63
1.9. Tratamiento farmacológico de la hipercolesterolemia familiar.....	67
<b>2. Hipótesis y objetivos</b> .....	73
<b>3. Metodología</b> .....	77
3.1. Diseño del estudio.....	78

3.2. Fuente de datos.....	78
3.3. Criterios de inclusión.....	79
3.4. Criterios de exclusión.....	79
3.5. Variables y definiciones.....	79
3.5.1. Definición de caso.....	79
3.5.1.1. Definición del fenotipo de la hipercolesterolemia familiar heterocigota.....	80
3.5.1.2. Definición del fenotipo de la hipercolesterolemia familiar homocigota.....	80
<b>Análisis secundarios.....</b>	<b>80</b>
3.5.1.3. Definición del fenotipo de la hipercolesterolemia familiar en niños.....	80
3.5.1.4. Definición de los pacientes candidatos a recibir inhibidores de la Proproteína Convertasa Subtilisina/Kexina tipo 9 (iPCSK9).....	81
3.5.2. Criterios de imputación del valor del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) basal previo al tratamiento.....	83
3.5.3. Definición de tratamiento lipídico optimizado.....	84
3.5.4. Objetivos lipídicos de tratamiento.....	84
3.5.5. Datos clínicos y de laboratorio.....	85
3.5.6. Datos perdidos.....	85
3.6. Análisis estadístico.....	85
<b>4. Resultados.....</b>	<b>87</b>

4.1. Objetivo 1: estimar la prevalencia de población con fenotipo de hipercolesterolemia familiar en base a la evidencia de la práctica clínica real.....	88
4.2. Objetivo 2: describir la prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular asociados a la presencia de enfermedad coronaria prematura en población con fenotipo de hipercolesterolemia familiar.....	90
4.3. Objetivo 3: identificar las características clínicas asociadas al fenotipo de hipercolesterolemia familiar con enfermedad cardiovascular.....	93
4.4. Objetivo 4: describir el tratamiento hipolipemiante que se realiza en la población con fenotipo de hipercolesterolemia familiar.....	95
4.5. Objetivo 5: estimar el número y tipo de pacientes candidatos a recibir iPCSK9 en nuestro medio.....	96
<b>5. Discusión.....</b>	<b>109</b>
5.1. Prevalencia del fenotipo de la hipercolesterolemia familiar heterocigota.....	110
5.2. Prevalencia del fenotipo de la hipercolesterolemia familiar homocigota.....	112
5.3. Prevalencia del fenotipo de la hipercolesterolemia familiar en niños.....	113
5.4. Fenotipo de hipercolesterolemia familiar, factores de riesgo cardiovascular y enfermedad cardiovascular.....	114
5.5. Fenotipo de hipercolesterolemia familiar y tratamiento hipolipemiante.....	117
5.6. Pacientes candidatos a recibir iPCSK9.....	118
5.7. Implicaciones clínicas.....	126
5.8. Fortalezas y limitaciones del estudio.....	127
<b>6. Conclusiones.....</b>	<b>131</b>
<b>7. Bibliografía.....</b>	<b>135</b>
<b>8. Anexos.....</b>	<b>157</b>



<b>9. Autorización del Comité de Ética de Investigación Clínica (CEIC) IDIAP Jordi Gol.....</b>	<b>169</b>
<b>10. Autorización del Comité de Ética de Investigación Clínica (CEIC) Hospital Dr. Josep Trueta.....</b>	<b>173</b>
<b>11. Artículos derivados de la tesis doctoral.....</b>	<b>177</b>
11.1. Familial hypercholesterolemia in a European Mediterranean population— Prevalence and clinical data from 2,5 million primary care patients.....	178
11.2. Número de pacientes candidatos a recibir inhibidores de la PCSK9 según datos de 2,5 millones de participantes de la práctica clínica real.....	189



El **Dr. Alberto Zamora Cervantes**, profesor asociado de la Universitat de Girona y miembro de la Xarxa d'Unitats de Lípids i Arteriosclerosis de Catalunya (XULA),

DECLARO:

Que el trabajo titulado "**Estimación de la prevalencia de la Hipercolesterolemia Familiar y de las características clínicas asociadas en Cataluña**", que presenta Àlex Vila Belmonte para la obtención del título de doctor, se ha realizado bajo mi dirección.

Y para que así conste y tenga los efectos oportunos, firmo el presente documento.

Girona, 23 d'abril 2019





El **Dr. Rafel Ramos Blanes**, profesor agregado de la Universitat de Girona e investigador del Grup Investigació en Salut Cardiovascular de Girona (ISV-Girona) y del Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol (IDIAP Jordi Gol),

DECLARO:

Que el trabajo titulado "**Estimación de la prevalencia de la Hipercolesterolemia Familiar y de las características clínicas asociadas en Cataluña**", que presenta Àlex Vila Belmonte para la obtención del título de doctor, se ha realizado bajo mi dirección.

Y para que así conste y tenga los efectos oportunos, firmo el presente documento.

Girona, 23 d'abril de 2019





El **Dr. Núria Plana Gil**, profesora asociada de la Universidad Rovira i Virgili de Tarragona, investigadora colaboradora del Institut d'Investigació Sanitària Pere Virgili (IISPV) de la Universitat Rovira i Virgili de Tarragona y del Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM) de Reus y presidenta de la Xarxa d'Unitats de Lípids i Arteriosclerosis de Catalunya (XULA),

DECLARO:

Que el trabajo titulado "**Estimación de la prevalencia de la Hipercolesterolemia Familiar y de las características clínicas asociadas en Cataluña**", que presenta Àlex Vila Belmonte para la obtención del título de doctor, se ha realizado bajo mi dirección.

Y para que así conste y tenga los efectos oportunos, firmo el presente documento.

Girona, 23 d'abril de 2019



*A mi mujer, María. Mi amor, amiga y compañera de viaje.*

*A mis hijos, Martina, Carla, Maurici, Cristina, Gabriela y Álvaro. Lo más bonito de este mundo.*

*A mis padres, Quim y Joana. Me lo disteis todo.*

*A mis hermanos, Quim y Jordi. Sin vosotros no hubiera sido posible.*





## AGRADECIMIENTOS

La realización de esta tesis doctoral supone el logro de una meta personal y profesional que no hubiese conseguido alcanzar sin el apoyo y dedicación de muchas personas a las cuales quiero mostrar mi más profundo agradecimiento.

En primer lugar, deseo expresar mi admiración y gratitud a mis directores: el Dr. Alberto Zamora, el Dr. Rafael Ramos y la Dra. Núria Plana. Gracias por vuestra generosidad totalmente desproporcionada a lo largo de todo el proceso, por vuestro entusiasmo contagioso, por las facilidades que me habéis brindado y por vuestra inagotable capacidad de trabajo; especialmente a ti, Alberto, no sólo por la oportunidad que me brindaste ni por ser un ejemplo para mí, sino también por tu amistad.

Debo también transmitir mi agradecimiento a mi tutora la Dra. Elisabeth Pinart, a todos los miembros del Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol (IDIAP Jordi Gol) y de la Xarxa d'Unitats de Lípids i Arteriosclerosis de Catalunya (XULA) que han hecho posible que esta tesis se materialice; en especial al Dr. Lluís Masana, la Dra. María García, la Dra. Lia Alves y la Dra. Ruth Martí, así como al Dr. Marc Comas por su ayuda en el tratamiento de los datos estadísticos.

Hago extensiva mi gratitud a todas las personas, familia, amigos y compañeros del hospital que me han animado y ayudado, de una manera u otra, a culminar este proyecto. A mi cuñada Alcía por estar siempre cuando se la necesita. Sin duda, a los

amores de mi vida, mi mujer María y mis hijos: gracias por todas las horas robadas, por vuestra paciencia y apoyo, y por hacer que nuestro hogar sea luminoso y alegre.

El último lugar, aunque el más fundamental, lo ocupan mis padres y hermanos. Nunca podré agradecer ni compensar lo suficiente el enorme esfuerzo que realizasteis para que yo pudiese recibir la mejor educación. Gracias infinitas por vuestro amor y sacrificio.

## PUBLICACIONES DERIVADAS DE LA TESIS DOCTORAL

Zamora A, Masana L, Comas-Cufí M, Vila À, Plana N, García-Gil M, Alves-Cabratosa L, Marrugat J, Roman I, Ramos R. *Familial hypercholesterolemia in a European Mediterranean population—Prevalence and clinical data from 2,5 million primary care patients.* **J Clin Lipidol.** 2017;**11:1013–22.**

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacl.2017.05.012>

Zamora A, Masana L, Comas-Cufí M, Plana N, Vila À, García-Gil M, Alves-Cabratosa L, Elosua R, Marrugat J, Ramos R. *Número de pacientes candidatos a recibir inhibidores de la PCSK9 según datos de 2,5 millones de participantes de la práctica clínica real.* **Rev Española Cardiol.** 2017 Dec.

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2017.11.006>



## ABREVIATURAS

<b>ADN</b>	Ácido desoxirribonucleico
<b>APOB</b>	Apolipoproteína B
<b>APOE</b>	Apolipoproteína E
<b>Arg3500Gln</b>	Sustitución del aminoácido 3500 de glutamina por arginina
<b>AusDiab</b>	<i>Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle study</i>
<b>Baker IDI</b>	<i>Baker IDI Heart and Diabetes Institute</i>
<b>cHDL</b>	Colesterol de las lipoproteínas de alta densidad
<b>CI</b>	Cardiopatía isquémica
<b>CIBERDEM</b>	Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas
<b>CIE</b>	Clasificación Internacional de Enfermedades
<b>cLDL</b>	Colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad
<b>CT</b>	Colesterol total
<b>DLCN</b>	<i>Dutch Lipid Clinic Network</i>
<b>DM</b>	Diabetes mellitus
<b>DS</b>	Desviación estándar
<b>DYSIS</b>	<i>Dyslipidemia International Study</i>
<b>EAP</b>	Enfermedad arterial periférica
<b>EAS</b>	<i>European Atherosclerosis Society</i>
<b>EC</b>	Enfermedad coronaria
<b>ECV</b>	Enfermedad cardiovascular
<b>EE. UU</b>	Estados Unidos de América

<b>ESC</b>	<i>European Society of Cardiology</i>
<b>F-HF</b>	Fenotipo de hipercolesterolemia familiar
<b>F-HFHe</b>	Fenotipo de hipercolesterolemia familiar heterocigota
<b>F-HFHo</b>	Fenotipo de hipercolesterolemia familiar homocigota
<b>FRCV</b>	Factores de riesgo cardiovascular
<b>Grup ISV-Girona</b>	Grup Investigació en Salut Cardiovascular de Girona
<b>HBA1c</b>	Hemoglobina glucosilada
<b>HF</b>	Hipercolesterolemia familiar
<b>HFHe</b>	Hipercolesterolemia familiar heterocigota
<b>HFHo</b>	Hipercolesterolemia familiar homocigota
<b>IAS</b>	<i>International Atherosclerosis Society</i>
<b>IC</b>	Intervalo de confianza
<b>ICS</b>	Instituto Catalán de Salud
<b>IDIAP Jordi Gol</b>	Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol
<b>IISPV</b>	Institut d'Investigació Sanitària Pere Virgili
<b>IM</b>	Infarto de miocardio
<b>IMC</b>	Índice de masa corporal
<b>iPCSK9</b>	inhibidores de la Proproteína Convertasa Subtilisina/Kexina tipo 9
<b>LDLR</b>	Receptor LDL
<b>LLT</b>	<i>Lipid-lowering therapy</i> (tratamiento hipolipemiante)
<b>Lp(a)</b>	Lipoproteína(a)
<b>Mayo ECH</b>	<i>Mayo Employee and Community Health system</i>
<b>MEDPED</b>	<i>Make Early Diagnosis Prevent Early Death</i>
<b>MFHS</b>	<i>Montreal-FH-SCORE</i>
<b>NNT</b>	Número (de pacientes) que es necesario tratar

<b>MPR</b>	<i>Medication Possesion Ratio</i>
<b>NHANES</b>	<i>National Health and Education National Surveys</i>
<b>NICE</b>	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
<b>NLA</b>	<i>National Lipid Association</i>
<b>OMS</b>	Organización Mundial de la Salud
<b>OR</b>	Odds ratio
<b>PAD</b>	Presión arterial diastólica
<b>PAS</b>	Presión arterial sistólica
<b>PCSK9</b>	Proteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9
<b>RCEI</b>	Razón de coste-efectividad incremental
<b>RCV</b>	Riesgo cardiovascular
<b>SAFEHEART</b>	<i>Spanish Familial Hypercholesterolemia Cohort Study</i>
<b>SCORE</b>	<i>Systemic Coronary Risk Estimation</i>
<b>SEA</b>	Sociedad Española de Arteriosclerosis
<b>SEC</b>	Sociedad Española de Cardiología
<b>SIDIAP</b>	Sistema de Información para el Desarrollo de la Investigación en Atención Primaria de Catalunya
<b>SNS</b>	Sistema Nacional de Salud
<b>STAP1</b>	<i>Signal transducing adaptor family member 1</i>
<b>TG</b>	Triglicéridos
<b>XULA</b>	Xarxa d'Unitats de Lípids i Arteriosclerosis de Catalunya





## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Principales estudios observacionales que estiman la prevalencia de la hipercolesterolemia familiar.....	47
<b>Tabla 2.</b> Criterios diagnósticos de la <i>Dutch Lipid Clinic Network</i> (DLCN) para la hipercolesterolemia familiar.....	59
<b>Tabla 3.</b> Puntos de corte de cLDL para la detección de hipercolesterolemia familiar con mayor sensibilidad y especificidad en España.....	60
<b>Tabla 4.</b> Criterios Sistema Nacional de Salud (SNS), Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA), Sociedad Española de Cardiología (SEC), <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> (NICE) y <i>European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society</i> (ESC/EAS) para uso de iPCSK9 en hipercolesterolemia familiar.....	72
<b>Tabla 5.</b> Criterios SNS, SEA, SEC, NICE y ESC/EAS para uso de iPCSK9.....	82
<b>Tabla 6.</b> Comparación de las características basales de la población con fenotipo de hipercolesterolemia familiar y población general.....	90

<b>Tabla 7.</b> Proporción de enfermedades cardiovasculares por sexo en individuos con fenotipo de hipercolesterolemia familiar y población general.....	93
<b>Tabla 8.</b> Comparación de las características basales de la población con fenotipo de hipercolesterolemia familiar, con y sin enfermedad cardiovascular.....	94
<b>Tabla 9.</b> Odds ratio de la asociación de enfermedad coronaria en la población con fenotipo de hipercolesterolemia familiar (análisis multivariante).....	94
<b>Tabla 10.</b> Distribución por edad del valor medio de cLDL y uso del tratamiento hipolipemiente en pacientes con fenotipo de hipercolesterolemia familiar.....	95
<b>Tabla 11.</b> Tiempo entre el inicio del tratamiento hipolipemiente y la determinación del cLDL, valores de cLDL antes y durante el tratamiento, potencia hipolipemiente media utilizada, porcentaje de terapia combinada (estatina + ezetimiba) y adherencia media en toda la población y en cada subgrupo.....	100
<b>Tabla 12.</b> Número y porcentaje de pacientes candidatos a iPCSK9 en la población del estudio en condiciones de práctica clínica real con y sin tratamiento hipolipemiente optimizado en función de los diferentes criterios.....	101
<b>Tabla 13.</b> Número y porcentaje de pacientes candidatos a iPCSK9 en la población del estudio en los diferentes subgrupos con tratamiento hipolipemiente optimizado en función de los diferentes criterios.....	102

**Tabla 14.** Porcentaje total de pacientes candidatos a iPCSK9 en la población española en escenario real, en escenario con tratamiento optimizado, y número de pacientes que se evitan tratar con iPCSK9 tras optimizar tratamiento.....104



## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Posición correcta para la inspección de los tendones de Aquiles.....	52
<b>Figura 2.</b> Xantomas en los tendones extensores de articulaciones metacarpofalángicas.....	52
<b>Figura 3.</b> Corte longitudinal mediante ecografía con engrosamiento del tendón de Aquiles.....	54
<b>Figura 4.</b> Arco corneal completo en varón menor de 45 años con hipercolesterolemia familiar heterocigota.....	55
<b>Figura 5.</b> Diagrama resumen de la selección de participantes para el estudio: estimar la prevalencia de población con fenotipo de hipercolesterolemia familiar en base a la evidencia de la práctica clínica real.....	88
<b>Figura 6.</b> Prevalencia del fenotipo de hipercolesterolemia familiar según edad y sexo.....	89
<b>Figura 7.</b> Valores medios de cLDL por edad en la población con fenotipo de hipercolesterolemia familiar, con y sin tratamiento hipolipemiante.....	91

<b>Figura 8.</b> Comparación de la prevalencia de enfermedad coronaria (EC) en la población con fenotipo de hipercolesterolemia familiar (F-HF) frente a la población general y la odds ratio de EC en la población con F-HF respecto a la población general, por edad y sexo.....	92
<b>Figura 9.</b> Diagrama resumen de la selección de participantes para el análisis secundario del estudio: estimar el número y tipo de pacientes candidatos a recibir iPCSK9 en nuestro medio.....	97
<b>Figura 10.</b> Distribución de la población en función de los valores de cLDL en condiciones de práctica clínica real.....	106
<b>Figura 11.</b> Distribución de la población en función de los valores de cLDL en los pacientes que reciben tratamiento optimizado.....	106
<b>Figura 12.</b> Distribución de la población en función de los valores de cLDL según sexo en condiciones de práctica clínica real.....	108

## RESUMEN

**Introducción:** La hipercolesterolemia familiar (HF) es la causa hereditaria más frecuente de enfermedad coronaria prematura, está infradiagnosticada e insuficientemente tratada.

**Objetivos:** Los objetivos de este estudio fueron estimar la prevalencia de sujetos con fenotipo de HF (F-HF) en una población Mediterránea, describir sus características clínicas, describir el tratamiento hipolipemiante (*Lipid-lowering therapy*, LLT) que realizaban y estimar el número y tipo de pacientes candidatos a recibir inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (iPCSK9) según los diferentes criterios de indicación de las Sociedades Científicas y el Sistema Nacional de Salud (SNS).

**Métodos:** Los datos provienen del Sistema de Información para el Desarrollo de la Investigación en Atención Primaria de Catalunya (SIDIAP). Se incluyeron a pacientes de edad  $\geq 8$  años con al menos una determinación de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) entre 2006 y 2014 ( $n = 2.554.644$ ). Definimos el fenotipo de HF heterocigota (F-HFHe) y el fenotipo de HF homocigota (F-HFHo) en base a los niveles en plasma de cLDL no tratado. El cLDL fue considerado como no tratado si no había registro de retirada de la oficina de farmacia de LLT durante al menos 6 meses antes del análisis con cLDL. En los pacientes que estaban tomando LLT y no se disponía un valor de cLDL previo al tratamiento, para calcular el valor basal previo al inicio del tratamiento se utilizó un algoritmo con 10 posibles imputaciones según la metodología descrita por Jorgensen NW et al. (1). Se definió la presencia de enfermedad



cardiovascular y la de factores de riesgo cardiovascular mediante los registros médicos codificados de atención primaria y de la información de alta hospitalaria.

Los criterios de indicación de tratamiento con iPCSK9 analizados fueron: Sistema Nacional de Salud (SNS), Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA), Sociedad Española de Cardiología (SEC), *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) y Sociedad Europea de Cardiología/Sociedad Europea de Arteriosclerosis *Task Force* (ESC/EAS). Se definió como LLT optimizado el que tenía una potencia teórica de reducción del cLDL  $\geq 50\%$  y un cumplimiento determinado por *Medication Possesion Ratio* (MPR)  $> 80\%$ .

**Resultados:** La prevalencia estandarizada por edad y sexo del F-HFHe y el F-HFHo fue de 1:192 individuos y 1:425.774 individuos, respectivamente. En el grupo de edad entre 8 y 18 años, 0,46% (intervalo de confianza del 95%: 0,41-0,52) tenía F-HF; la prevalencia general fue del 0,58% (intervalo de confianza del 95%: 0,58-0,60). Entre los pacientes con F-HF de  $\geq 18$  años, la prevalencia de enfermedad cardiovascular fue 3,5 veces mayor que la en la población general, y la prevalencia de enfermedad coronaria entre los 35 y 59 años fue 4,5 veces mayor que en aquellos sin F-HF. En los pacientes con F-HF la prevalencia de enfermedad cardiovascular fue del 24,6% en los hombres y del 11,6% en las mujeres, la de enfermedad coronaria del 17,6% en los hombres y del 7% en las mujeres y la de enfermedad arterial periférica del 6,6% en los hombres y del 2,5% en las mujeres. El 13,5% de los pacientes con F-HF carecían de LLT, y solo el 31,6% de los hombres y el 22,7% de las mujeres recibían LLT de alta o muy alta intensidad.

En la población española de  $\geq 18$  años el número de posibles candidatos a recibir iPCSK9 en un escenario de LLT óptimo osciló entre el 0,1 y el 1,7% según los diferentes criterios. El subgrupo con mayor porcentaje de potenciales candidatos sería el de los pacientes con HF, y el número absoluto vendría de los pacientes en prevención secundaria.

**Conclusiones:** La prevalencia observada fue de 1:192 y 1:425.774 individuos para el fenotipo de HF heterocigota y homocigota, respectivamente. La prevalencia del F-HF fue más alta de la esperada, pero infradiagnosticada y tratada de forma subóptima, especialmente en las mujeres. Además, se objetivó un retraso en el inicio del LLT, muchas veces tras el evento cardiovascular. El número de posibles candidatos a recibir iPCSK9 en condiciones de práctica clínica fue variable, entre el 0,1% y un 1,7% de la población  $\geq 18$  años, según las recomendaciones de las diferentes sociedades científicas que se utilizaron. La optimización de la potencia hipolipemiante y de la adherencia al LLT antes a la indicación de iPCSK9 reduciría de manera importante el número de candidatos.



## RESUM

**Introducció:** La hipercolesterolèmia familiar (HF) és la causa hereditària més freqüent de malaltia coronària prematura, està infradiagnosticada i insuficientment tractada.

**Objectius:** Els objectius d'aquest estudi van ser estimar la prevalença de subjectes amb fenotip de HF (F-HF) a una població Mediterrània, descriure les seves característiques clíniques, descriure el tractament hipolipemiant (*Lipid-lowering therapy, LLT*) que realitzaven i estimar el nombre i tipus de pacients candidats a rebre inhibidors de la propteïna convertasa subtilisina/kexina tipus 9 (iPCSK9) segons els diferents criteris d'indicació de les societats científiques i el Sistema Nacional de Salut (SNS).

**Mètodes:** Les dades provenen del Sistema d'Informació pel Desenvolupament de la Investigació en Atenció Primària de Catalunya (SIDIAP). Es van incloure a pacients d'edat  $\geq 8$  anys amb almenys una determinació de colesterol unit a lipoproteïnes de baixa densitat (cLDL) entre 2006 i 2014 ( $n = 2.554.644$ ). Definim el fenotip de la HF heterozigota (F-HFHe) i el fenotip de la HF homozigòtica (F-HFHo) en base als nivells en plasma de cLDL no tractat. El cLDL va ser considerat com no tractat si no hi havia registre de retirada de l'oficina de farmàcia de LLT durant almenys els 6 mesos anteriors de l'anàlisi de cLDL. En els pacients que estaven prenent LLT i no es disposava un valor de cLDL previ al tractament, per calcular el valor basal previ a l'inici del tractament es va utilitzar un algoritme amb 10 possibles imputacions segons la metodologia descrita per Jorgensen NW et al. (1). Es va definir la presència de malaltia

cardiovascular i la de factors de risc cardiovascular mitjançant els registres mèdics codificats d'atenció primària i de la informació d'alta hospitalària.

Els criteris d'indicació de tractament amb iPCSK9 analitzats van ser: Sistema Nacional de Salud (SNS), Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA), Sociedad Española de Cardiología (SEC), *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) i Sociedad Europea de Cardiología/Sociedad Europea de Arteriosclerosis *Task Force* (ESC/EAS). Es va definir com a LLT optimitzat el que tenia una potència teòrica de reducció del cLDL  $\geq 50\%$  i un compliment determinat per *Medication Possession Ratio* (MPR)  $> 80\%$ .

**Resultats:** La prevalença estandaritzada per edat i sexe del F-HFHe i el F-HFHo va ser de 1:192 individus i 1:425.774 individus, respectivament. En el grup d'edat entre 8 i 18 anys, 0,46% (interval de confiança del 95%: 0,41-0,52) tenia F-HF; la prevalença general va ser del 0,58% (interval de confiança del 95%: 0,58-0,60). Entre els pacients amb F-HF de  $\geq 18$  anys, la prevalença de malaltia cardiovascular va ser 3,5 vegades més gran que la de la població general, i la prevalença de malaltia coronària entre els 35 i 59 anys va ser 4,5 vegades més gran que en aquells sense F-HF. En els pacients amb F-HF la prevalença de malaltia cardiovascular va ser del 24,6% en els homes i del 11,6% en les dones, la de malaltia coronària del 17,6% en els homes i del 7% en les dones i la de malaltia arterial perifèrica del 6,6% en els homes i del 2,5% en les dones. El 13,5% dels pacients amb F-HF no tenien LLT, i només el 31,6% dels homes i el 22,7% de les dones rebien LLT d'alta o molt alta intensitat.

Entre la població espanyola de  $\geq 18$  anys el nombre de possibles candidats a rebre iPCSK9 en un escenari de LLT òptim va oscil·lar entre el 0,1 i el 1,7% segons els diferents criteris. El subgrup amb major percentatge de potencials candidats seria el dels pacients amb HF, i el nombre absolut vindria dels pacients en prevenció secundària.

**Conclusions:** La prevalença observada va ser de 1:192 i 1:425.774 individus pel fenotip de la HF heterozigota i homozigòtica, respectivament. La prevalença del F-HF va ser més alta de l'esperada, però infradiagnosticada i tractada de forma subòptima, especialment en les dones. A més, es va objectivar un retard en l'inici del LLT, moltes vegades després de l'esdeveniment cardiovascular. El nombre de possibles candidats a rebre iPCSK9 en condicions de pràctica clínica va ser variable, entre el 0,1% i un 1,7% de la població  $\geq 18$  anys, segons les recomanacions de les diferents societats científiques que es varen utilitzar. L'optimització de la potència hipolipemiant i de l'adherència al LLT abans a la indicació de iPCSK9 reduiria de manera important el nombre de candidats.



## SUMMARY

**Introduction:** Familial hypercholesterolemia (FH) is the most frequent hereditary cause of premature coronary heart disease, is underdiagnosed and insufficiently treated.

**Objectives:** The objectives of this study were to estimate the prevalence of subjects with FH phenotype (FH-P) in a Mediterranean population, to describe its clinical characteristics, to describe the lipid-lowering therapy (LLT) that was performed and to estimate the number and type of patients eligible for treatment with proprotein convertase subtilisin–kexin type 9 inhibitors (iPCSK9) according to the different criteria of indication of the scientific societies and the National Health System (SNS).

**Methods:** Data was obtained from the Catalan primary care system's clinical records database (SIDIAP). Patients aged  $\geq 8$  years with at least one low-density lipoprotein cholesterol (cLDL) measurement recorded between 2006 and 2014 ( $n = 2,554,644$ ) were included. Heterozygous FH phenotype (HeFH-P) and homozygous FH phenotype (HoFH-P) were defined by untreated cLDL plasma concentrations. cLDL was considered to be untreated if there was no record of LLT purchases during at least 6 months before the cLDL test. In patients who were taking LLT and did not have a cLDL value prior to treatment, an algorithm with 10 possible imputations according to the methodology described by Jorgensen NW et al. (1) was used to calculate the baseline value prior to the start of treatment. The presence of cardiovascular disease and cardiovascular risk



factors were defined by coded medical records from primary care and hospital discharge databases.

The treatment indication criteria with iPCSK9 analyzed were: National Health System (SNS), Spanish Society of Arteriosclerosis (SEA), Spanish Society of Cardiology (SEC), National Institute for Health and Care Excellence (NICE) and European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society Task Force (ESC/EAS). LLT was defined as optimized with had a theoretical power of cLDL reduction  $\geq 50\%$  and adherence determined by Medication Possession Ratio (MPR)  $> 80\%$ .

**Results:** The age- and sex- standardized prevalence of HeFH-P and HoFH-P were 1:192 individuals and 1:425,774 individuals, respectively. In the group aged 8 to 18 years, 0.46% (95% confidence interval: 0.41-0.52) had FH-P; overall prevalence was 0.58% (95% confidence interval: 0.58-0.60). Among patients with FH-P aged  $\geq 18$  years, cardiovascular disease prevalence was 3.5 times higher than in the general population, and coronary heart disease prevalence in those aged 35 to 59 years was 4.5 times higher than in those without FH-P. In patients with FH-P, the prevalence of cardiovascular disease was 24.6% in men and 11.6% in women, coronary heart disease was 17.6% in men and 7% in women and peripheral arterial disease of 6.6% in men and 2.5% in women. LLT was lacking in 13.5% of patients with FH-P, and only 31.6% of men and 22.7% of women were receiving high or very high-intensity LLT.

Among the Spanish population aged  $\geq 18$  years, the number of possible candidates to receive iPCSK9 in an optimal LLT scenario ranged from 0.1 to 1.7% according to the different criteria. The subgroup with the highest proportion of

potential candidates consisted of patients with HF, and the subgroup with the highest absolute number consisted of patients in secondary prevention.

**Conclusions:** The observed prevalence was 1:192 and 1:425,774 individuals for heterozygous and homozygous HF phenotype, respectively. The prevalence of FH-P was higher than expected, but was underdiagnosed and suboptimally treated, especially in women. In addition, there was a delay in the onset of LLT, many times after the cardiovascular event. The number of possible candidates to receive iPCSK9 in conditions of real-world clinical practice was variable, between 0.1% and 1.7% of the population  $\geq 18$  years, according to the recommendations of the different scientific societies that were used. The optimization of lipid-lowering potency and adherence to LLT before the indication of iPCSK9 would significantly reduce the number of candidates.



## **1. INTRODUCCIÓN**

## HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR

### 1.1. Introducción general

La hipercolesterolemia familiar (HF) es la enfermedad genética de herencia autosómica codominante más frecuente del metabolismo de las lipoproteínas, caracterizada por concentraciones plasmáticas muy elevadas de colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad (cLDL) desde el nacimiento comportando, entre otras características clínicas, un riesgo muy alto de enfermedad cardiovascular (ECV) aterosclerótica prematura (2)(3)(4)(5). La prevalencia de la HF heterocigota (HFHe) y de la HF homocigota (HFHo) se ha venido estimando en torno 1:500 y 1:1.000.00 respectivamente. No obstante, estudios recientes de población no están de acuerdo con estas tasas de prevalencia y sugieren que la prevalencia de HF puede ser tan alta como 1:200-250 (6)(7)(8)(9)(10)(11) en heterocigotos y entre 1:160.000 a 1:800.000 en homocigotos (12)(13)(14)(15). La prevalencia y el elevado riesgo de desarrollar ECV prematura hacen de la HF un problema de salud pública. A pesar del elevado riesgo cardiovascular (RCV), la mayoría de los pacientes están sin diagnosticar ni tratar (4). El diagnóstico temprano y el tratamiento hipolipemiente (LLT) crónico han demostrado reducir significativamente el RCV y mejorar la calidad de vida en las personas con HF (16).

## 1.2. Definición de la hipercolesterolemia familiar

La HF es un trastorno genético autosómico codominante del metabolismo de las lipoproteínas que se manifiesta desde el nacimiento y se caracteriza por concentraciones plasmáticas muy altas de colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad (cLDL), xantomas tendinosos y un riesgo muy alto de enfermedad coronaria (EC) prematura (2)(3)(4). La penetrancia de la HF es próxima al 100%, lo que significa que la mitad de la descendencia de una persona afectada tendrá el cLDL elevado desde el nacimiento, sin diferencias entre sexos (3). Sin embargo, es una enfermedad tratable con hábitos dietéticos en los niños (primariamente) y con fármacos hipolipemiantes tanto en población pediátrica como en población adulta con el objetivo de prevenir la aparición de ECV aterosclerótica prematura.

## 1.3. Epidemiología de la hipercolesterolemia familiar

Clásicamente, se ha venido estimando una prevalencia de HF en la población general en torno a 1:500 y 1:1.000.000 para heterocigotos (HFHe) y homocigotos (HFHo), respectivamente. En algunas poblaciones con cierto aislamiento genético y elevada consanguinidad, como los canadienses franceses, libaneses cristianos, sudafricanos Afrikaner, o judíos Ashkenazi, la prevalencia de HF puede llegar a 1:100 personas (12). No obstante, estudios recientes realizados en población general sugieren que la prevalencia de la HF sería mayor, estimándose en torno 1:200-250 tanto en población danesa (6)(7), australiana (8), china (9), americana (10)(11). En la **tabla 1** se muestran

los principales estudios observacionales que estiman la prevalencia de la HF. Un metaanálisis que incluyó 19 estudios de cohortes (estudios publicados en inglés entre enero de 1990 y enero de 2017 que determinaron la prevalencia de HF usando criterios clínicos o genéticos) indica una prevalencia de HF de 0,40% (1:250)(17). En consecuencia, la HF podría afectar a 4,5 millones de personas en Europa y unos 35 millones en todo el mundo, de los cuales 20-25% serían niños y adolescentes (18). Publicaciones recientes también han mostrado que la prevalencia de HFHo puede ser mayor, con prevalencias estimadas de 1:160.000 en Dinamarca (12), 1:300.000 en los Países Bajos (13), 1:800.000 en Alemania (14) y 1:450.000 en España (15).

Sin embargo, parece que la prevalencia de esta enfermedad está claramente infraestimada ya que en la mayoría de países menos del 1% de los individuos están registrados (12)(19) lo que comportaría que a nivel mundial menos del 15% de los individuos afectados estarían diagnosticados. El infraregistro afecta especialmente a los niños y los jóvenes (19). La consecuencia primera del infraregistro y en particular del infradiagnóstico es la falta de tratamiento para poder prevenir de manera efectiva la EC

**Tabla 1. Principales estudios observacionales que estiman la prevalencia de la hipercolesterolemia familiar.**

<b>Autor del estudio; año de publicación</b>	<b>País</b>	<b>Fuente de datos</b>	<b>Período de reclutamiento</b>	<b>Criterios diagnósticos</b>	<b>Prevalencia HF estimada</b>
Benn M et al; 2012(6), 2014(7)	Dinamarca	Copenhagen General Population Study	2003+	DLCN	0,45% (1:223)
Catapano AL et al; 2016(20)	Estudio multinacional	DYSIS	2008-2013	DLCN	1,10% (1:91)
de Ferranti SD et al; 2016(10)	EE. UU	NHANES	1999-2012	DLCN	0,40% (1:250)
Guglielmi V et al; 2016(21)	Italia	Base de datos longitudinal de pacientes atendidos en atención primaria	No reportada (pacientes vivos y registrados en la base de datos al menos un año antes del 31 de Diciembre de 2014)	DLCN	0,18% (1:550)
Safarova MS et al; 2016(11)	EE. UU	Mayo ECH system	1993-2014	DLCN	0,32% (1:310)
Shi Z et al; 2014(9)	China	Jiangsu Nutrition Study	2007	DLCN	0,28% (1:357)
				cLDL	0,47% (1:213)
Watts GF et al; 2015(8)	Australia	AusDiab study	1999-2000	DLCN	0,28% (1:353)
		Baker IDI	2005-2012		0,44% (1:229)

AusDiab: *Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle study*; Baker IDI: *Baker IDI Heart and Diabetes Institute*; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; DLCN: *Dutch Lipid Clinic Network*; DYSIS: *Dyslipidemia International Study*; EE. UU: Estados Unidos de América; HF: hipercolesterolemia familiar; Mayo ECH: *Mayo Employee and Community Health system*; NHANES: *National Health and Education National Surveys*.



En España para una prevalencia teórica de 1:300-1:500 de HF se estima que unos 100.000 individuos padecerían la enfermedad (4) y sólo un 6% estarían diagnosticados (12). Pero datos indirectos en base a valores de colesterol total (CT) obtenidos en estudios de población general, apuntarían a una prevalencia de HF en España, en torno al 1:250, lo que equivaldría a unos 180.000 pacientes con HF en nuestro medio (22). En Cataluña, manteniendo la proporción, se calcula que existirían aproximadamente unos 30.000 individuos con HF. Sin embargo, en el Registro de HF del Departament de Salut de Catalunya sólo existen registrados unos 4.595 pacientes, según datos a 31 de diciembre de 2018 facilitados por la Xarxa de Unitats de Lípids i Arteriosclerosi de Catalunya (XULA) (Datos no publicados).

El estudio EUROASPIRE IV (23), realizado en más 7.000 pacientes europeos con EC, ha señalado una prevalencia de HF en esta población del 8,3%, con una diferencia entre sexos siendo del 7,5% en varones y del 11,1% en mujeres. La prevalencia de HF fue inversamente proporcional a la edad, con una prevalencia de 1:5 en pacientes con EC antes de los 50 años sin diferencia de sexos, pasando a ser 1:10 en mujeres mayores de 70 años. Se ha observado diferencias entre los diferentes países, con la tasa más baja de HF en los pacientes coronarios de origen finlandés y la mayor en pacientes Bosnia-Herzegovina (23).

Por tanto, estos datos sugieren que siendo la HF el trastorno genético más frecuente del metabolismo de lipoproteínas está claramente infradiagnosticada y infraregistrada en la mayoría de países.

## 1.4. Genética de la hipercolesterolemia familiar

La causa de la HF fue descrita por Goldstein y Brown, quienes encontraron que la enfermedad era consecuencia de un defecto en la captación celular de las LDL y detallaron las primeras mutaciones en el gen encargado de la síntesis del receptor LDL (*LDLR*) (24). La HF se produce principalmente por mutaciones en el gen que codifica la síntesis del *LDLR*, y menos frecuentemente por mutaciones en el gen de la apolipoproteína B (*APOB*) y en el gen de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (*PCSK9*) (2)(25).

Han sido registradas > 2.000 mutaciones asociadas a la HF, de las cuales unas 1.000 pueden ser consideradas patológicas o probablemente patológicas (26)(27).

Se han descrito > 1.700 mutaciones en el gen del *LDLR*, en el cromosoma 19, de las cuales probablemente un 79% expresen una hipercolesterolemia fenotípica (28). Las mutaciones del gen del *LDLR* se clasifican, según el tipo de repercusión funcional que provocan, en cinco diferentes categorías (25). Las mutaciones *clase 1* se conocen como «alelos nulos», son mutaciones que afectan a la síntesis del receptor de LDL. Las mutaciones *clase 2* afectan el transporte del receptor de LDL a la superficie celular. Las mutaciones *clase 3* son alelos defectuosos en las que el receptor LDL se sintetiza y se transporta a la superficie celular, pero no es capaz de unirse a las partículas de LDL. Las mutaciones *clase 4* afectan a la internalización del complejo LDL – receptor LDL. Por último, las mutaciones *clase 5* afectan el reciclaje intracelular del receptor de LDL. En algunos estudios (29) se ha demostrado que pacientes con mutaciones tipo alelo nulo muestran un fenotipo clínico más grave, lo que podría explicarse por la pequeña

actividad residual que puede mantener, en algunos casos, la proteína afectada por otros tipos de mutaciones. Por tanto, existe una graduación en la expresión fenotípica de la HF en función del genotipo.

Algunos pacientes presentan mutaciones en el gen que codifica la *APOB* siendo responsables de la HF. Una sola mutación, la sustitución del aminoácido 3500 de glutamina por arginina (Arg3500Gln), es la principal mutación en la *APOB* responsable de HF (30). Este defecto se conoce como ApoB-100 defectuosa. La unión deteriorada de las partículas de LDL al receptor LDL provoca concentraciones más altas de cLDL circulantes.

Se han detectado > 20 mutaciones diferentes en el gen que codifica *PCSK9* (31). En contraste con los genes mutados en *LDLR* y *APOB*, las mutaciones de *PCSK9* que causan HF se caracterizan por presentar una ganancia (en lugar de pérdida) de su función. Es decir, son mutaciones que producen disminución en el número de receptores de LDL en la superficie celular por aumento de su catabolismo, en un proceso mediado por *PCSK9* (32).

Recientemente se han descrito casos aislados de mutaciones en el gen *STAP 1* (*signal transducing adaptor family member 1*) (33) y en gen de la apolipoproteína E (*APOE*) (34) en pacientes con HF negativos para mutaciones en los otros tres genes mencionados previamente.

La frecuencia de mutaciones en *LDLR*, *APOB* y *PCSK9* causantes de HF se encuentran en > 90%, 5-10% y < 1%, respectivamente, de los casos de HF (26). Además,

en torno al 20-40% de los sujetos con características clínicas de HF no presentan mutaciones en estos 3 genes, por lo que otros *loci* tienen que estar implicados en la HF o bien pueden representar formas poligénicas (3).

### **1.5. Manifestaciones clínicas de la hipercolesterolemia familiar**

La HF se caracteriza por la elevación en la concentración plasmática de colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad (cLDL), con niveles de triglicéridos normales o solamente discretamente elevados. La concentración de colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (cHDL) es normal o baja. En los pacientes con HFHe suelen encontrarse niveles de cLDL que doblan a la media de la población adulta desde el nacimiento. Los heterocigotos suelen tener entre 250-350 mg/dl en la edad adulta y los homocigotos por encima de 600 mg/dl desde el nacimiento (3). Aunque existe una gran heterogeneidad fenotípica. En pacientes HF genéticamente definidos el 55% de los pacientes presentan niveles de cLDL < 190 mg/dl y un 27% < 130 mg/dl (35).

Este aumento de las partículas LDL en la HF conduce a menudo a la acumulación de colesterol en algunos tendones provocando los xantomas. En la HF se localizan de forma más característica en el tendón del hueso calcáneo o tendón de Aquiles (**Figura 1**). También se pueden encontrar en el tendón extensor del codo y en los extensores metacarpianos en las falanges de las manos (**Figura 2**).



**Figura 1. Posición correcta para la inspección de los tendones de Aquiles. La imagen muestra un claro engrosamiento de ambos tendones. (Por cortesía de la Dra. N. Plana).**



**Figura 2. Xantomas en los tendones extensores de articulaciones metacarpofalángicas. (Por cortesía de la Dra. N. Plana).**

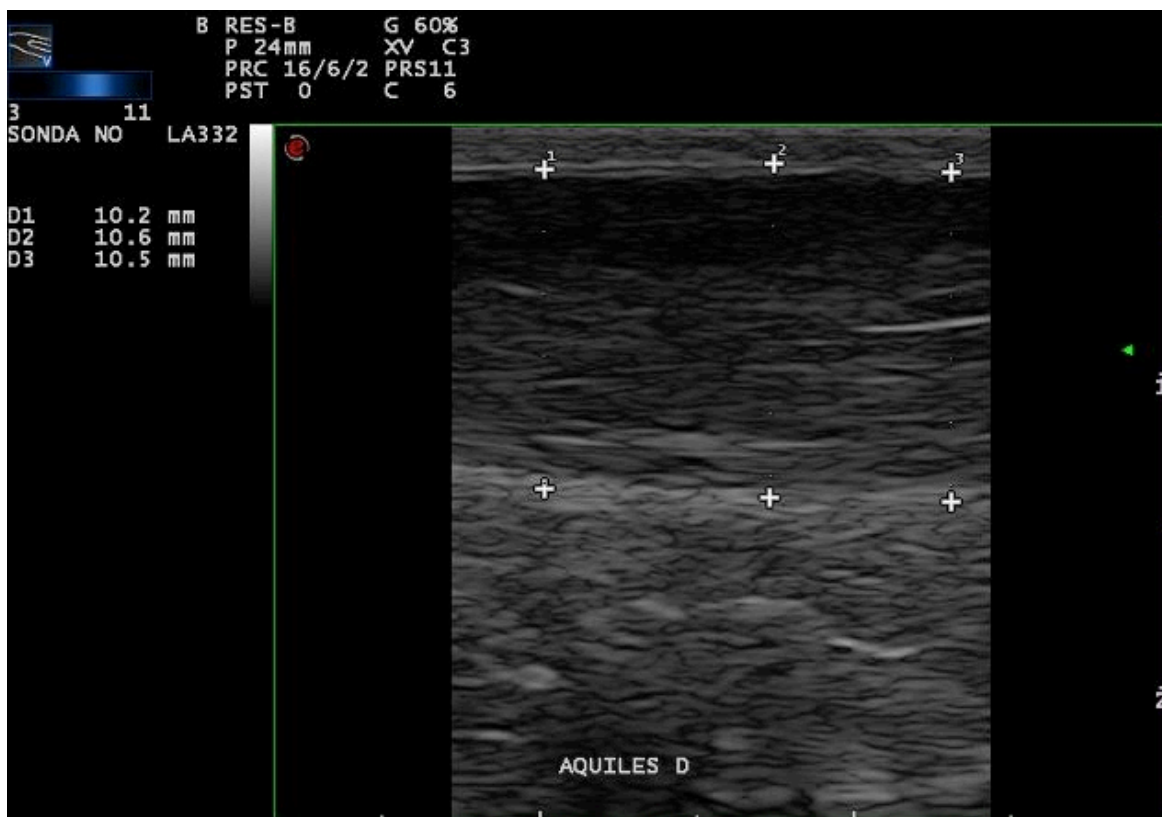
El mecanismo de producción de los xantomas tendinosos no se conoce y aunque las mutaciones con alelos nulos se asocian con mayores concentraciones de cLDL, el tipo de mutación no explica la presencia de xantomas tendinosos (36). Los xantomas tendinosos son muy específicos de HF y las recomendaciones para el diagnóstico de la HF los incluyen como un importante criterio diagnóstico clínico (37). Sin embargo, los xantomas tendinosos pueden estar presentes en dos enfermedades raras como son la xantomatosis cerebrotendinosa, producida por déficit de 27-alfa-hidroxilasa, y en la sitosterolemia, que se caracteriza por hiperabsorción de esteroides vegetales; también se han descrito en algún caso de hiperlipidemia tipo III o disbetalipoproteinemia. Su presencia en estos pacientes se asocia con un riesgo tres veces superior de ECV (38). Esto tiene una implicación clínica evidente, y es que el hallazgo de xantomas en un paciente con HF precisa de una intervención hipolipemiente más agresiva para evitar la aparición de ECV prematura.

Sin embargo, a pesar de su especificidad en la HF se detectan con poca frecuencia. En estudios publicados los xantomas tendinosos se encuentran en menos del 30% de los casos con diagnóstico genético, por lo que su ausencia no excluye el diagnóstico de HF (4)(39)(40)(41)(42).

En los últimos años, y gracias a la posibilidad de tratamientos eficaces para la hipercolesterolemia desde la juventud, la prevalencia de xantomas tendinosos ha descendido mucho (3).

Estos depósitos de lípidos en los tendones junto a concentraciones elevadas de cLDL predicen de manera consistente la presencia de mutación genética, por lo que en

estos pacientes se recomienda el estudio ecográfico de los tendones de Aquiles porque facilita la detección de xantomas tendinosos que no se perciben mediante la exploración manual (39). La ecografía cuantifica con precisión el espesor del tendón, que se agranda cuando existen xantomas. Junyent *et al* (39), han demostrado que la ecografía del tendón de Aquiles es una técnica con una sensibilidad de hasta 75% y una especificidad de 85% para la detección de xantomas, cuando se utiliza el umbral 5,8 mm de espesor en el plano longitudinal para el diagnóstico de HF (**Figura 3**). Por tanto, la ecografía aumenta la sensibilidad en la detección de xantomas y es una prueba sencilla y de bajo coste que se debería incorporar en el estudio de una posible HF. El inconveniente es que se trata de una técnica explorador dependiente y precisa de un entrenamiento previo.



**Figura 3. Corte longitudinal mediante ecografía con engrosamiento del tendón de Aquiles.** (Por cortesía de la Dra. N. Plana).

En algunos pacientes los xantomas se localizan a nivel cutáneo, formando tumoraciones amarillentas que se desplazan con el deslizamiento de la piel durante la exploración física, denominados xantomas tuberosos. Son más frecuentes en las formas homocigotas y pueden observarse ya en los niños (43). Su localización más frecuente es la piel de las rodillas, los codos y las nalgas.

El arco corneal precoz es otro depósito lipídico superficial que en ocasiones se utiliza como criterio diagnóstico en algunos algoritmos (3), ya que es un hallazgo muy característico y bastante específico en pacientes menores de 45 años con HF. En estudios publicados en nuestro medio el arco corneal se encuentran en torno al 33% de los casos con diagnóstico genético (41)(42). Se observa en las zonas superior e inferior del borde de la córnea y puede llegar a afectar toda su circunferencia (**Figura 4**).



**Figura 4. Arco corneal completo en varón menor de 45 años con hipercolesterolemia familiar heterocigota.** (Por cortesía de la Dra. M. Maurí).



Este aumento de las partículas LDL en la HF conduce al desarrollo de lesión aterosclerótica (44), EC prematura (45), enfermedad arterial periférica (EAP) (46) y enfermedad valvular (sobre todo estenosis aórtica) (47). La HF es el trastorno genético más común asociado a ECV aterosclerótica prematura (12)(48)(49). Los pacientes con HF tienen de tres a trece veces mayor riesgo de ECV aterosclerótica prematura en comparación con los individuos sin HF (12)(6)(35). En los individuos hipercolesterolémicos portadores de una mutación de HF, para cualquier nivel de cLDL observado, tienen un riesgo de EC sustancialmente mayor en comparación con los no portadores, probablemente relacionado en gran parte con una mayor exposición de por vida a partículas cLDL aterogénicas (35). Los hombres con HF no tratados tienen un 50% de riesgo de evento coronario fatal o no fatal a la edad de 50 años, y las mujeres no tratadas tienen un 30% de riesgo a la edad de 60 años (48)(50). La muerte súbita y el infarto de miocardio (IM) son las principales causas de muerte en los sujetos con HF (51)(52). En el estudio EUROASPIRE IV señalan que el 20% de los pacientes con EC precoz presentan HF (23).

Sin embargo, este alto riesgo cardiovascular se describió antes de la era de las estatinas y éstas han cambiado la historia natural de la enfermedad. Recientemente Pérez-Calahorra et al. (53) mediante el Registro de Dislipemias de la Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA) en un estudio observacional, retrospectivo, multicéntrico, que ha incluido 1.958 sujetos con HFHe, han señalado que la prevalencia de ECV entre los sujetos con HFHe tratados en unidades de lípidos durante largos períodos de tiempo es un tercio de la informada antes de que estuvieran disponibles las estatinas.

## 1.6. Criterios diagnósticos de la hipercolesterolemia familiar

El diagnóstico de HF se basa en criterios clínicos, bioquímicos y genéticos: historia personal y familiar de hipercolesterolemia severa (patrón autosómico codominante); historia personal y/o familiar de ECV prematura , especialmente EC; depósitos de colesterol en forma de arco corneal y/o xantomas tendinosos, y presencia de una mutación funcional en alguno de los 5 genes involucrados en la patogenia de la enfermedad: *LDLR*, *APOB*, *PCSK9* o ciertas mutaciones en *STAP1* y *APOE* (37)(33)(34). El patrón autosómico codominante es clave, es decir, hipercolesterolemia grave en todas las generaciones, aproximadamente el 50% de los miembros con cifras muy altas de cLDL, afectación semejante de ambos sexos y uno de los progenitores afecto.

El diagnóstico de certeza se establece en pacientes con historia personal y familiar de hipercolesterolemia severa y un estudio genético compatible. Sin embargo, no todos los individuos presentan las tres condiciones diagnósticas con lo que se han establecido unos criterios diagnósticos basados en aspectos clínicos. Los criterios más comúnmente utilizados son los de la Red de Unidades de Lípidos Holandesas (*Dutch Lipid Clinic Network, DLCN*)(37)(54). Otros criterios son los MEDPED (*Make Early Diagnosis Prevent Early Death*) (55) y los de Simon Broome (56). Las guías de la Sociedad Europea de Arteriosclerosis (*European Atherosclerosis Society, EAS*) recomienda la utilización de los criterios actualizados de la DLCN (12)(57). Las guías *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) británicas recomiendan los criterios Simon Broome (58). Las recomendaciones del panel de expertos del *National Lipid Association* (NLA) de los Estados Unidos recomienda la utilización de los criterios del MEDPED (48). En un estudio realizado en España (59), utilizando el diagnóstico

genético como “patrón oro”, los criterios que mejor sensibilidad y especificidad tuvieron son los criterios del MEDPED.

Los que se utilizan en nuestro medio son el DLCN (3)(4)(12). El DLCN basa el diagnóstico clínico en 5 aspectos, como son la historia familiar de dislipidemia y cardiopatía isquémica, la historia personal, los datos de exploración física, los datos bioquímicos y los estudios genéticos (**Tabla 2**). Se asigna una puntuación a cada apartado, la más alta aplicable. Esto permite otorgar una puntuación que estratifica la posibilidad diagnóstica en diagnóstico definitivo ( $\geq 8$  puntos), probable (6-7 puntos), posible (3-5 puntos) o improbable ( $< 3$  puntos).

Así pues, podemos establecer 3 categorías diagnósticas: a) pacientes con HF en los que los datos clínicos y genéticos son positivos; b) pacientes con datos clínicos positivos (DLCN  $> 8$ ) pero estudio genético negativo, y c) pacientes con mutación positiva a pesar de una clínica no sugestiva. Esta heterogeneidad fenotípica y genotípica demuestra la complejidad del trastorno y nos obliga a matizar la acción terapéutica y de detección del trastorno.

Un estudio reciente de práctica clínica real en Cataluña muestra que pacientes con DLCN  $\geq 6$  y DLCN  $> 8$  sólo presentan un estudio genético positivo el 40% y 50,7% respectivamente, y pacientes con DLCN  $< 6$  tienen un estudio genético negativo alrededor del 80% (60).

**Tabla 2. Criterios diagnósticos de la Dutch Lipid Clinic Network (DLCN) para la hipercolesterolemia familiar**

<b>Criterios</b>	<b>Puntos</b>
<b>Historia familiar</b>	
a) Familiar de primer grado con enfermedad cardiovascular precoz (< 55 años varón; < 60 años mujer), o	1
b) Familiar de primer grado con cLDL > percentil 95	1
c) Familiar de primer grado con xantomas tendinosos o arco corneal, o	2
d) Niños < 18 años con cLDL > percentil 95	2
<b>Historia personal</b>	
a) El paciente tiene historia de enfermedad coronaria precoz (< 55 años varón; < 60 años mujer)	2
b) El paciente tiene historia de enfermedad cerebrovascular o arterial periférica precoz (< 55 años varón; < 60 años mujer)	1
<b>Examen físico</b>	
a) Xantomas tendinosos	6
b) Arco corneal en pacientes < 45 años	4
<b>Datos bioquímicos (cLDL en mmol/l [mg/dl])</b>	
> 8,5 [330]	8
6,5-8,4 [250-329]	5
5,0-6,4 [190-249]	3
4,0-4,9 [155-189]	1
<b>Análisis genético ADN</b>	
a) Mutación funcional en los genes <i>LDLR</i> , <i>APOB</i> o <i>PCSK9</i>	8

Se asigna una puntuación a cada apartado, la más alta aplicable.

Diagnóstico (el diagnóstico se basa en el número total de puntos obtenidos):

8 puntos: diagnóstico cierto; 6-7: diagnóstico probable; 3-5: diagnóstico posible; < 3: diagnóstico improbable.

ADN: Ácido desoxirribonucleico; *APOB*: Apolipoproteína B; cLDL: Colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; *LDLR*: Receptor LDL; *PCSK9*: Proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9.

Civeira et al. (59) determinaron en nuestro medio cuales eran los puntos de cortes de cLDL con mayor sensibilidad y especificidad para la sospecha diagnóstica de HF en distintos rangos de edad (**Tabla 3**). De forma general, con concentraciones de colesterol total > 250 mg/dl se debe determinar el cLDL, y se recomienda evaluar el diagnóstico de HF si el cLDL > 190 mg/dl. En niños y adolescentes, se debe plantear el diagnóstico con cifras de cLDL > 160 mg/dl (3).

**Tabla 3. Puntos de corte de cLDL para la detección de hipercolesterolemia familiar con mayor sensibilidad y especificidad en España (59)**

<b>Edad</b>	<b>cLDL (mg/dl)</b>
< 30	230
30-39	238
40-49	260
> 49	255

cLDL: Colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad

### **1.7. Detección de la hipercolesterolemia familiar**

La detección de la HF cumple los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para el cribado sistemático de una enfermedad (54), al tratarse de un problema de salud importante, haber numerosos casos ocultos que pueden beneficiarse de un tratamiento efectivo del que existe consenso sobre el mismo, la prueba específica es simple (medir CT) y la búsqueda de casos puede formar parte de la rutina clínica.

La política de detección de HF puede establecerse de forma generalizada, por cascada diagnóstica a raíz de la detección de un caso índice o de forma oportunista (3).

El método más coste-efectivo para la identificación de nuevos casos de HF es el cribado familiar en cascada de los casos índice (61)(62).

Se entiende por cribado oportunista el que trata de identificar a un paciente con HF cuando éste tiene relación con el sistema sanitario. La SEA en su documento de consenso (3) recomienda descartar HF en:

- Familiares de primer grado de pacientes diagnosticados de HF.
- Pacientes con historia familiar de cardiopatía isquémica precoz.
- Pacientes con historia personal de cardiopatía isquémica precoz.
- Cifras de cLDL > 190 mg/dl, o > 160 mg/dl en niños y adolescentes.
- Detección de arco corneal antes de los 45 años.
- Presencia de xantomas tendinosos. La práctica de ecografía del tendón de Aquiles permite detectar la presencia de xantomas tendinosos no percibidos en la exploración física.

La identificación de familiares de primer grado de casos índice supone el conocido cribado en cascada familiar. El caso índice es el primer miembro de una familia en ser diagnosticado. El cribado en cascada familiar debería combinar niveles de CT y cLDL y análisis genético si está disponible (4).

La EAS y Sociedad Europea de Cardiología (*European Society of Cardiology*, ESC) (12)(57) señalan que se debe identificar a los probandos (casos índice) según los siguientes criterios:

- Un adulto o familiar adulto con CT plasmático  $\geq 310$  mg/dl (> percentil 95 por edad y sexo en su país).

- En el paciente o familiar con enfermedad coronaria precoz.
- En el paciente o familiar con xantomas tendinosos.
- Muerte súbita de origen cardiaco prematura de un familiar.

Los criterios diagnósticos de la DLCN solo se deben utilizar para detectar el caso índice mayor de 18 años y nunca en sus familiares (54)(59). Para ser el máximo coste-efectivo, el cribado en cascada debe ser sistemático, coordinado por una unidad especializada y utilizando determinaciones lipídicas y análisis genético (12). En este sentido, es esencial el abordaje desde diferentes niveles asistenciales ya que usualmente la detección de los casos índice se realiza en el contexto de la atención primaria y el cribado en cascada en centros de atención especializada.

Tanto la SEA (3) como el documento de consenso de Atención Primaria sobre el diagnóstica y tratamiento de la HF (4) recomiendan el estudio genético en los casos índice con una puntuación  $\geq 6$  según los criterios de la DLCN, ya que tienen la mayor sensibilidad y especificidad. No obstante, para el manejo de estos pacientes no es imprescindible disponer de este estudio genético.

La SEA (3) indica la práctica del estudio genético en todos los familiares de primer grado de los pacientes diagnosticados de HF con mutación positiva, independientemente de sus cifras de colesterol. En las familias en las que se ha establecido el diagnóstico de certeza o probabilidad por los criterios de aplicación del índice DLCN, aunque no se haya detectado una mutación responsable, está indicado el cribado en cascada mediante determinaciones de cLDL en los familiares de primer grado.

La EAS (12) recomienda el estudio genético a los individuos con diagnóstico probable o seguro de HF (DLCN > 5), especialmente a los sujetos con xantomas tendinosos y/o concentraciones muy elevadas de cLDL con historia familiar de enfermedad coronaria prematura. Si se detecta una mutación causal en el caso índice, entonces el estudio genético se debería ofrecer al resto de familiares de primer grado.

Estaría indicada por la SEA (3) la determinación en cascada inversa de cLDL en todos los familiares de primer grado de los niños y niñas en los que se hayan detectado cifras de cLDL > 135 mg/dl o se haya establecido el diagnóstico genético. La EAS (12) señala la detección en casa inversa para niños y niñas con CT > 232 mg/dl (o > percentil 95).

## **1.8. Riesgo cardiovascular en la hipercolesterolemia familiar**

La ECV es la mayor causa de muerte prematura y discapacidad en Europa (57). Los pacientes con HF son considerados de RCV alto por definición (57). Por tanto, las calculadoras de riesgo tales como el SCORE (*Systemic Coronary Risk Estimation*) en Europa, o las basadas en el estudio Framingham, u otras, no son apropiadas para sujetos con HF (12). Sin embargo, en todos los pacientes con HF debe investigarse otros factores de riesgo cardiovascular (FRCV) adicionales, dado que su presencia puede hacer variar su pronóstico ampliamente (63)(64)(65) y la presencia de aterosclerosis sintomática o subclínica (49). Dado que el RCV y la expresión clínica de la HF es variable, es razonable emplear una forma de estratificación del riesgo y, por tanto, puede guiar a la intensidad terapéutica (3)(4)(49)(57).



La ESC/EAS consideran a todos los sujetos con HF en prevención primaria como sujetos de alto RCV (57). Aunque ponen de manifiesto que el riesgo es variable entre estos sujetos en función de los FRCV clásicos, no consideran necesaria su estratificación.

La SEA recomienda la estratificación del riesgo en dependencia de los FRCV clásicos y factores de riesgo específicos de la HF. Señalan que los factores de riesgo mayores en pacientes con HF (3)(37) son: la edad (varón > 30 años, mujer > 45 años o menopáusica), el tabaquismo, la historia familiar de cardiopatía isquémica (CI) precoz (familiar varón 1º con CI antes de los 55 años, familiar mujer 1º con CI antes de los 60 años), un cLDL muy alto (superior a 330 mg/dl), un cHDL bajo (inferior a 40 mg/dl), la hipertensión, la diabetes mellitus (DM), una lipoproteína(a) (Lp(a)) alta (superior a 50 mg/dl) y el tipo de mutación (las de tipo 1 con presencia nula de receptor).

Las mutaciones de *clase 1* del gen *LDLR* o «alelos nulos» son las variantes que expresan un fenotipo más grave y las mutaciones "no nulas" del gen *LDLR*, así como las mutaciones de los genes *APOB* y *PCSK9*, son las variantes con un fenotipo más leve (26).

La SEA considera a los pacientes con HF y DM o CI como de RCV muy alto, a los pacientes con HF y al menos un factor de riesgo adicional de RCV alto y a los pacientes con HF sin factores de riesgo adicionales de RCV moderado (2).

El cribado de Lp(a) se debería considerar para personas con alto riesgo de ECV o historia familiar de enfermedad aterotrombótica (66)(57), por lo que su determinación en todos los pacientes con HF sería obligatoria (3)(4). La Lp(a) elevada también puede contribuir al desarrollo de la estenosis aórtica (67).

El consenso de Atención Primaria (4) recomienda clasificar aquellos pacientes con HFHo, HF con enfermedad coronaria o con DM tipo 2 o aquellos con evidencia de enfermedad aterosclerótica subclínica significativa como de muy alto RCV. Los pacientes con HF y al menos un FRCV deben considerarse de alto RCV y el resto de pacientes, especialmente los jóvenes, se podrían considerar de RCV moderado.

Recientemente el Registro SAFEHEART (*Spanish Familial Hypercholesterolemia Cohort Study*; es un estudio de cohorte prospectivo, abierto, multicéntrico, de ámbito nacional y a largo plazo, en una población de pacientes de España con HF definida genéticamente (42) ha publicado que en la práctica clínica diaria se podría estimar el riesgo de padecer una ECV aterosclerótica en pacientes con HF utilizando una herramienta precisa (SAFEHEART-RE) que incluyera la edad, el género, la historia de ECV aterosclerótica, la presión arterial, el índice de masa corporal, el tabaquismo, y los niveles de cLDL y Lp(a).

Recién se ha desarrollado la Montreal-FH-SCORE (MFHS) (68) que es una herramienta válida (69) para predecir el riesgo de padecer ECV en sujetos con HF. La MFHS combina variables comunes: edad, cHDL, género, hipertensión y tabaquismo.

En el 2016 la *International Atherosclerosis Society* (IAS) propone que deberían ser identificados los pacientes con HF "severa", ya que podría justificar un tratamiento hipolipemiente temprano y más agresivo (70). Los criterios propuestos para definir la HF "severa" son:

- En la presentación (cLDL no tratado): cLDL > 10 mmol/l (> 400 mg/dl) o cLDL > 8 mmol/l (> 310 mg/dl) y un FRCV o cLDL > 5 mmol/l (> 190 mg/dl) y dos FRCV.

Los FRCV son: edad > 40 años sin tratamiento, fumador, varón, Lp(a) > 75 nmol/l (> 50 mg/dl), cHDL < 1 mmol/l (< 40 mg/dl), HTA, DM, antecedentes familiares de ECV prematura en familiares de primer grado (< 55 años en hombres y < 60 años en mujeres), enfermedad renal crónica (filtrado glomerular estimado < 60 ml/min per 1.73 m<sup>2</sup>), y IMC > 30 Kg/m<sup>2</sup>.

- Presencia de aterosclerosis subclínica avanzada: una puntuación de calcio en la arteria coronaria > 100 unidades Agatston, o > percentil 75 por edad y sexo; angiografía por Tomografía Computarizada con obstrucciones > 50% o presencia de placa no obstructivas en más de un vaso.
- Presencia de ECV aterosclerótica clínica: IM previo, angina, revascularización coronaria, ictus isquémico no embólico o accidente isquémico transitorio y claudicación intermitente.

El Registro de Dislipemias de la SEA ha publicado que el uso de la definición de HF "severa" no mejoró la capacidad de identificar a los sujetos con mayor riesgo de ECV después del ajuste por los FRCV tradicionales, aunque este estudio se basa en un análisis transversal (71). En cambio, recientemente el Registro prospectivo Simon Broome de Inglaterra ha publicado que la definición de HF "severa" propuesta por la IAS identifica a los pacientes con un diagnóstico clínico de HF y un riesgo particularmente elevado de mortalidad por EC, incluso cuando están en tratamiento con estatinas. El principal factor que contribuye a este alto riesgo es la presencia de una EC previa (72).

## 1.9. Tratamiento farmacológico de la hipercolesterolemia familiar

La evidencia disponible ha confirmado que la reducción de los niveles de cLDL se relaciona con un descenso del RCV (73)(74)(75). Y por el momento no se ha definido ningún valor de cLDL a partir del cual aparezcan efectos perjudiciales o desaparezca el beneficio. Por esta razón, la reducción de cLDL se ha incorporado a las guías de manejo de las dislipemias como un medio fundamental para reducir la morbilidad y la mortalidad cardiovascular (57)(76)(77)(78).

Las últimas guías de las sociedades europeas (ESC/EAS), en su documento sobre el tratamiento de las dislipidemias publicado en 2016, mantienen el enfoque basado en objetivos para el control de los lípidos y unos objetivos terapéuticos definidos y adaptados al nivel de RCV total (57). Como ha quedado patente en los apartados anteriores los pacientes con HF son un grupo poblacional de alto RCV que requieren un tratamiento precoz y estrategias intensivas de intervención. El grupo de trabajo europeo fija unos objetivos lipídicos de cLDL < 100 mg/dl o < 70 mg/dl cuando haya ECV.

La SEA (3) señala que los objetivos terapéuticos de cLDL a alcanzar en los pacientes con HF son:

- Adultos con DM tipo 2 o cardiopatía isquémica (RCV muy alto): cLDL < 70 mg/dl.
- Adultos con al menos un factor de riesgo adicional (RCV alto): cLDL < 100 mg/dl.
- Adultos sin factores de riesgo adicionales (RCV moderado): cLDL < 115 mg/dl.

Y el documento de consenso de Atención Primaria (4), marcaría los siguientes objetivos de cLDL en sujetos con HF:

- Adultos con aterosclerosis subclínica significativa, enfermedad coronaria clínica o DM tipo 2 (RCV muy alto): cLDL < 70 mg/dl.
- Adultos con al menos un FRCV (RCV alto): cLDL < 100 mg/dl.
- En el resto de los pacientes adultos con HF (RCV moderado): cLDL < 130 mg/dl.

A pesar de que las modificaciones higiénico-dietéticas no suelen ser suficientes para alcanzar los objetivos deseables de cLDL, la modificación del estilo de vida (una dieta saludable cuyo paradigma sería la dieta Mediterránea (79), reducir el exceso de peso corporal, no fumar y aumentar la actividad física habitual) sigue siendo una intervención terapéutica fundamental en el tratamiento de la HF para reducir el RCV (57)(80). El seguimiento de unos hábitos de vida cardiosaludables permite reducir la dosis de los fármacos y controlar otros FRCV como la hipertensión, el sobrepeso, la obesidad y la DM tipo 2.

Aunque el pilar fundamental del tratamiento farmacológico de las hipercolesterolemias son las estatinas, se sabe que los beneficios de la reducción de cLDL no son específicos del tratamiento con estatinas. También existen datos de beneficio con otros fármacos hipolipemiantes como resinas, fibratos, ácido nicotínico, ezetimiba y anticuerpos monoclonales frente a la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (iPCSK9) (81)(82)(83)(84).

Se recomienda tratar a los pacientes con HF con dosis altas de estatinas, a menudo combinadas con ezetimiba y/o secuestradores de ácidos biliares (resinas) si no

se consigue el objetivo terapéutico (3)(4)(12)(57). La ezetimiba puede utilizarse en monoterapia en pacientes con intolerancia o contraindicación de estas. Se debe considerar el tratamiento con iPCSK9, evolocumab y alirocumab, para pacientes con HF que con tratamiento hipolipemiante (*lipid-lowering therapy*, LLT) de máxima intensidad tolerado no consigan los niveles objetivos de cLDL, sobretodo en pacientes con HF que tengan ECV u otros factores que los pongan en muy alto riesgo de enfermedad coronaria como la presencia de otros FRCV, historia familiar y Lp(a) elevada o intolerancia a las estatinas (57).

El diagnóstico precoz y la disminución de cLDL reducen significativamente el riesgo de ECV aterosclerótica y mejoran la calidad de vida de las personas con HF (16). El tratamiento hipocolesterolemizante se debe iniciar lo antes posible después del diagnóstico en los adultos. En los niños, se les debe educar para que adopten una dieta cardiosaludable lo antes posible y tratarlos con estatinas desde los 8-10 años en HFHe y lo antes posible en HFHo (18). El tratamiento con estatinas se debe iniciar con una dosis baja e ir aumentándola progresivamente hasta alcanzar los objetivos. Los expertos de la EAS y de la ESC recomiendan que el objetivo de cLDL para los niños de  $\geq 10$  años sea  $< 130$  mg/dl, especialmente si hay FRCV adicionales incluyendo Lp(a) elevada, y a edades más precoces se tiene que conseguir, como mínimo, una reducción del cLDL del 50% (57) (18). Por otro lado, la SEA marca un objetivo de cLDL en los niños de  $< 130$  mg/dl, o reducción del 30% entre los 10 y los 14 años (3), y el documento de consenso en Atención Primaria de  $< 130$  mg/dl en niños y adolescentes y se podría considerar un cLDL  $< 160$  mg/dl en los  $< 14$  años sin otro FRCV (4).

A pesar de las recomendaciones, el control de los individuos con HF es inadecuado tanto en edad pediátrica (85) como en población adulta donde el porcentaje de individuos diagnosticados en tratamiento oscila entre el 40% y el 98% y el porcentaje de individuos en tratamiento que alcanzan el objetivo terapéutico (< 100 mg/dl) entre el 3,5% y el 28%, según los estudios (6)(86)(87)(88). Un 11% de los pacientes con HF en LLT de alta intensidad consiguen el nivel objetivo de cLDL según el estudio del Registro SAFEHEART (86).

En España, solo un 15-65% de los pacientes con alto RCV alcanzan el control adecuado de las cifras de cLDL, aunque la mayoría de ellos estén con LLT (89). En prevención secundaria, a pesar de que el 95% de los pacientes en nuestro medio reciben LLT, sólo un 25% alcanzan el objetivo de cLDL < 70 mg/dl (90). Además, en torno al 5-20% de los pacientes tratados en condiciones de práctica clínica real y entorno al 2% en ensayos randomizados presentan intolerancia a estatinas (91), por lo que existen necesidades no cubiertas.

La reciente comercialización de los iPCSK9 ha abierto una nueva época en el tratamiento de la dislipemia. Los iPCSK9 son anticuerpos monoclonales que se unen selectivamente a las PCSK9 circulantes y evitan la degradación de los receptores de LDL mediada por PCSK9 y como consecuencia se produce una disminución en los niveles de cLDL en plasma (92)(93). Son fármacos con capacidad para disminuir hasta un 65% el cLDL y un buen perfil de seguridad (94)(95)(96). El estudio GLAGOV muestra por primera vez que una reducción de los valores de cLDL por debajo de 40 mg/dl mediante evolocumab sobre un tratamiento de base con estatinas induce regresión de las placas ateromatosas coronarias medidas mediante IVUS (*IntraVascular UltraSound*) en

pacientes coronarios. (97). El estudio FOURIER (*Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk*) en pacientes con antecedentes de ECV (IM, ictus isquémico, EAP sintomática) ha mostrado que añadir evolocumab al tratamiento con estatinas reduce un 15% el riesgo relativo del objetivo primario combinado del estudio (muerte cardiovascular, IM, ictus isquémico, hospitalización por angina inestable, o revascularización coronaria) (83). En el estudio ODYSSEY OUTCOMES (*Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab*), también ha mostrado que añadir alirocumab al tratamiento con estatinas en pacientes con un síndrome coronario agudo previo (IM o angina inestable) reduce un 15% el riesgo relativo del objetivo primario combinado del estudio (muerte por enfermedad coronaria, IM no fatal, ictus isquémico, angina inestable que requiere hospitalización)(84).

Las Guías Europeas de Dislipemias del 2016 indican el uso de iPCSK9 en pacientes de muy alto RCV que no alcanzan los objetivos lipídicos con el tratamiento de máxima potencia hipolipemiante tolerado (Grado de recomendación IIB)(57). No obstante, el coste de los iPCSK9 constituye por el momento una importante limitación para promover un uso amplio.

Para garantizar la viabilidad del sistema de salud es imperativo seleccionar a los pacientes que obtendrán un mayor beneficio con criterios de coste-efectividad. Estas consideraciones han llevado al Ministerio de Sanidad, Asuntos Sociales e Igualdad (SNS)(98)(99) y a diferentes sociedades científicas como la Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA)(100), la Sociedad Española de Cardiología (SEC)(101), la *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE)(102)(103) y la Sociedad



Europea de Cardiología/Sociedad Europea de Arteriosclerosis (ESC/EAS)(104) a establecer unas indicaciones de uso (**Tabla 4**). La heterogeneidad de criterios de las diferentes administraciones sanitarias podría implicar diferencias de equidad y de posiciones entre profesionales, administración y asociaciones de pacientes.

**Tabla 4. Criterios SNS, SEA, SEC, NICE y ESC/EAS para uso de iPCSK9 en HF.**

	<b>HF sin ECV</b>	<b>HF con ECV</b>
<b>SNS</b>	cLDL > 100 mg/dl	cLDL > 100 mg/dl
<b>SEA</b>	cLDL > 130 mg/dl si alto riesgo <sup>a</sup> cLDL > 160 mg/dl si bajo riesgo	cLDL > 100 mg/dl
<b>SEC</b>	cLDL > 130 mg/dl	cLDL > 70 mg/dl
<b>NICE</b>	cLDL > 193 mg/dl	cLDL > 135 mg/dl
<b>ESC / EAS Task Force</b>	cLDL > 175 mg/dl si alto riesgo <sup>b</sup> cLDL > 200 mg/dl si bajo riesgo	cLDL > 100 mg/dl si alto riesgo <sup>c</sup> cLDL > 140 mg/dl si bajo riesgo

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; ECV: enfermedad cardiovascular; ESC/EAS: *European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society*; HF: hipercolesterolemia familiar; iPCSK9: inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9; NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*; SEA: Sociedad Española de Arteriosclerosis; SEC: Sociedad Española de Cardiología; SNS: Sistema Nacional de Salud.

<sup>a</sup> Alto riesgo en HF en prevención primaria SEA: pacientes mayores de 40 años con otros factores de riesgo cardiovascular (hipertensión, diabetes mellitus, tabaquismo).

<sup>b</sup> Alto riesgo en HF en prevención primaria ESC/EAS *Task Force*: pacientes con hipertensión arterial o diabetes mellitus.

<sup>c</sup> Alto riesgo en HF en prevención secundaria ESC/EAS *Task Force*: si ECV progresiva (eventos de repetición o necesidad de repetir revascularización).

## **2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

## **HIPÓTESIS**

La HF es una enfermedad claramente infradiagnosticada, infratratada e infracontrolada tanto en nuestro medio como en otros países. Así pues, es un problema de salud pública de enorme magnitud y hasta la fecha no existen estudios en población mediterránea que estimen la prevalencia real de HF. Conocer la prevalencia real de la HF, sus características clínicas e identificar los fenotipos de alto RCV para desarrollo de ECV debe ser una prioridad en las políticas sanitarias para minimizar su impacto sobre la población y un dato fundamental si se quieren optimizar los recursos terapéuticos con criterios de efectividad y eficiencia.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo primario**

- **Objetivo 1:** el objetivo primario del presente estudio es estimar la prevalencia de población con fenotipo de hipercolesterolemia familiar en base a los datos de la práctica clínica real.

## **Objetivos secundarios**

- **Objetivo 2:** describir la prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular asociados a la presencia de enfermedad coronaria prematura en población con fenotipo de hipercolesterolemia familiar.
- **Objetivo 3:** identificar las características clínicas asociadas al fenotipo de hipercolesterolemia familiar con enfermedad cardiovascular.
- **Objetivo 4:** describir el tratamiento hipolipemiante que se realiza en la población con fenotipo de hipercolesterolemia familiar.
- **Objetivo 5:** estimar el número y tipo de pacientes candidatos a recibir iPCSK9 en nuestro medio.



### **3. METODOLOGÍA**

### **3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO**

Se realizó un estudio observacional transversal utilizando una base de datos de práctica clínica real (2.554.644 pacientes).

### **3.2. FUENTE DE DATOS**

La muestra utilizada en el presente estudio fueron los datos de 6.177.972 pacientes recogidos por el Sistema de Información para el Desarrollo de la Investigación en Atención Primaria de Catalunya (SIDIAP), entre 2006 y 2014.

El SIDIAP es una base de datos clínicos de registros longitudinales anónimos que contiene información de la actividad clínica realizada por 3.414 médicos y 853 pediatras de 274 centros de Atención Primaria del Instituto Catalán de Salud (ICS), entidad de gestión pública que da cobertura sanitaria al 85% de la población de Catalunya (España); igualmente recoge datos del censo de mortalidad y permite conocer si un paciente ha retirado un fármaco prescrito de la oficina de farmacia (105). La información registrada incluye factores demográficos y de estilo de vida, junto con diagnósticos (Clasificación Internacional de Enfermedades [CIE-10]), información de alta hospitalaria (CIE-9/10), pruebas de laboratorio y medicamentos prescritos dispensados por farmacias comunitarias. El SIDIAP es una base de datos validada de forma general y en concreto para el estudio de la prevalencia de ECV y sus factores de riesgo (106)(107)(108).

El presente estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica del SIDIAP. Y los autores declaran que este estudio cumple con la Declaración de Helsinki.

### **3.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

En el estudio se incluyeron todos los registros de SIDIAP de sujetos  $\geq 8$  años de edad, vivos en diciembre de 2014, y con al menos una medición de cLDL entre 2006 y 2014.

### **3.4. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

Fueron excluidos los pacientes con hipotiroidismo por criterios clínicos o analíticos, síndrome nefrótico por criterios clínicos o analíticos, o valores de triglicéridos basales  $\geq 400$  mg/dl.

### **3.5. VARIABLES Y DEFINICIONES**

#### **3.5.1. Definición de caso**

Fue imposible hacer un diagnóstico basado en los índices de la DLCN completos porque la base de datos SIDIAP no incluye información sobre la historia familiar de ECV



prematura, presencia de depósitos de colesterol o tests genéticos. Por consiguiente, definimos la hipercolesterolemia familiar (HF) de acuerdo a los puntos de corte de cLDL ajustados por edad previamente validados en población española (59) y nos referimos a los individuos con HF como pacientes con fenotipo de hipercolesterolemia familiar (F-HF).

### **3.5.1.1. Definición del fenotipo de la hipercolesterolemia familiar heterocigota (F-HFHe)**

Los puntos de corte de cLDL no tratado utilizados para definir el F-HFHe en población adulta fueron:  $\geq 18$ -29 años,  $> 230$  mg/dl; 30-39 años,  $> 239$  mg/dl; 40-48 años,  $> 269$  mg/dl y  $> 48$  años  $> 255$  mg/dl (59).

### **3.5.1.2. Definición del fenotipo de la hipercolesterolemia familiar homocigota (F-HFHo)**

Para todos los adultos, el F-HFHo fue definido por valores de cLDL  $\geq 500$  mg/dl (57).

## **ANÁLISIS SECUNDARIOS**

### **3.5.1.3. Definición del fenotipo de la hipercolesterolemia familiar en niños**

Se realizó un estudio secundario con el objetivo de analizar la prevalencia de HF en población infantil de 8 a 18 años. En niños y adolescentes (8 a 18 años), el fenotipo de HF se definió por los valores de cLDL  $> 190$  mg/dl (109).

### 3.5.1.4. Definición de los pacientes candidatos a recibir inhibidores de la Proproteína Convertasa Subtilisina/Kexina tipo 9 (iPCSK9)

Se realizó un estudio secundario con el objetivo de estimar el número y tipo de pacientes candidatos a recibir iPCSK9 en nuestro medio, en función de diversos criterios de indicación, donde se incluyeron todos los registros SIDIAP para individuos  $\geq 18$  años vivos en diciembre de 2014 con al menos una medición de cLDL entre 2006 y 2014. Se excluyeron los pacientes  $< 18$  años, con antecedentes de hipotiroidismo, síndrome nefrótico o triglicéridos basales  $\geq 400$  mg/dl.

En la **tabla 5** se señalan los criterios utilizados para la definición de candidatos a uso de iPCSK9 según los diferentes organismos: Sistema Nacional de Salud (SNS) (98)(99), Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA) (100), Sociedad Española de Cardiología (SEC)(101), *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) (102)(103) y *European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society Task Force (ESC/EAS Task Force)* (104). En cada subgrupo se aplicaron los criterios de bajo y alto riesgo correspondientes a cada organismo o sociedad. En el cálculo final de candidatos se incluyeron sólo las indicaciones financiadas por el SNS (98)(99). Se calculó el número de pacientes candidatos a iPCSK9 en el escenario real y en un escenario de tratamiento lipídico optimizado aplicando a todos los pacientes la reducción de cLDL observada en los pacientes optimizados. También se calculó el porcentaje total de pacientes candidatos a iPCSK9 en la población de estudio y en la española en un escenario supuesto en el que se aplica una reducción del 50% de cLDL respecto al valor basal y una adherencia medida por  $MPR > 80\%$ .

**Tabla 5. Criterios SNS, SEA, SEC, NICE y ESC/EAS para uso de iPCSK9**

	SNS	SEA	SEC	NICE	ESC / EAS <i>Task Force</i>
<b>HF sin ECV</b>	cLDL > 100 mg/dl	cLDL > 130 mg/dl si alto riesgo <sup>a</sup> cLDL > 160 mg/dl si bajo riesgo	cLDL > 130 mg/dl	cLDL > 193 mg/dl	cLDL > 175 mg/dl si alto riesgo <sup>b</sup> cLDL > 200 mg/dl si bajo riesgo
<b>HF con ECV</b>	cLDL > 100 mg/dl	cLDL > 100 mg/dl	cLDL > 70 mg/dl	cLDL > 135 mg/dl	cLDL > 100 mg/dl si alto riesgo <sup>c</sup> cLDL > 140 mg/dl si bajo riesgo
<b>Sin HF ni ECV</b>	No financiado	cLDL > 130 mg/dl si alto riesgo <sup>d</sup> cLDL > 190 mg/dl si bajo riesgo	cLDL > 130 mg/dl si alto riesgo <sup>e</sup>	No recomendado	cLDL > 140 mg/dl si alto riesgo <sup>f</sup>
<b>Sin HF con ECV</b>	cLDL > 100 mg/dl	cLDL > 100 mg/dl con ECV de alto riesgo <sup>g</sup> cLDL > 130 mg/dl con ECV de bajo riesgo	cLDL < 70 mg/dl <sup>h</sup> cLDL > 100 si estable	cLDL > 135 mg/dl si alto riesgo <sup>i</sup> cLDL > 155 mg/dl en bajo riesgo	cLDL > 100 mg/dl si alto riesgo <sup>j</sup> cLDL > 140 mg/dl si bajo riesgo

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; ECV: enfermedad cardiovascular; ESC/EAS: *European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society*; HF: hipercolesterolemia familiar; iPCSK9: inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9; NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*; SEA: Sociedad Española de Arteriosclerosis; SEC: Sociedad Española de Cardiología; SNS: Sistema Nacional de Salud.

<sup>a</sup> Alto riesgo en HF en prevención primaria SEA: pacientes mayores de 40 años con otros factores de riesgo cardiovascular (hipertensión, diabetes mellitus, tabaquismo).

<sup>b</sup> Alto riesgo en HF en prevención primaria ESC/EAS *Task Force*: pacientes con hipertensión arterial o diabetes mellitus.

<sup>c</sup> Alto riesgo en HF en prevención secundaria ESC/EAS *Task Force*: si ECV progresiva (eventos de repetición o necesidad de repetir revascularización).

<sup>d</sup> Alto riesgo en prevención primaria sin HF SEA: presencia de diabetes mellitus más 2 factores de riesgo cardiovascular o albuminuria o filtrado glomerular < 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

<sup>e</sup> Alto riesgo en prevención primaria sin HF SEC: diabetes mellitus tipo 2 o tipo 1 con lesión en órgano diana, filtrado glomerular estimado < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o SCORE > 10%.

<sup>f</sup> Alto riesgo en prevención primaria sin HF ESC/EAS *Task Force*: diabetes mellitus tipo 2 con lesión en órgano diana u otro factor de riesgo.

<sup>g</sup> Alto riesgo en prevención secundaria sin HF SEA: si ECV inestable o progresiva (eventos de repetición o necesidad de repetir revascularización) o presencia de diabetes mellitus.

<sup>h</sup> Alto riesgo en prevención secundaria sin HF SEC: ECV inestable, recidivante (eventos de repetición o necesidad de repetir revascularización) o reciente (< 12 meses).

<sup>i</sup> Alto riesgo en prevención secundaria sin HF NICE para ECV: ECV inestable o progresiva (eventos de repetición o necesidad de repetir revascularización) o reciente (< 12 meses).

<sup>j</sup> Alto riesgo en prevención secundaria sin HF ESC/EAS *Task Force*: ECV progresiva (eventos de repetición o necesidad de repetir revascularización).

Para realizar la proyección de candidatos a uso de iPCSK9 a nivel estatal, reduciendo al máximo el posible sesgo de selección, se estimó la prevalencia de ECV a partir de la población diagnosticada/población asignada en la base SIDIAP (independientemente de si los pacientes tenían analítica registrada) y para la prevalencia de HF se extrapola la observada en nuestro estudio.

### **3.5.2. Criterios de imputación del valor del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) basal previo al tratamiento**

Se definió que los participantes recibían tratamiento hipolipemiante (*lipid-lowering therapy, LLT*) si sus registros mostraban al menos una retirada de estatina o ezetimiba de la oficina de farmacia en los 6 meses previos a la analítica con cLDL y no tratado en caso contrario.

Para estimar la prevalencia del F-HF se utilizó el valor de cLDL no tratado del historial de cada paciente más cercano a diciembre de 2014. El cLDL fue considerado no tratado si no había registro de retirada de la oficina de farmacia de hipolipemiantes durante al menos 6 meses antes del análisis con cLDL. En los pacientes que estaban tomando hipolipemiantes y no se disponía un valor de cLDL previo al tratamiento, para calcular el valor basal previo al inicio del tratamiento se utilizó un algoritmo con 10 posibles imputaciones según la metodología descrita por Jorgensen NW et al. (1) (**Anexo 1**). Las variables incluidas en el modelo de imputación fueron la edad, el sexo, la dosis y el tipo de hipolipemiante, la adherencia al tratamiento (medido por *Medication Possession Ratio* [MPR]) y la presencia de DM. Las copias de imputación fueron

resumidas de acuerdo a las reglas de Rubin, con el fin de corregir la variación existente en cada imputación. Se realizó un análisis de sensibilidad de los resultados realizando 20 imputaciones y también otro análisis con los individuos con datos completos.

### **3.5.3. Definición de tratamiento lipídico optimizado**

La adherencia al tratamiento se calculó de acuerdo con la *MPR* que es la proporción de días de un periodo de 6 meses que quedan cubiertos por la dispensación de LLT observada en la farmacia. Se calculó con el número de días de administración de estatina durante seis meses consecutivos, dividido por 183 días. La buena adherencia a la medicación hipolipemiente se definió cuando la *MPR* era  $> 80\%$ .

En el análisis descriptivo los tratamientos hipolipemiantes fueron clasificados en función de su potencia hipolipemiente, es decir, por su capacidad de reducción de cLDL, en: baja,  $< 30\%$ ; moderada,  $30-50\%$ ; alta,  $50-60\%$ ; y muy alta,  $> 60\%$  (76) (**Anexo 2**).

Se definió el tratamiento lipídico como optimizado cuando la potencia hipolipemiente era  $\geq 50\%$  y el *MPR*  $> 80\%$ .

### **3.5.4. Objetivos lipídicos de tratamiento**

Se determinaron como objetivos lipídicos idóneos los fijados en las guías europeas de dislipemias del 2016 ( $< 70$  mg/dl para los pacientes de muy alto RCV y  $< 100$  mg/dl para los de alto RCV) (57).

### **3.5.5. Datos clínicos y de laboratorio**

El diagnóstico de ECV incluyendo EAP, EC y ictus isquémico y la presencia de DM, hipertensión, hipercolesterolemia y tabaquismo fueron determinados a partir de la CIE-10 y la CIE-9 en los registros de atención primaria y alta hospitalaria. Las siguientes variables también fueron obtenidas del SIDIAP: edad de partida, sexo, presión arterial sistólica y diastólica (PAS y PAD, respectivamente), índice de masa corporal (IMC) y resultados de laboratorio: CT, cLDL, cHDL, triglicéridos (TG), glucosa, hemoglobina glucosilada (HBA1c) y creatinina.

### **3.5.6. Datos perdidos**

No se han podido analizar los datos correspondientes a antecedentes en familiares de primer orden de EC o ECV precoz, la presencia de xantomas ni xantelasmas, valores de Lp(a) y resultados de estudio genético para HF.

## **3.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Los resultados se expresaron como porcentajes para las variables categóricas y se compararon con la prueba del  $\chi^2$ ; las variables continuas se informaron como media y desviación estándar (DS), o mediana [cuartiles] y se compararon utilizando la prueba *t* de Student o la prueba de Mann-Whitney. La prevalencia fue estandarizada por edad y

sexo utilizando la distribución por edad y sexo de la población Europea en 2014 (110).

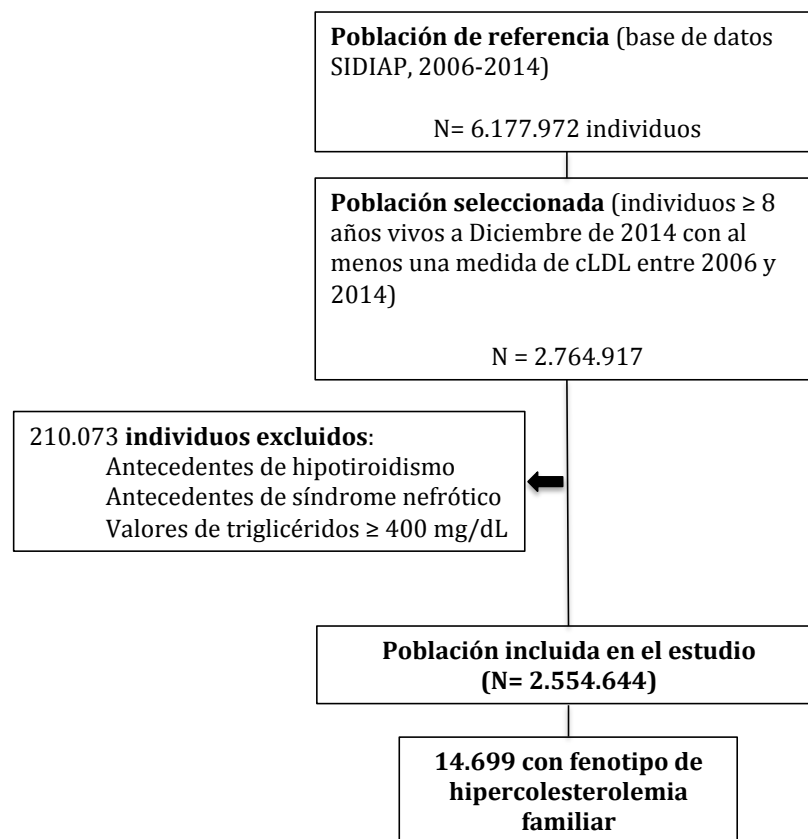
El análisis estadístico se llevó a cabo utilizando *R-software* (111).

## **4. RESULTADOS**



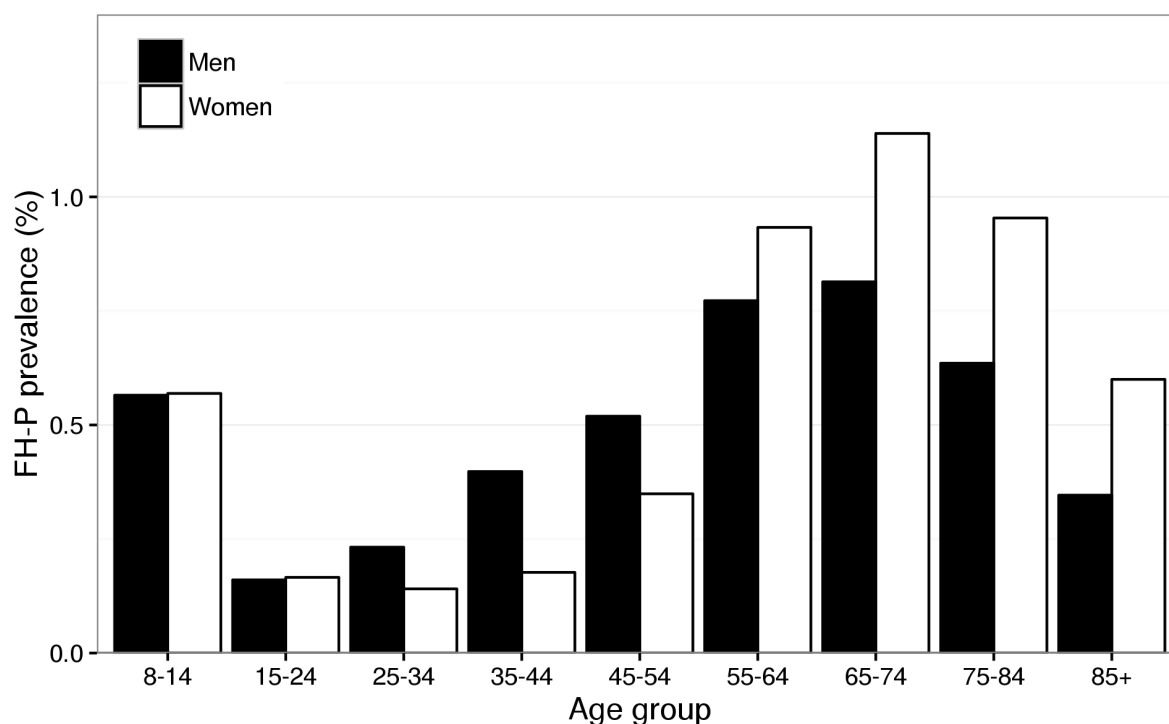
#### 4.1. Objetivo 1: estimar la prevalencia de población con fenotipo de hipercolesterolemia familiar en base a la evidencia de la práctica clínica real

En el periodo de estudio 2.764.917 personas tenían registrada al menos una medición de cLDL en la base de datos SIDIAP. De éstos, 2.554.644 pacientes cumplían todos los criterios de inclusión. Se identificaron 14.699 individuos con el criterio de definición de F-HF. En la **figura 5** se muestra el diagrama de flujo del estudio.



**Figura 5. Diagrama resumen de la selección de participantes para el estudio: estimar la prevalencia de población con fenotipo de hipercolesterolemia familiar en base a la evidencia de la práctica clínica real** cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; SIDIAP: Sistema de Información Para el Desarrollo de Investigación de Atención Primaria

La prevalencia global observada del F-HF fue del 0,58% (95%IC: 0,58-0,60), o 1:172 individuos. La prevalencia estandarizada por edad y sexo del F-HF fue ligeramente inferior: 0,52% (95%IC: 0,51-0,53) (1:192). La prevalencia del F-HF por grupo de edad y sexo está representada en la **figura 6**. Seis pacientes cumplieron el criterio de F-HFHo, lo cual supone una prevalencia de 1:425.774 individuos. La prevalencia del F-HF entre niños de entre 8 y 18 años de edad fue del 0,46% (95%IC: 0,41-0,52), (249 casos en 53.737 individuos). En este rango de edad, 895 individuos tenían un cLDL >160 mg/dl, considerado el umbral clínico para sospechar HF en niños.



**Figura 6. Prevalencia del fenotipo de hipercolesterolemia familiar según edad y sexo.** FH-P: *familial hypercholesterolemia phenotype*.

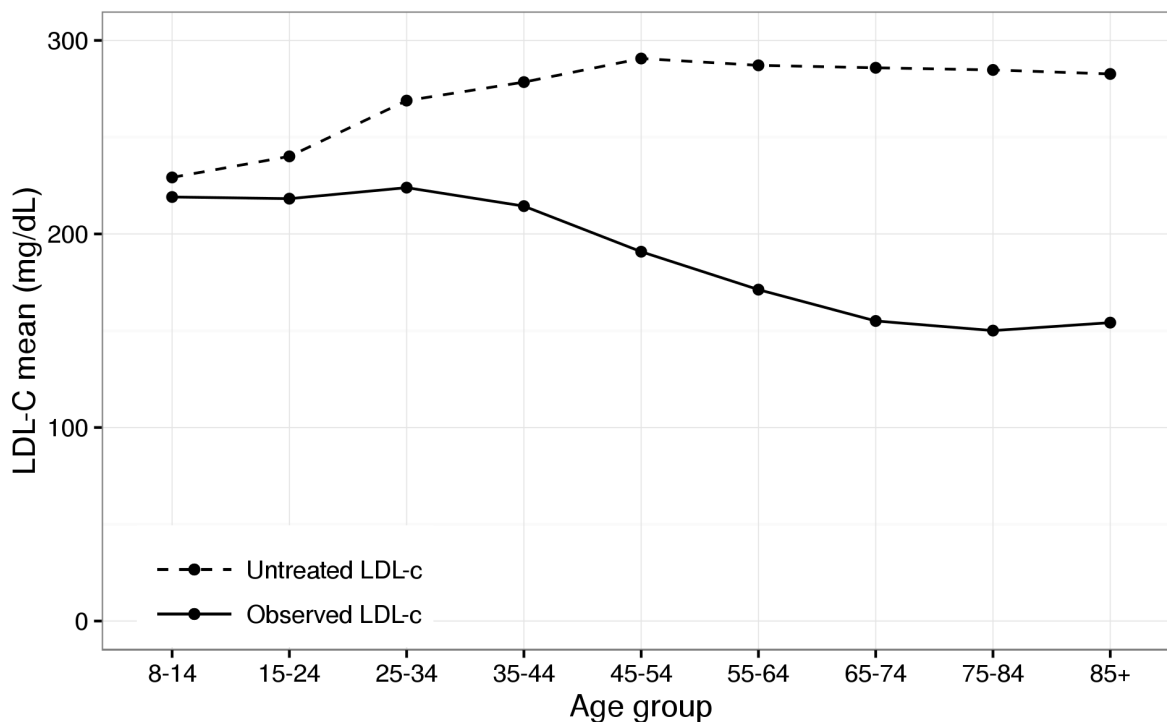
## 4.2. Objetivo 2: describir la prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular asociados a la presencia de enfermedad coronaria prematura en población con fenotipo de hipercolesterolemia familiar

Las características de la población con F-HF son comparadas con la población general en la **tabla 6**, y muestran que los pacientes con F-HF eran más mayores y tenían una más alta prevalencia de FRCV. Los valores medios de cLCL pretratado y tratado por grupo de edad en la población con F-HF se muestran en la **figura 7**. Los valores medios fueron más altos a menor edad reflejando un retraso en el inicio del tratamiento.

**Tabla 6. Comparación de las características basales de la población con fenotipo de hipercolesterolemia familiar y población general**

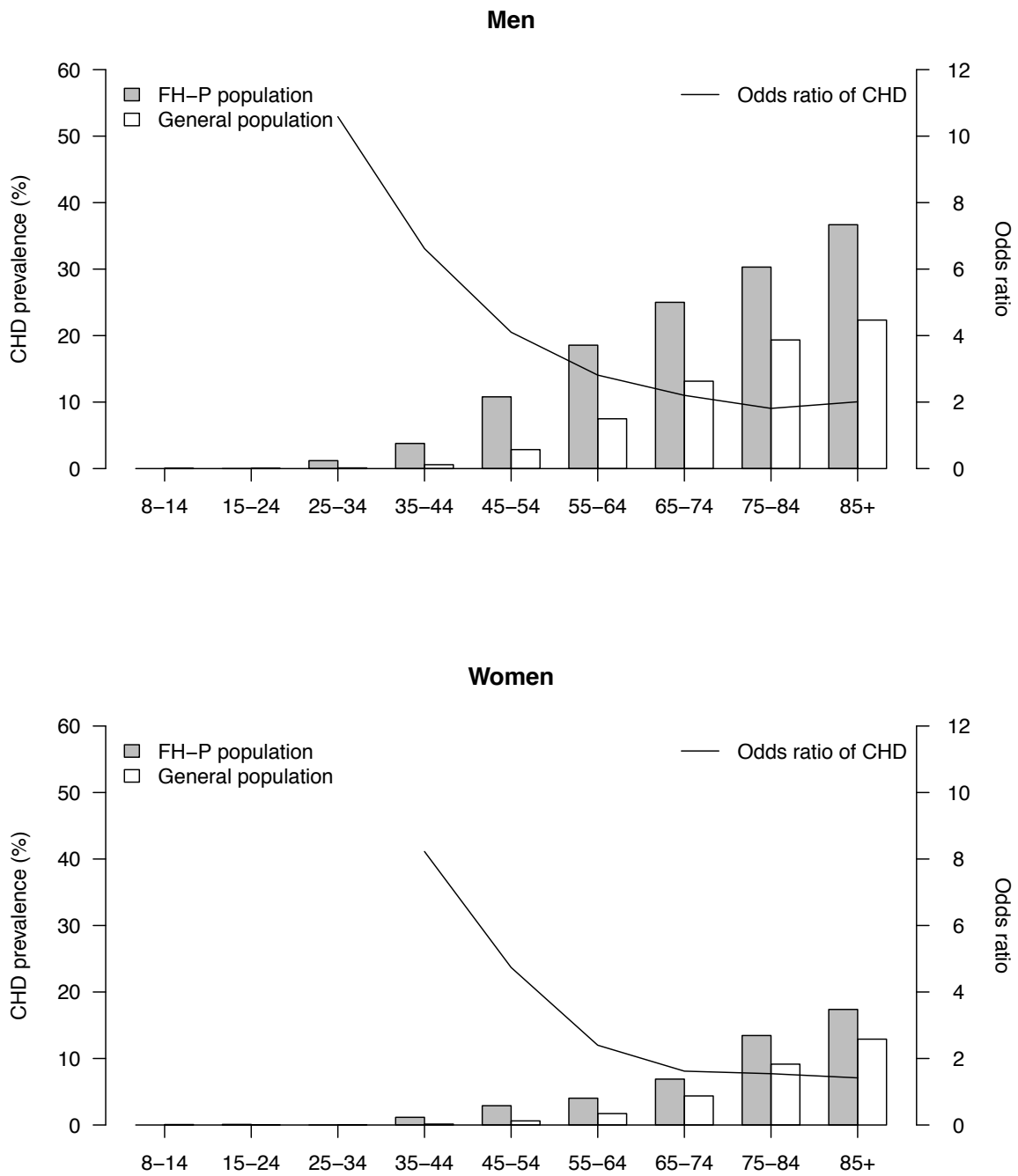
	Fenotipo de HF	Población general	valor P
N	14.699	2.539.944	
Edad, media (DS)	61,5 (15,6)	54,1 (18,7)	<,001
Sexo varón, %	45,9	47,4	,004
Hipertensión, %	50,3	33,6	<,001
Diabetes mellitus, %	19,7	13,1	<,001
Fumadores activos, %	38,1	35,9	<,001
Obesidad, %	25,7	21,1	<,001
IMC, media (DS)	28,3 (4,8)	27,5 (5,3)	<,001
Historia personal de ECV, %	17,5	8,1	<,001
Historia personal de EC, %	11,8	4,8	<,001
Historia personal de ictus, %	4,9	2,6	<,001
Historia personal de EAP, %	4,3	2,1	<,001
Recibiendo tratamiento hipolipemiante, %	86,5	19,2	<,001
PAS mmHg, media (DS)	130,2 (15,4)	127,1 (15,5)	<,001
PAD mmH, media (DS)	75,9 (10,1)	75,1 (10,3)	<,001
CT mg/dl, media (DS)	254,7 (65,4)	196,9 (39,5)	<,001
cLDL no tratado mg/dl, media (DS)	284,1 (37,2)	129,4 (38,0)	<,001
cLDL mg/dl, media (DS) (LLT)	171,9 (60,2)	118,7 (33,8)	<,001
cHDL mg/dl, media (DS)	55,3 (13,8)	55,0 (14,9)	<,02
TG mg/dl, media (DS)	153,9 (91,0)	121,1 (74,9)	<,001
HbA1C, media (DS)	6,24 (1,4)	6,0 (1,2)	<,001
Creatinina, media (DS)	0,92 (0,4)	0,9 (0,3)	<,001

cHDL: colesterol de las lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol de las lipoproteínas de baja densidad; CT: colesterol total; DS: desviación estandard; EAP: enfermedad arterial periférica; EC: enfermedad coronaria; ECV: enfermedad cardiovascular; HbA1C: glucohemoglobina; IMC: índice de masa corporal; LLT: *lipid-lowering therapy*; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; TG: triglicéridos.



**Figura 7. Valores medios de cLDL por edad en la población con fenotipo de hipercolesterolemia familiar, con y sin tratamiento hipolipemiente. cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.**

Entre la población con F-HF, 2.578 pacientes tenían un historial de ECV (17,54%) y 2.077 de ellos con EC (14,13%). Considerando la población general mayor de 18 años, los pacientes con F-HF tenían 3,5 veces mayor prevalencia de EC que la población general, prevalencia que se incrementaba hasta 4,5 veces en el grupo de edad entre los 35 y 59 años (edad media de 50,3 años); en el subgrupo de edad entre 33 y 44 años, la prevalencia de EC era 8,2 veces superior en mujeres y 6,4 veces superior en hombres, en comparación con la población sin F-HF. La prevalencia de EC por sexo, grupo de edad y presencia de F-HF se muestra en la **figura 8**. Con independencia de la ECV específica analizada, la prevalencia estratificada por la presencia de F-HF no difirió según el sexo (**Tabla 7**).



**Figura 8. Comparación de la prevalencia de enfermedad coronaria (EC) en la población con fenotipo de hipercolesterolemia familiar (F-HF) frente a la población general y la odds ratio de EC en la población con F-HF respecto a la población general, por edad y sexo. CHD: coronary heart disease; FH-P: familial hypercholesterolemia phenotype.**

**Tabla 7. Proporción de enfermedades cardiovasculares por sexo en individuos con fenotipo de hipercolesterolemia familiar y población general**

Enfermedades cardiovasculares	Sexo	Fenotipo de HF	Población general	Ratio	Valor <i>P</i>
N	Varón	6.747	1.203.924		
	Mujer	7.952	1.336.021		
Enfermedad coronaria	Varón	17,6%	7,0%	2,50	,80
	Mujer	7,0%	2,9%	2,39	
Enfermedad arterial periférica	Varón	6,6%	3,3%	2,00	,14
	Mujer	2,5%	1,2%	2,13	
Ictus	Varón	5,9%	3,2%	1,80	,13
	Mujer	4,1%	2,1%	1,90	
Enfermedad cardiovascular	Varón	24,6%	11,2%	2,19	,48
	Mujer	11,6%	5,4%	2,12	

HF: hipercolesterolemia familiar

### **4.3. Objetivo 3: identificar las características clínicas asociadas al fenotipo de hipercolesterolemia familiar con enfermedad cardiovascular**

Las características clínicas según la presencia de ECV son mostradas en la **tabla 8**. En el análisis multivariante, la edad y los FRCV clásicos, pero no el sexo, fueron independientemente asociados con la presencia de EC en la población con F-HF (**Tabla 9**).

**Tabla 8. Comparación de las características basales de la población con fenotipo de hipercolesterolemia familiar, con y sin enfermedad cardiovascular**

	con ECV	sin ECV	valor <i>P</i>
N	2.578	12.121	
Edad, media (DS)	69,3 (11,4)	59,0 (15,9)	<,001
Sexo varón, %	64,3	42,0	<,001
Hipertensión, %	74,4	45,1	<,001
Diabetes mellitus, %	34,8	16,5	<,001
Fumadores activos, %	52,9	35,4	<,001
Obesidad, %	32,4	24,3	<,001
IMC, media (DS)	29,1 (4,6)	28,2 (4,9)	<,001
Recibiendo tratamiento hipolipemiante, %	97,8	84,1	<,001
PAS mmHg, media (DS)	132,2 (16,1)	129,9 (15,2)	<,001
PAD mmH, media (DS)	74,1 (10,3)	76,3 (10,0)	<,001
CT mg/dl, media (DS)	216,2 (56,2)	262,9 (64,3)	<,001
cLDL mg/dl, media (DS)	137,0 (49,1)	179,4 (59,8)	<,001
cLDL no tratado mg/dl, media (DS)	288,0 (35,5)	283,3 (37,5)	<,001
cHDL mg/dl, media (DS)	50,8 (12,8)	56,3 (13,8)	<,001
TG mg/dl, media (DS)	153,9 (91,2)	154,8 (89,6)	,4
HbA1C, media (DS)	6,5 (1,4)	6,2 (1,3)	<,001
Creatinina, media (DS)	1,06 (0,5)	0,9 (0,3)	<,001

cHDL: colesterol de las lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol de las lipoproteínas de baja densidad; CT: colesterol total; DS: desviación estándar; ECV: enfermedad cardiovascular; HbA1C: glucohemoglobina; HF: hipercolesterolemia familiar; IMC: índice de masa corporal; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; TG: triglicéridos.

**Tabla 9. Odds ratio de la asociación de enfermedad coronaria en la población con fenotipo de hipercolesterolemia familiar (análisis multivariante)**

Diagnóstico	OR (IC)	Valor <i>P</i>
Edad (10 años)	1,10 (1,14-1,18)	<,001
cLDL (20 mg)	2,02 (1,90-2,04)	<,001
Diabetes	2,00 (1,90-2,04)	<,001
Hipertensión	1,55 (1,48-1,62)	<,001
Creatinina (1 mg)	1,22 (1,14-1,29)	<,001
Fumador	1,16 (1,10-1,22)	<,001
Obesidad	1,06 (1,01-1,11)	,01
cHDL (10 mg)	1,05 (1,03-1,07)	<,001
Triglicéridos (20 mg)	1,03 (1,02-1,03)	<,001
Sexo (hombres)	0,97 (0,92-1,02)	,34

cHDL: colesterol de las lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol de las lipoproteínas de baja densidad; IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio.

La edad media (DS) de aparición de EC fue de 64,9 (12,4) años para la población total en estudio y de 60,5 (12,0) años en los participantes con F-HF. Al tiempo de aparición de EC, el 31% de los individuos eran menores de 55 años, y el 63% eran menores de 65 años.

#### 4.4. Objetivo 4: describir el tratamiento hipolipemiante (*lipid-lowering therapy*, LLT) que se realiza en la población con F-HF

Encontramos que el 13,5% de los pacientes con F-HF no estaban recibiendo LLT, pero la proporción era de 48,9% en los participantes menores de 45 años. Entre aquéllos en tratamiento, el 73,1% estaba tomando fármacos con menos de un 50% de capacidad de reducción de lípidos; el 24,5% estaba recibiendo LLT de alta potencia hipolipemiante (con 50%-60% de capacidad de reducción de lípidos); y el 2,2% tenía una terapia combinada, con potencia de reducción del cLDL superior al 60% (**Tabla 10**).

**Tabla 10. Distribución por edad del valor medio de cLDL y uso del tratamiento hipolipemiante en pacientes con fenotipo de hipercolesterolemia familiar**

Grupo de edad (a)	N	% Tratamiento	cLDL medio (mg/dl)	Baja, <30%	Moderada, 30%-50%	Alta, 50-60%	Muy alta, >60%
8-14	160	15,6	219	69,5%	19,7%	4,0%	6,8%
15-24	207	28,0	218	23,5%	52,3%	22,1%	2,1%
25-34	452	43,6	224	8,4%	60,9%	24,9%	5,0%
35-44	1.221	58,7	214	8,8%	65,1%	21,8%	4,1%
45-54	2.024	82,1	191	8,8%	62,6%	26,0%	2,4%
55-64	3.775	91,1	171	9,6%	63,3%	24,4%	2,4%
65-74	3.920	96,3	155	10,4%	61,9%	25,4%	1,9%
75-84	2.296	97,1	150	11,8%	61,9%	24,6%	1,4%
>84	644	96,0	154	15,1%	63,8%	19,8%	1,0%

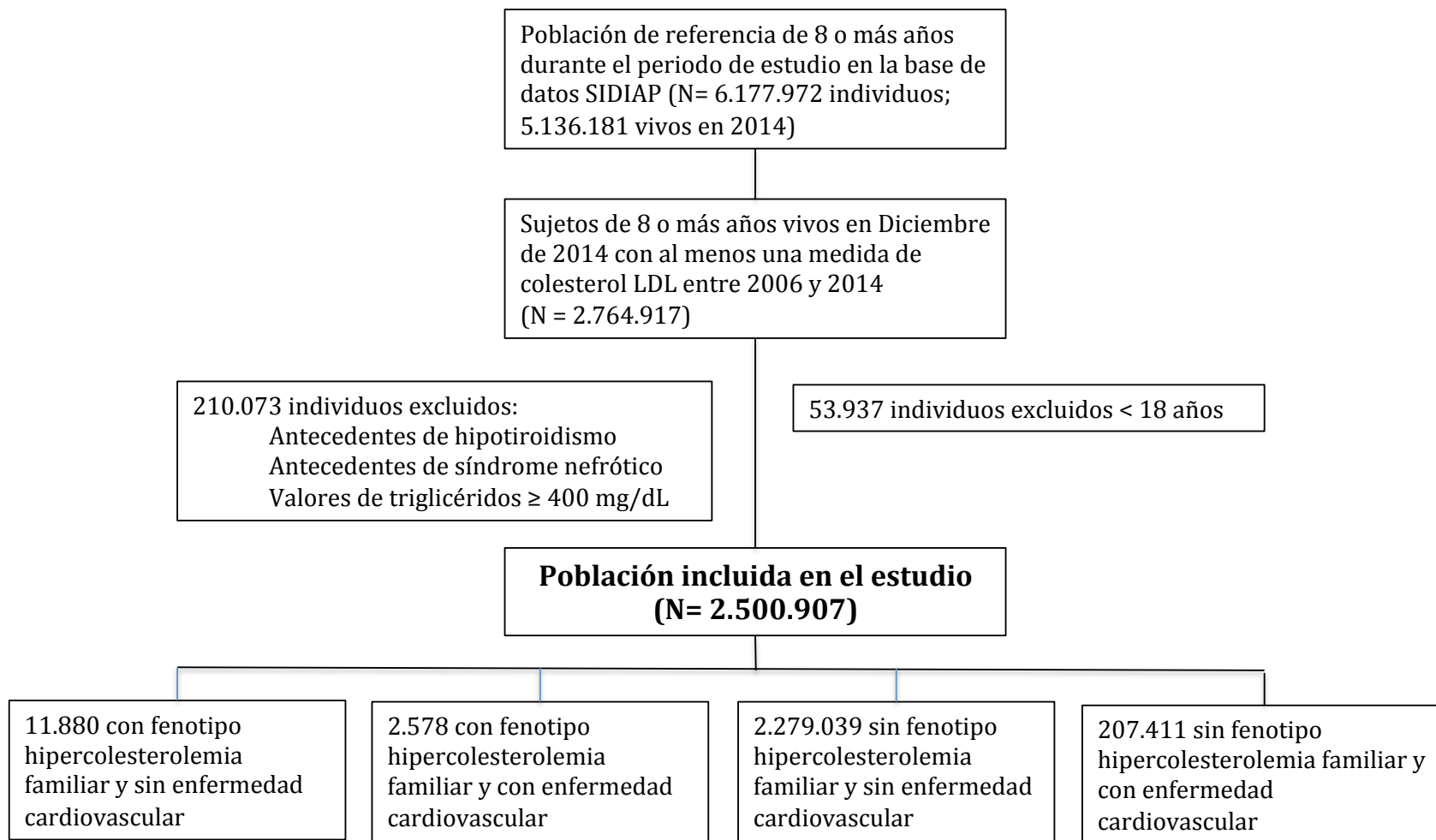
cLDL: colesterol de las lipoproteínas de baja densidad; LLT: *lipid-lowering therapy* (tratamiento hipolipemiante).



El cLDL medio en pacientes con F-HF era de 171,9 mg/dl el cLDL medio pretratado era de 284,1 mg/dl. De media, el porcentaje de participantes que recibieron LLT de alta o muy alta intensidad era 9 puntos porcentuales inferior en mujeres que en hombres, con independencia del grupo de edad. El MPR excedía del 80% en más de la mitad (51,2%) de los participantes en el estudio con F-HF a los que se les prescribió LLT.

#### **4.5. Objetivo 5: estimar el número y tipo de pacientes candidatos a recibir iPCSK9 en nuestro medio**

De las 2.764.917 personas en que se registró al menos una medición de cLDL, 2.500.907 pacientes tenían  $\geq 18$  años, sin antecedentes de hipotiroidismo, síndrome nefrótico ni triglicéridos basales  $\geq 400$  mg/dl. En la **figura 9** se muestra el diagrama de flujo de este análisis secundario. Se identificaron 14.458 participantes con F-HF y 207.411 participantes con ECV.



**Figura 9. Diagrama resumen de la selección de participantes para el análisis secundario del estudio: estimar el número y tipo de pacientes candidatos a recibir iPCSK9 en nuestro medio.** cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; SIDIAP: Sistema de Información Para el Desarrollo de Investigación de Atención Primaria

En el global de esta población a estudio, el 43,3% de los individuos que recibían tratamiento se les imputó la variable cLDL basal. La media del cLDL antes del tratamiento fue de 166 mg/dl y el cLDL medio observado (tratados y no tratados) fue de 110 mg/dl. La potencia hipolipemiente media utilizada fue de 32,6% y se observó una adherencia medida por MPR de 71,3% (**Tabla 11**).

La media del cLDL antes del tratamiento fue de 285 mg/dl en los sujetos con F-HF sin ECV y de 287 mg/dl en los sujetos con F-HF con ECV. De forma respectiva, el cLDL medio observado (tratado y no tratado) fue de 165 mg/dl y 143 mg/dl en los individuos con F-HF sin ECV y en los individuos con F-HF con ECV. La potencia hipolipemiente media utilizada fue de 41,9% y de 49,5% en los individuos con F-HF sin ECV y en los individuos con F-HF con ECV, respectivamente. Se observó una adherencia medida por MPR de 66,2% en los individuos con F-HF sin ECV y de 69,6% en los individuos con F-HF con ECV (**Tabla 11**).

En los individuos sin F-HF con ECV se observó un cLDL medio antes del tratamiento de 148 mg/dl y un cLDL medio observado (tratado y no tratado) de 93 mg/dl. La potencia hipolipemiente media utilizada fue de 35,5% y se observó una adherencia medida por MPR de 73% (**Tabla 11**).

La proporción de tratamiento combinado (estatina + ezetimiba) fue de 0,9% en la población global, de 2,6% en los individuos con F-HF sin ECV, de 6,6% en los individuos con F-HF con ECV y de 1,9% en los sujetos sin F-HF con ECV (**Tabla 11**).

El número de candidatos a iPCSK9 según los diferentes criterios se muestran, por subgrupos de pacientes y en función del LLT que reciben, en la **tabla 12**.

En la **tabla 13** se muestra el número de pacientes candidatos en un escenario de tratamiento optimizado. Aproximadamente la mitad de los candidatos a tratamiento con iPCSK9 son pacientes con fenotipo HF según los criterios de la SEA (100) y la NICE (102)(103). Según los criterios de la ESC/EAS (104) y en mayor medida del SNS (98)(99) y la SEC (101), más del 75% de los candidatos son pacientes en prevención secundaria.

**Tabla 11. Tiempo entre el inicio del tratamiento hipolipemiente y la determinación del cLDL, valores de cLDL antes y durante el tratamiento, potencia hipolipemiente media utilizada, porcentaje de terapia combinada (estatina + ezetimiba) y adherencia media según MPR en toda la población y en cada subgrupo**

<b>Situación clínica</b>	<b>Tiempo inicio de tratamiento-determinación de cLDL (años)</b>	<b>cLDL antes del tratamiento (mg/dl)</b>	<b>cLDL con tratamiento (mg/dl)</b>	<b>Potencia hipolipemiente media utilizada (%)</b>	<b>Tratamiento combinado estatina+ezetimiba (%)</b>	<b>Adherencia (MPR, %)</b>
<b>Población global</b>	6,5 (3,4-9,0)	166	110	32,6	0,9	71,3
<b>Individuos con F-HF sin ECV</b>	7,4 (4,0-9,1)	285	165	41,9	2,6	66,2
<b>Individuos con F-HF con ECV</b>	8,3 (5,3-9,4)	287	143	49,5	6,6	69,6
<b>Individuos sin F-HF con ECV</b>	7,3 (4,1-9,2)	148	93	35,5	1,9	73,0

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; ECV: enfermedad cardiovascular; F-HF: fenotipo de hipercolesterolemia familiar; MPR: *medication possession ratio*. Salvo otra indicación, los valores expresan mediana [intervalo intercuartílico].

**Tabla 12. Número y porcentaje de pacientes candidatos a iPCSK9 en la población del estudio en condiciones de práctica clínica real con y sin tratamiento hipolipemiante optimizado en función de los diferentes criterios**

		SNS	SEA	SEC	NICE	ESC / EAS <i>Task Fore</i>
<b>Individuos con F-HF sin ECV<sup>a</sup> (n = 11.880)</b>	Tratamiento optimizado <sup>b</sup> (n = 1.020)	875 (85,8)	513 (50,3)	586 (48,1) (N = 1.219) <sup>a</sup>	92 (9,0)	128 (12,5)
	Tratamiento sin optimizar <sup>b</sup> (n = 10.860)	10.443 (96,2)	8.560 (78,8)	9011 (78,4) (N = 11.495) <sup>a</sup>	4.023 (37,1)	4.378 (40,3)
<b>Individuos con F-HF con ECV<sup>a</sup> (n = 2.578)</b>	Tratamiento optimizado <sup>b</sup> (n = 860)	556 (64,7)	556 (64,7)	640 (96,8) (N = 661) <sup>a</sup>	182 (21,1)	215 (25,0)
	Tratamiento sin optimizar <sup>b</sup> (n = 1.718)	1.461 (85,0)	1.461 (85,0)	1069 (98,7) (N = 1.083) <sup>a</sup>	859 (50,0)	868 (50,5)
<b>Individuos sin F-HF con ECV<sup>a</sup> (n = 207.411)</b>	Tratamiento optimizado <sup>b</sup> (n = 27.810)	5.495 (19,8)	983 (3,5)	5.753 (27,3) (N = 21.043) <sup>a</sup>	206 (0,7)	1.405 (5,1)
	Tratamiento sin optimizar <sup>b</sup> (n = 179.601)	86.730 (48,3)	36.073 (20,1)	48.039 (47,0) (N = 102.292) <sup>a</sup>	13.395 (7,5)	29.003 (16,2)

ECV: enfermedad cardiovascular; ESC/EAS: *European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society*; F-HF: fenotipo de hipercolesterolemia familiar; iPCSK9: inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9; MPR: *medication possession ratio*; NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*; SEA: Sociedad Española de Arteriosclerosis; SEC: Sociedad Española de Cardiología; SNS: Sistema Nacional de Salud. Los valores expresan n (%).

<sup>a</sup> En el criterio SEC, solo se considera la enfermedad coronaria.

<sup>b</sup> Estatina con capacidad reductora > 50% y MPR > 80%. El resto, no optimizado.

**Tabla 13. Número y porcentaje de pacientes candidatos a iPCSK9 en la población del estudio en los diferentes subgrupos con tratamiento hipolipemiante optimizado<sup>a</sup> en función de los diferentes criterios**

	SNS	SEA	SEC <sup>b</sup>	NICE	ESC / EAS Task Force
<b>Individuos con F-HF sin ECV<sup>b</sup> (n = 11.880)</b>	10.196 (85,8)	6.916 (49,8)	6.109 (48,1) (N = 12.714) <sup>b</sup>	1.069 (9,0)	1.484 (12,5)
<b>Individuos con F-HF con ECV<sup>b</sup> (n = 2.578)</b>	1.668 (64,7)	1.668 (64,7)	1.687 (96,8) (N = 1.744) <sup>b</sup>	544 (21,1)	603 (23,4)
<b>Individuos sin F-HF con ECV<sup>b</sup> (n = 207.411)</b>	40.980 (19,8)	7.958 (3,8)	30.186 (24,5) (N = 123.317) <sup>b</sup>	1.618 (0,8)	7.591 (3,7)

ECV: enfermedad cardiovascular; ESC/EAS: *European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society*; F-HF: fenotipo de hipercolesterolemia familiar; iPCSK9: inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9; MPR: *medication possession ratio*; NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*; SEA: Sociedad Española de Arteriosclerosis; SEC: Sociedad Española de Cardiología; SNS: Sistema Nacional de Salud. Los valores expresan n (%).

<sup>a</sup> Estatina con capacidad reductora > 50% y MPR > 80%. El resto, no optimizado.

<sup>b</sup> En el criterio SEC, solo se considera la enfermedad coronaria como ECV.

Para la estimación de pacientes candidatos a tratamiento con iPCSK9 en población española de  $\geq 18$  años, la prevalencia de ECV observada en la población asignada en todo conjunto de datos SIDIAP fue del 6,2%. La prevalencia del F-HF fue del 0,53%. En un escenario de tratamiento optimizado, los criterios del SNS (98)(99) serían los que indicarían más candidatos a tratamiento con iPCSK9, el 1,7% de la población española de  $\geq 18$  años. Los criterios de la NICE (102)(103) serían los que menos candidatos indicarían, serían los más restrictivos, con un 0,1% de la población española  $\geq 18$  años (**Tabla 14**).

La optimización del tratamiento lipídico implica descensos muy importantes de candidatos a tratamiento, con reducciones a la mitad de candidatos en la mayoría de los criterios, siendo la máxima en el caso del criterio del SNS (98)(99) (que pasa del 3,26% al 1,67% de la población) y la mínima en el caso de la NICE (102)(103) (que pasa del 0,60% al 0,11% de la población) (**Tabla 14**).



**Tabla 14. Porcentaje total de pacientes candidatos a iPCSK9 en la población española en escenario real, en escenario con tratamiento optimizado<sup>a</sup>, y número de pacientes que se evitan tratar con iPCSK9 tras optimizar tratamiento**

<b>N = 38.102.546</b>	<b>Escenario real</b>	<b>Escenario con tratamiento optimizado</b>	<b>Pacientes que se evita tratar al optimizar tratamiento</b>
<b>SNS</b>	1.240.526 (3,26)	634.440 (1,67)	606.087 (1,59)
<b>SEA</b>	579.423 (1,52)	196.357 (0,52)	383.066 (1,01)
<b>SEC</b>	752.959 (1,98)	433.971 (1,14)	318.988 (0,84)
<b>NICE</b>	228.726 (0,60)	41.570 (0,11)	187.156 (0,49)
<b>ESC/EAS Task Force</b>	426.958 (1,12)	116.755 (0,31)	310.203 (0,81)

ESC/EAS: *European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society*; iPCSK9: inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9; MPR: *medication possession ratio*; NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*; SEA: Sociedad Española de Arteriosclerosis; SEC: Sociedad Española de Cardiología; SNS: Sistema Nacional de Salud. Los valores expresan n (%).

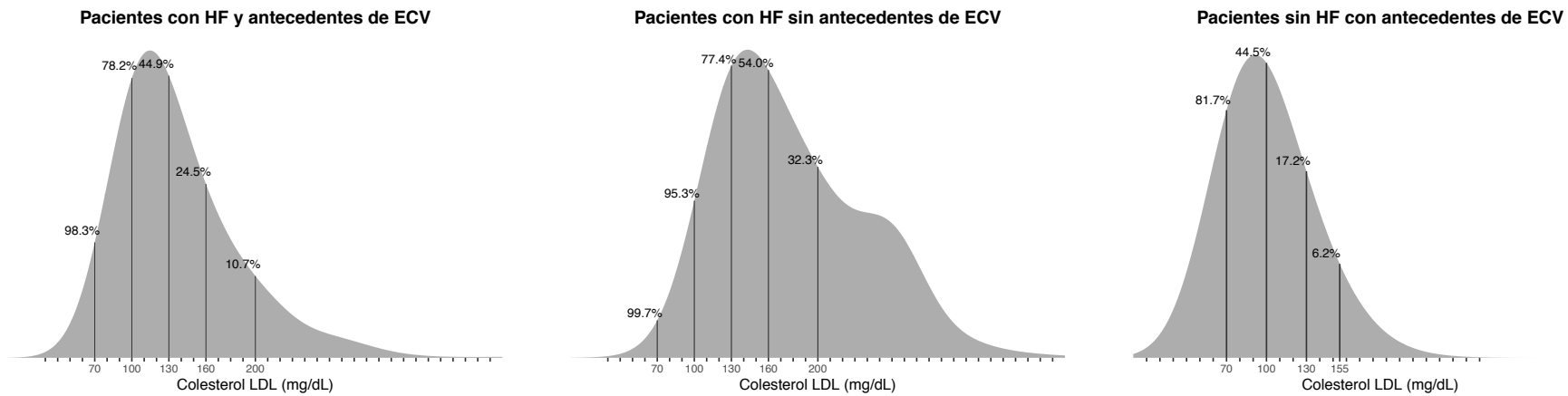
<sup>a</sup>Estatina con capacidad reductora > 50% y MPR > 80%.

En el escenario supuesto de reducción del 50% de cLDL respecto al nivel basal, los pacientes candidatos a iPCSK9 se redujeron considerablemente respecto al escenario basado en las reducciones de cLDL observadas en la práctica clínica real, variando del 0,89% según el SNS hasta el 0,04% del NICE (**Anexo 3**).

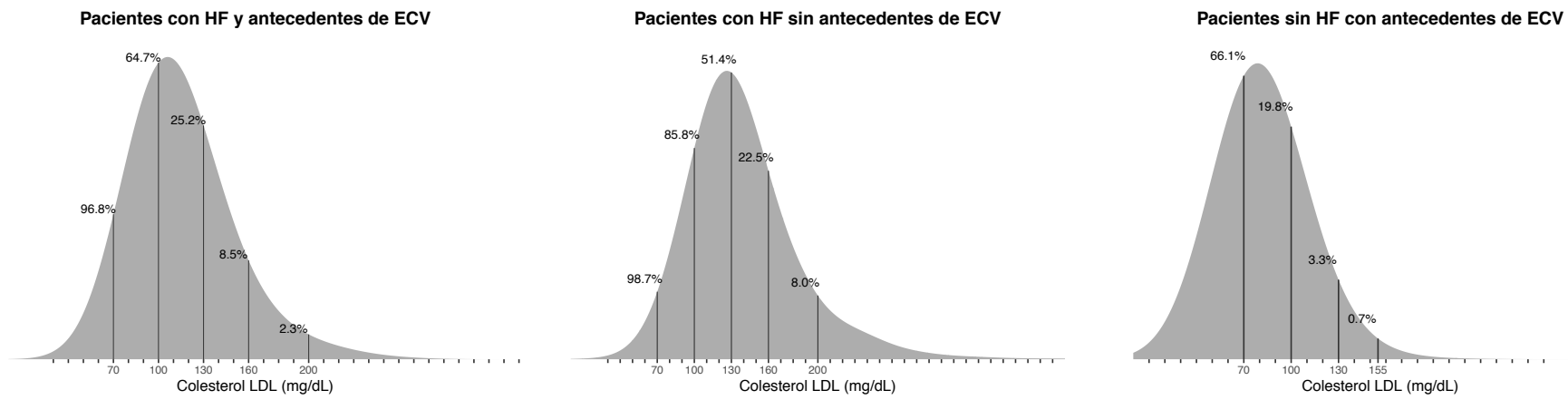
En la **figura 10** se muestra la distribución de la población en función de los valores de cLDL en condiciones de práctica clínica real. Destaca el porcentaje de población con valores de cLDL superiores para cada punto de corte en función de la presencia de F-HF y ECV. El 77,4% de los pacientes con F-HF sin ECV, el 44,9% de los sujetos con F-HF y ECV y el 17,2% de los pacientes con ECV sin F-HF, presentaban valores de cLDL > 130 mg/dl.

En la **figura 11** se muestra la misma distribución pero incluyendo sólo los pacientes que reciben tratamiento optimizado. En este caso, el 51,4% de los pacientes con F-HF sin ECV, el 25,2% de los sujetos con F-HF y ECV y el 3,3% de los pacientes con ECV sin F-HF, presentaban valores de cLDL > 130 mg/dl.

En condiciones de práctica clínica real (**Figura 11**), el 44,5% de los pacientes con ECV sin F-HF estaban por encima de 100 mg/dl mientras que el 81,7% estaban por encima de 70 mg/dl. En la población con F-HF el 95,3% de los sujetos estaban por encima de 100 mg/dl si no tenían antecedentes de ECV y el 78,2% de los sujetos si tenían antecedentes de ECV. El porcentaje de población que estaba por encima de 70 mg/dl en los pacientes con F-HF sin ECV fue de 99,7% y en los pacientes con F-HF con ECV fue de 98,3%.



**Figura 10. Distribución de la población en función de los valores de cLDL en condiciones de práctica clínica real.** cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; ECV: enfermedad cardiovascular; HF: hipercolesterolemia familiar.

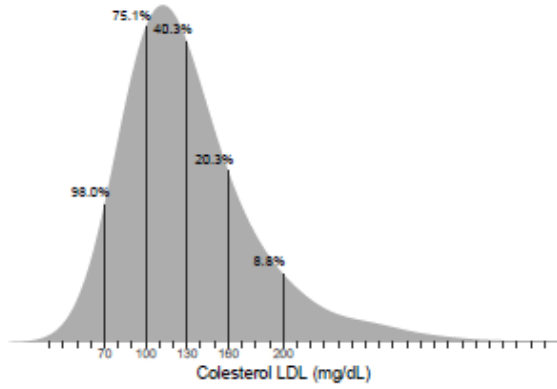


**Figura 11. Distribución de la población en función de los valores de cLDL en los pacientes que reciben tratamiento optimizado.** cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; ECV: enfermedad cardiovascular; HF: hipercolesterolemia familiar.

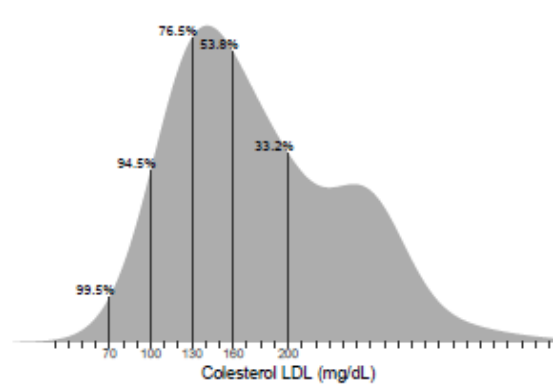
En la **figura 12** se muestra la distribución de la población en función de los valores de cLDL según sexo en condiciones de práctica clínica real. Señalar que en todas las situaciones y en los puntos de corte 70 mg/dl, 100 mg/dl y 130 mg/dl las mujeres presentaban un porcentaje de población superior a los hombres. En los pacientes con F-HF sin ECV, con F-HF y ECV, con ECV sin F-HF el porcentaje de sujetos que presentaban valores de cLDL > 130 mg/dl era de 76,5%, 40,3% y 14,5% en los hombres y de 78,1%, 53,2% y 22,1% en las mujeres respectivamente.

El análisis de sensibilidad de los resultados realizando 20 imputaciones no mostró diferencias relevantes en los resultados ni en la definición de las poblaciones, ni en los valores de cLDL ni en el porcentaje de candidatos a tratamiento con iPCSK9 (**Anexo 4**). El análisis con datos completos mostró valores de cLDL inferiores y un menor porcentaje de candidatos a tratamiento con iPCSK9 (**Anexo 5**). El menor porcentaje de candidatos a tratamiento con iPCSK9 en el análisis de casos completos se debería a que se seleccionó sólo a pacientes con tratamiento y elevado cumplimiento desde hace años.

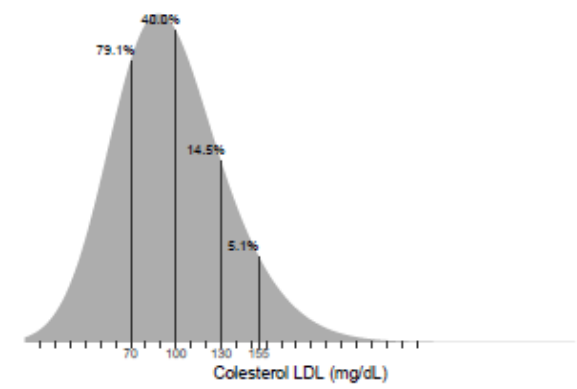
Pacientes con HF y antecedentes de ECV  
Hombres



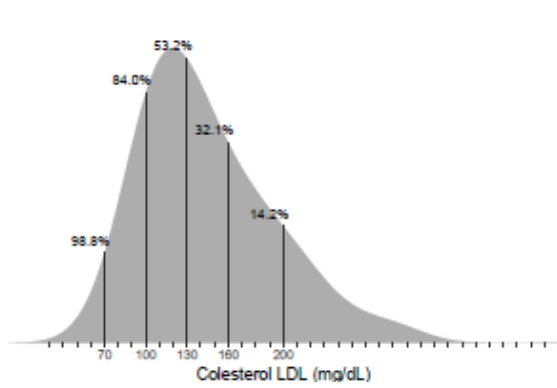
Pacientes con HF sin antecedentes de ECV  
Hombres



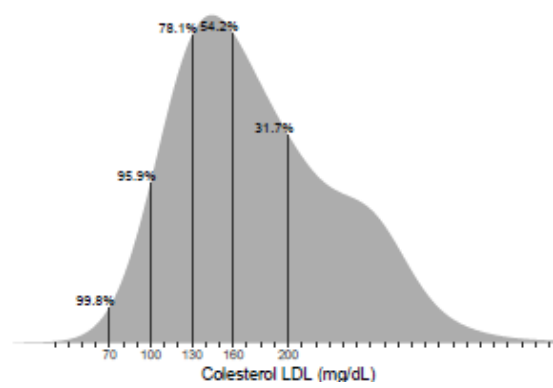
Pacientes sin HF con antecedentes de ECV  
Hombres



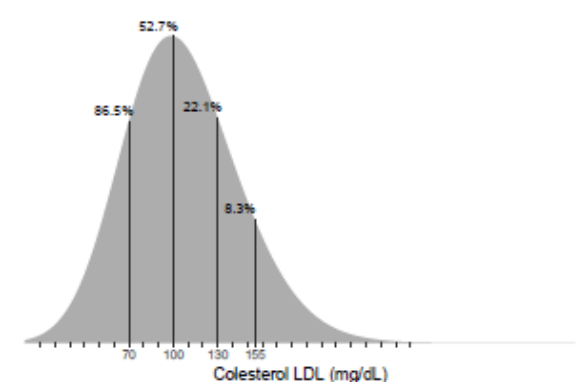
Mujeres



Mujeres



Mujeres



**Figura 12. Distribución de la población en función de los valores de cLDL según sexo en condiciones de práctica clínica real.**  
cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; ECV: enfermedad cardiovascular; HF: hipercolesterolemia familiar.

## **5. DISCUSIÓN**

En el presente estudio se describió por primera vez la prevalencia del F-HF estandarizada por sexo y edad en una población europea mediterránea, siendo de 1:192 y 1:425.774 individuos para el F-HFHe y el F-HFHo, respectivamente. También es un estudio que basado en la comunidad se valoró la prevalencia del F-HF en niños con edades comprendidas entre los 8 y 18 años, detectando una prevalencia de 1:217. Encontramos que la prevalencia de EC era mucho más alta en pacientes con F-HF que en la población general; a pesar de esto, hasta el 14,1% de pacientes con F-HF no estaban bajo LLT, un vacío que alcanzaba el 48,9% en participantes menores de 45 años. Estos resultados sugieren que la HF está infradiagnosticada y su manejo terapéutico no es óptimo y se detecta un retraso en el inicio del tratamiento.

### **5.1. Prevalencia del fenotipo de la hipercolesterolemia familiar heterocigota**

La prevalencia del F-HFHe observada en nuestro estudio fue superior a la clásicamente aceptada (2), similar a la descrita en años recientes en Australia (8), China (9), Estados Unidos (10)(11), y muy cercana a la hallada en Dinamarca (6)(7). Similar a la sugerida por un metaanálisis que incluye 19 estudios de cohortes (estudios publicados en inglés entre enero de 1990 y enero de 2017 que determinan la prevalencia de HF usando criterios clínicos o genéticos)(17). Las cifras de prevalencia estandarizada por edad y sexo fueron ligeramente inferiores a las de la prevalencia bruta porque los participantes en el estudio eran ligeramente mayores que la población de referencia.

El uso de niveles de cLDL ajustados a la edad para diagnosticar HF, en ausencia de criterios genéticos, ha sido previamente validado en nuestra población, con valores de sensibilidad del 91% y valores predictivos positivos (VPP) del 71% para un diagnóstico genético positivo de HF (59). Parece que los criterios actuales de HF basados en los niveles de cLDL ajustados a la edad podrían conducir a una sobreestimación de la prevalencia real, en torno al 20%, debido principalmente a la hipercolesterolemia familiar poligénica o a la hiperlipidemia familiar combinada por lo que la prevalencia real del F-HF en nuestro medio se situaría en torno al 1:217.

Sólo 4.595 pacientes con HF están incluidos en el Registro de HF del Departament de Salut de Catalunya y 2.684 de ellos se les ha realizado el correspondiente estudio genético, según datos a 31 de diciembre de 2018 facilitados por la XULA (Datos no publicados). En base a la población de Cataluña del 2018 (7.543.825 sujetos) (Datos obtenidos de la web de la estadística oficial de Catalunya: [www.idescat.cat](http://www.idescat.cat); consulta: 24 de enero de 2019) y según la prevalencia observada en este estudio se esperarían unos 39.290 pacientes con HF. Por tanto, una proporción muy pequeña de todos los pacientes con HF (11,69%) estaría registrada y únicamente el 6,83% se les habría realizado el estudio genético. Estas tasas de detección bajas son comparables a las de otros países con registros de HF activos. En la mayoría de países la HF se diagnostica en < 1% y las pocas excepciones son Holanda con una tasa de detección del 71%, Noruega del 43%, Islandia del 19%, Suiza del 13%, el Reino Unido del 12% y España del 6% (112).

También en línea con otros estudios (9)(10), observamos diferencias en la prevalencia del F-HFHe entre los distintos grupos de edad. Este resultado sugiere que la



edad podría modular la expresión fenotípica de la enfermedad (10), ya que basamos el diagnóstico del F-HF en los niveles de cLDL. Aunque no se observaron diferencias relacionadas con el sexo en la prevalencia del F-HF en los niños, en los individuos entre 25 y 54 años de edad la prevalencia fue inferior en las mujeres, probablemente debido a los niveles inferiores de cLDL en mujeres premenopáusicas (113). Estos datos sugieren la necesidad de utilizar puntos de corte en el cribado de la HF diferenciados por sexo y edad.

## **5.2. Prevalencia del fenotipo de la hipercolesterolemia familiar homocigota**

Encontramos una prevalencia del F-HFHo mayor de la clásicamente estimada en pacientes hospitalizados, muestras de registros, o cálculos efectuados utilizando la ecuación de Hardy-Weinberg (57), y muy similar a la descrita recientemente en la población española por Sánchez-Hernández Rosa M et al. (15) que al revisar los estudios genéticos realizados para HF en España entre 1996 y 2015 (N = 16.751), de los 11.094 estudios positivos identifican 97 como HFHo, lo que representa una prevalencia estimada de HFHo diagnosticada genéticamente en España de 1:450.000. Del mismo modo, estimamos una prevalencia del F-HFHo muy similar a las descritas por Sjouke et al. en población holandesa de 1:300.000 (13) y por Nordestgaard et al. en población danesa (12) y algo superior a la descrita por Walzer et al. en Alemania (14).

### **5.3. Prevalencia del fenotipo de la hipercolesterolemia familiar en niños**

Según nuestro conocimiento, este es el estudio con la muestra poblacional más grande para estimar la prevalencia del F-HF en una población europea incluyendo niños de 8 a 14 años. Detectamos una prevalencia del F-HF en niños de 0,46%, similar a la observada recientemente en Brasil (114) en adolescentes entre 12 y 17 años donde estiman una prevalencia de HF de 0,50% (1:200). Sin embargo, sólo el 7% de la población catalana entre 8 y 14 años tenía registrado un perfil lipídico que incluyera cLDL, por lo que no podemos descartar algún sesgo de selección que afecte a la estimación de la prevalencia. La prevalencia del F-HF en este grupo fue ligeramente inferior a la observada en una muestra de niños estadounidenses (115) con una tasa de determinación de valores lipídicos del 16%. En general, el único valor lipídico medido en niños es el CT, pero nosotros escogimos utilizar el cLDL por su mayor potencial para diagnosticar HF (116). Los valores de corte de cLDL sexo-específicos están diseñados para ser la herramienta de diagnóstico más precisa para cribar a los familiares de los pacientes con HF en ausencia de diagnóstico genético (116). La recomendación de un criterio de cribado universal basado en los niveles de lípidos en los niños ha generado controversia (116)(117). Nuestros hallazgos apoyan al menos el cribado oportunista para la población pediátrica, y numerosos autores han propuesto que la estrategia de cribado ideal sería la integración de cascadas de cribado directa y inversa (117).

En nuestro estudio los niños de 8 a 14 años con F-HF recibían LLT el 15,6% y sólo el 10,8% era de alta-muy alta potencia hipolipemiente. El Registro SAFEHEART, en

pacientes con HF menores de 18 años con diagnóstico genético en España, indican un uso de estatinas (del 44,2% en la inclusión y del 68,2% en el seguimiento) y de dosis máximas de estatinas (del 3,3% en la inclusión y del 13,9% en el seguimiento) (118). El Registro SAFEHEART define la dosis máxima de estatina con la de artorvastatina 40-80 mg/día o la de rosuvastatina 20-40 mg/día. La discondancia entre los resultados de los dos estudios probablemente es debida por la diferente edad de inclusión.

#### **5.4. Fenotipo de hipercolesterolemia familiar, factores de riesgo cardiovascular y enfermedad cardiovascular**

En nuestro estudio los pacientes con F-HF eran mayores que la población general sin F-HF y tenían una mayor prevalencia de FRCV. Un reciente metaanálisis indica que en la población con HF, la edad, el sexo varón, la hipertensión, la DM, los antecedentes de ECV, el tabaquismo, el IMC, el cHDL bajo, la Lp(a) elevada, el colesterol total antes del tratamiento y el cLDL están asociados de manera significativa e independiente a la ECV, sin embargo con diferentes riesgos atribuibles (119). Por tanto, es necesario un abordaje global de los FRCV en esta población. No obstante, el LLT de alta intensidad debería ser la piedra angular del tratamiento, ya que observamos una fuerte asociación entre la carga lipídica y la presencia de ECV en pacientes con HF.

La prevalencia de FRCV en nuestro estudio fue más alta que la que se observa en el Registro SAFEHEART (es un estudio de cohorte prospectivo, abierto, multicéntrico, de ámbito nacional y a largo plazo, en una población de pacientes de España con HF

definida genéticamente)(41)(42)(86), en el Registro de Dislipemias de la SEA (es una base de datos *on-line*, retrospectiva y prospectiva, donde las diferentes unidades de lípidos españolas acreditadas por la SEA introducen datos de pacientes con trastornos del metabolismo lipídico) (53) y a la observada por Besseling et al. (120) en los Países Bajos que encuentran una menor prevalencia de DM en individuos con HF que con individuos con niveles de lípidos normales. Esta discrepancia podría explicarse por la edad más avanzada de la población con F-HF de nuestro estudio. En nuestro estudio se observó una media de edad de 61,5 años en la población con F-HF y en la población SAFEHEART y en el Registro de Dislipemias de la SEA la media de edad es entorno a 45 años (41)(42)(86) y a 49 años (53), respectivamente.

Cabe enfatizar, que la prevalencia observada de ECV en los individuos con F-HF fue del 24,6% en hombres (del 17,6% en EC). En mujeres, la prevalencia de ECV fue del 11,6% (del 7% en EC). No hubo diferencias en la ratio de prevalencia de ECV en hombres y mujeres con F-HF en comparación con la población general. El Registro SAFEHEART indica una prevalencia de ECV en sujetos con HF del 13%, con una OR de ECV al comparar pacientes con HF frente a pacientes sin HF de 3,01 (41). La edad superior de la población de nuestro estudio podría explicar esta discrepancia.

La prevalencia estimada de ECV en el Registro de Dislipemias de la SEA con una edad media de 49,3 años es del 15,1% (53), la observada en una cohorte de Canadá con una edad media de 43,9 años es del 12,1% (121) y en la cohorte de los Países Bajos con una edad media de 38,3 años es del 9,2% (122). En cambio en un registro de Noruega con una edad media de 58 años es del 24 % (123), similar a nuestro estudio. Por tanto,

la prevalencia estimada de ECV en HF depende en gran medida de la edad media de la cohorte a estudio.

Dentro de la población de entre 35-59 años (con una edad media de 50,3 años), la prevalencia de EC fue 4,75 veces superior en los pacientes con F-HF, comparada con la población general. Esta diferencia fue aún más remarcable en las mujeres con F-HF. En el grupo de entre 36-45 años de edad, la prevalencia de EC fue 8,2 y 6,4 veces superior en las mujeres y los hombres, respectivamente, que en la población general. La edad media de aparición de ECV (60,5 años), fue superior a la esperada, probablemente debido al criterio de selección basado en el cLDL.

La prevalencia de EAP en el presente estudio fue superior a la descrita en la población española del Registro SAFEHEART. En nuestro estudio observamos una prevalencia de EAP en pacientes con F-HF de 6,6% en hombres y de 2,5% en mujeres. El Registro SAFEHEART indica una prevalencia de EAP en sujetos con HF de 1,4% (41). No obstante, en nuestro estudio la ratio de prevalencia de EAP entre pacientes con F-HF y población general fue de 2,00 en varones y 2,13 en mujeres, siendo inferior a la publicada por el Registro SAFEHEART con una ratio de prevalencia de EAP entre pacientes con HF y pacientes sin HF de 7 (41).

En nuestro estudio, también la prevalencia de ictus isquémico en sujetos con F-HF (5,9% en varones y 4,1 % en mujeres) fue superior a la comunicada por el Registro SAFEHEART (1,8%)(41). Por el contrario, la ratio de prevalencia de ictus isquémico entre individuos con F-HF y población general (1,80 en varones y 1,90 en mujeres) fue

superior a la indicada por el Registro SAFEHEART con una ratio de prevalencia de EAP entre pacientes con HF y pacientes sin HF de 1,2 (41).

### **5.5. Fenotipo de hipercolesterolemia familiar y tratamiento hipolipemiante (*lipid-lowering therapy, LLT*)**

En nuestro estudio, el 13,5% de los pacientes con F-HF no estaban recibiendo LLT, un resultado comparable al de otros estudios poblacionales (6)(8)(9). Además, sólo el 26,7% de los pacientes con F-HF bajo LLT estaban recibiendo tratamiento intensivo o muy intensivo. Nuestros resultados también destacan el bajo uso de terapia combinada (es decir, estatina más ezetimiba) (20). En un estudio recientemente publicado, sólo un 52,3% de los adultos con HF definida/probable están tratados con estatinas, y solo el 30,3% de los pacientes con HF definida/probable con estatinas toman una estatina de alta intensidad (124). Es de resaltar que el 48,9% de los pacientes entre 8 y 45 años no estaban bajo LLT y sólo el 26,7% de los tratados recibían LLT de alta intensidad. Esto es particularmente importante porque el 40% de los casos de EC ocurren antes de los 54 años de edad. Este importante retraso en el comienzo del tratamiento, que frecuentemente no se da hasta el primer episodio de ECV, es exacerbado por utilizar un tratamiento de potencia insuficiente.

Destacar que en nuestro estudio las mujeres con F-HF recibían LLT menos potente que los hombres. Estos datos que sugieren que las mujeres son tratadas de manera menos agresiva con LLT respecto a los hombres concuerdan con los publicados por Brett et al. (125).

Otro aspecto a enfatizar es la baja adherencia al tratamiento medida por MPR. Sólo el 51,2% de los participantes con F-HF indicaron alta adherencia al LLT, al igual que en otros estudios (126).

Sólo el 13% de los pacientes entre 8 y 18 años con F-HF estaban recibiendo tratamiento con estatinas en nuestro estudio, frente al 48% de los pacientes anotados en el registro pediátrico de HF en el Reino Unido (127) y el 68,2% de los individuos menores de 18 años con diagnóstico genético de HF del Registro SAFEHEART (118). Ello indica un claro infratratamiento en nuestra población pediátrica. La diferencia entre nuestro estudio y el Registro SAFEHEART puede explicarse porque la mayoría de los niños y adolescentes en el estudio SAFEHEART son mayores de 14 años, tratados en unidades muy seleccionadas y especialmente sensibilizadas con el tratamiento de la HF, que pertenecen a familias en las que los progenitores están diagnosticados y bien concienciados de la importancia de su enfermedad (128).

## **5.6. Pacientes candidatos a recibir iPCSK9**

Cuando analizamos el número de pacientes candidatos a recibir iPCSK9, considerando los diferentes criterios de indicación en base a datos de la práctica clínica real en España, se observaron diferencias muy importantes, entre el 0,1% y un 1,7% de la población  $\geq 18$  años, así como en el tipo de paciente candidato. El objetivo terapéutico de cLDL exigido en cada criterio explica en gran medida estas diferencias. La optimización del LLT reduciría de manera importante el número de candidatos. Si la optimización llegara a obtener una reducción del 50% del cLDL basal en todos los

individuos, la reducción del número de pacientes candidatos a recibir iPCSK9 sería aún más relevante, con reducciones a la mitad de candidatos en la mayoría de los criterios. En orden decreciente de porcentaje de pacientes que se evita tratar con iPCSK9 al optimizar el LLT: se pasaría del 3,26% al 1,67% de pacientes candidatos a iPCSK9 en el caso de los criterios del SNS (98)(99), del 1,52% al 0,52% con los criterios de la SEA (100), del 1,98% al 1,14% según los criterios de la SEC (101), del 1,12% al 0,31% en el caso de los criterios ESC/EAS *Task Force* (104) y del 0,60% al 0,11% según los criterios de la NICE (102)(103).

En el subgrupo de pacientes con F-HF en prevención primaria el número de pacientes candidatos a recibir iPCSK9 tras optimizar el tratamiento se situaría entre el 9% según los criterios de la NICE (102)(103) y el 86% según los criterios del SNS (98)(99). Para el subgrupo de F-HF en prevención secundaria entre el 21% según los criterios de la NICE (102)(103) y el 97% según los criterios de la SEC (101). En pacientes con ECV sin F-HF se situaría entre el 0,8% según los criterios de la NICE (102)(103), el 20% según los criterios del SNS (98)(99) y el 24,5% según los criterios de la SEC (101). El porcentaje de pacientes candidatos en población con F-HF según los criterios de la ESC/EAS (104) obtenidos en nuestro estudio, entre un 12% y 23% según sea prevención primaria o prevención secundaria, son concordantes con los recientemente publicados por el registro de HF de la SEA (129). Las diferencias tan notables del número de posibles candidatos en base a los criterios utilizados, especialmente en pacientes con F-HF en prevención primaria, se deben al umbral de cLDL marcado como indicación de tratamiento, incrementándose considerablemente al pasar de 130 a 100 y de 100 a 70 mg/dl. El 23% de los varones con F-HF sin ECV y el 22% de las mujeres con F-HF sin ECV tenían valores de cLDL entre 70 mg/dl y 130



mg/dl. En nuestra población pasar de un umbral de 100 mg/dl a 70 mg/dl de cLDL implicaría doblar el número de pacientes candidatos a iPCSK9 (**Figuras 10 y 11**). Por tanto, es fundamental determinar cuál es el umbral de cLDL óptimo para indicar iPCSK9 en cada subgrupo de alto RCV.

Por otro lado, existen estudios que muestran que descensos marcados de cLDL, incluso por debajo de 55 mg/dl, puede tener un impacto cardiovascular beneficioso (83)(84). En el estudio FOURIER, centrado en población con evidencia clínica de ECV previa, al añadir evolocumab al tratamiento estándar óptimo con estatinas el 67% de los pacientes alcanzan niveles de cLDL < 40 mg/dl y el 42% < 25 mg/dl y el riesgo absoluto para evento cardiovascular pasa de 11,3% a 9,8% (83). En el estudio ODYSSEY OUTCOMES, en pacientes con un síndrome coronario agudo previo y en tratamiento con estatinas optimizado, la reducción de cLDL al adicionar alirocumab en comparación a placebo a los 4 meses es de 62,7% (37,6 mg/dl versus 93,3 mg/dl) y a los 48 meses de 54,7% (53,3 mg/dl versus 101,4 mg/dl), con una reducción del riesgo relativo del objetivo primario combinado del estudio (muerte por enfermedad coronaria, IM no fatal, ictus isquémico, angina inestable que requiere hospitalización) del 15% y en los pacientes con valores basales de cLDL  $\geq$  100 mg/dl los beneficios son mayores con una reducción del riesgo relativo de 24% (14,9% versus 11,5%) (84). Estos dos estudios refuerzan aún más la teoría lipídica de "cuanto menos cLDL mejor". Hay que señalar que a igualdad de valores de cLDL los pacientes con diagnóstico genético de HF tienen hasta 4 veces más riesgo de ECV que los no HF (130). Es esencial, por tanto, determinar cuál es el umbral óptimo de cLDL y cuáles son los criterios de mal pronóstico para indicar iPCSK9 en cada subgrupo de pacientes. La enfermedad coronaria reciente, difusa, con imposibilidad de revascularización o progresiva son criterios de mal pronóstico en

pacientes en prevención secundaria (131). Recientemente, se han desarrollado dos herramientas válidas que pueden ayudar a mejorar la predicción del riesgo de ECV en los pacientes con HF, la SAFEHEART-RE (42) y Montreal-FH-SCORE (MFHS) (68)(69).

El tipo de paciente también varía entre criterios. La mayoría de los pacientes con HF serían tratados según los criterios del SNS (98)(99), la SEA (100) y especialmente la SEC (101) que se focaliza en pacientes con HF y EC. Los criterios que tratarían a más pacientes con ECV sin HF serían los de la SEC (101) y los de la ESC/EAS (104). Con los conocimientos actuales no podemos determinar cuál serán los umbrales óptimos y costos-eficientes para cada subgrupo de pacientes y por tanto destacar una u otra recomendación.

Otra consideración es que el impacto del colesterol no es el mismo en las diferentes ECV. La mayor reducción de eventos es para la EC (132), por lo que probablemente no se obtenga el mismo beneficio para descensos extremos de cLDL para el resto de ECV. Hay que destacar que las recomendaciones de la SEC (101) son exclusivamente para pacientes con EC.

En un escenario de uso sin restricciones cabría esperar inicialmente un mayor número de candidatos a iPCSK9 entre los pacientes en prevención secundaria, y menor en pacientes con HF, debido al infradiagnóstico en este subgrupo. No obstante, sería esperable un segundo pico de candidatos cuando las medidas que se están implantando para mejorar la detección, como los avisos automáticos de posibles pacientes con HF en la historia clínica electrónica, sean efectivas. Hay que destacar que en España la

dispensación de iPCSK9 es de uso hospitalario a diferencia de otros países europeos lo que conlleva un mayor control sobre su prescripción.

Otro aspecto a considerar es la falta de estudios que demuestran el beneficio cardiovascular asociado a descensos extremos de cLDL en prevención primaria en pacientes mayores de 75 años en población general (133). Recientemente Ramos et al. (134) han publicado un estudio en el que se observa que el uso de estatinas en sujetos mayores de 75 años sin DM tipo 2 y sin ECV no se asocia con una reducción de la ECV aterosclerótica ni con la mortalidad por todas las causas. Sin embargo, en los pacientes con DM tipo 2, las estatinas se relacionan significativamente con una reducción en la incidencia de ECV aterosclerótica y en la mortalidad por todas las causas. Este efecto disminuye a partir de los 85 años y desaparece en nonagenarios. Actualmente, no hay estudios al respecto en población con HF.

En el presente estudio destaca que en condiciones de práctica clínica real podría optimizarse, en todos los subgrupos, la potencia hipolipemiente seleccionada de las estatinas y la adherencia. Un reciente metaanálisis sitúa el grado de control lipídico en población española alrededor del 15% en prevención secundaria y hasta un 65% en prevención primaria, detectándose como en nuestro trabajo una infrautilización del tratamiento de alta intensidad y del uso combinado con ezetimiba (89). En nuestro estudio se observaba que en los individuos con F-HF sin ECV la potencia hipolipemiente media utilizada era del 41,9% y se empleaba tratamiento combinado (estatina + ezetimiba) en el 2,6%. En el caso de los individuos con F-HF con ECV la potencia hipolipemiente media utilizada era del 49,5% y el tratamiento combinado (estatina + ezetimiba) usado era del 6,6%. En los pacientes con HF definida molecularmente

incluidos en el registro SAFEHEART hay un uso de estatinas a dosis máxima (del 40,4% en la inclusión y del 55,7% en el seguimiento) y de tratamiento combinado máximo definido con el uso de una dosis máxima de estatina junto con ezetimiba (del 23,2% en la inclusión y el 39,9% en el seguimiento) (86). Por otro lado, uno de los grandes retos al optimizar el uso racional de los iPCSK9 será evitar el sobrediagnóstico de intolerancia a estatinas (91). En la práctica clínica diaria el uso de sistemas electrónicos en la toma de decisiones del LLT puede mejorar el número de pacientes bien controlados (135).

En el presente trabajo, al simular un escenario con el tratamiento lipídico optimizado, el porcentaje de pacientes candidatos a recibir iPCSK9 según los criterios de la SEC (101) descendería en 1,7 veces. Si se consiguiera una reducción en todos los individuos del 50% del cLDL basal, el porcentaje de pacientes candidatos a recibir iPCSK9 según los criterios de la SEC (101) descendería en 2,7 veces (**Anexo 3**).

En un trabajo reciente, Cannon et al. (136) crean un modelo de simulación de candidatos a recibir iPCSK9, en población americana con ECV sin HF, en base a una titulación sucesiva de dosis y potencia de hipolipemiantes y con objetivo de cLDL < 70 mg/dl. Estiman un porcentaje de candidatos de 14%; inferior al 24,5% estimado en nuestra población según los criterios de la SEC (101) que también marcan un objetivo del cLDL < 70 mg/dl. Estas diferencias se explicarían principalmente por el modelo de simulación empleado. En el mismo artículo se plantean escenarios simulados diferentes y el porcentaje de candidatos a recibir iPCSK9 varía del 6 al 28%. Nuestro escenario de simulación se basa en los efectos observados en la práctica clínica real en pacientes optimizados y desde nuestro punto de vista, este supuesto es más plausible que suponer que el efecto será óptimo y lineal en todos los individuos. En nuestro escenario

alternativo de reducción del 50% de cLDL (**Anexo 3**) los candidatos según el mismo criterio serían del 10,9%.

Dado que la prevalencia del fenotipo de HF en nuestro medio es cercana al 0,5% y que precisa de un tratamiento crónico, indicado a edades tempranas, el impacto directo de los iPCSK9 en el sistema sanitario puede ser importante.

El estudio FOURIER, en pacientes con antecedentes de ECV (IM, ictus isquémico, EAP sintomática), señala que el NNT con evolocumab en un contexto de tratamiento óptimo con estatinas para prevenir un evento de las variables principales del estudio (una muerte cardiovascular, un IM, un ictus isquémico, hospitalización por angina inestable o revascularización coronaria) sería de 74 pacientes durante un período de 2 años (83). Recientemente se han publicado varios subanálisis del estudio FOURIER en pacientes con antecedentes de DM, EAP e IM. El NNT con evolocumab para prevenir un evento de las variables principales a los 3 años de tratamiento en pacientes con DM sería de 37 frente a 62 en pacientes sin DM (137). Los NNT con evolocumab a los 2,5 años de tratamiento para prevenir un evento de las variables principales serían de 29 y 63 en pacientes con y sin EAP respectivamente (138). En los pacientes con IM previo de alto riesgo (IM reciente, múltiples IM previos o enfermedad coronaria multivaso residual) el NNT con evolocumab para prevenir un evento de las variables principales a los 3 años sería de 27-30 frente a 54 en el grupo general con IM previo y 79-130 en los subgrupos de bajo riesgo (139).

El estudio ODYSSEY OUTCOMES (en pacientes con un síndrome coronario agudo previo y en tratamiento con estatinas optimizado) indica que para prevenir la aparición

de un evento de las variables principales del estudio (muerte por EC, IM no fatal, ictus isquémico mortal o no mortal y angina inestable que requiere hospitalización) tendrían que ser tratados con alirocumab 49 pacientes durante 4 años (84). Un nuevo subanálisis del estudio ODYSSEY OUTCOMES indica que la reducción del riesgo absoluto a los 4 años con alirocumab de los eventos cardiovasculares no fatales (IM, ictus isquémico, revascularización coronaria inducida por isquemia, hospitalización por angina inestable o insuficiencia cardíaca) es el doble para los eventos totales respecto al primer evento (140). Por tanto, la NNT para prevenir un evento cardiovascular no fatal con alirocumab a los 4 años sería prácticamente la mitad en los eventos totales respecto en el primer evento.

Hasta la fecha en la literatura médica se encuentran varios estudios de coste-efectividad que muestran resultados heterogéneos. Un trabajo ha mostrado que añadir evolocumab al tratamiento con estatinas y ezetimiba en pacientes con HF puede ser una medida coste-efectiva (141). Por otro lado, un estudio reciente en Estados Unidos, concluye que el tratamiento con iPCSK9 debería reducir su coste en torno al 70% para ser coste-efectivo (142). Otro estudio en población noruega ha estimado que los iPCSK9 serían costo-efectivos únicamente en prevención secundaria en población de edad avanzada de muy alto RCV, y en prevención primaria, las mejores ratios se obtendrían en pacientes con HF y diabéticos de alto RCV (143). Otro estudio realizado en población americana con ECV y/o HF y con un umbral de coste-efectividad de 100.000 dólares/año de vida ajustado por calidad recomiendan descender el precio de los iPCSK9 de 14.000 a 4.536 dólares anuales por paciente y año para que sea coste-efectivo (144). Dos análisis de costo-efectividad de iPCSK9 basados con los resultados del estudio FOURIER y desde una perspectiva del sistema de salud americano obtienen

una RCEI (razón de coste-efectividad incremental) entre 337.729 y 450.000 dólares/año de vida ajustado por calidad (145)(146).

En nuestro medio el coste de los iPCSK9 debería ser probablemente inferior al actual ya que el umbral coste-efectividad está fijado alrededor de 30.000 euros/año de vida ajustado por calidad (147). Un estudio publicado en población española ha mostrado que evolocumab puede ser costo-efectivo en población con HF y en pacientes en prevención secundaria, con una RCEI de 30.893 euros y dentro de los umbrales marcados como coste-efectivos en población española (148). Un nuevo estudio de costo-efectividad del tratamiento con iPCSK9 para pacientes en prevención secundaria en España desde la perspectiva del sistema sanitario público y basándose con el estudio FOURIER pone de manifiesto que, por cada evento cardiovascular evitado, la RCEI es 650.000 euros superior comparado con el tratamiento estándar y indican que el tratamiento con evolocumab no resulta coste-efectivo para pacientes con alto riesgo cardiovascular y cLDL > 100 mg/dl; por todo ello recomiendan revisar considerablemente a la baja el precio de los iPCSK9 (149).

## **5.7. Implicaciones clínicas**

En nuestro estudio, los niveles de cLDL ajustados por edad fueron útiles para el cribado de HF. Considerando que la medición de cLDL es frecuentemente realizado en la práctica clínica, una alta proporción de individuos con F-HF podrían ser identificados en Atención Primaria (150). Utilizando registros de salud electrónicos, detectamos 3,9 veces más pacientes con F-HF que los documentados en el Registro de HF oficial.

Nuestros resultados también apoyan el cribado fenotípico oportunista en poblaciones pediátricas junto con el uso del cribado inverso para mejorar la detección de la HF (151).

Se requiere ulterior investigación para determinar los puntos de corte óptimos de los valores de cLDL para identificar el F-HF según sexo. Asimismo una mejor comprensión de las características específicas del F-HF debería permitir la detección de aquellos pacientes con F-HF con mayor riesgo de ECV.

También habrá que esperar a más trabajos de coste-efectividad que se basen en los resultados del estudio FOURIER (83) y ODYSSEY OUTCOMES (84) para determinar con mayor exactitud cuál es el NNT de los iPCSK9 en los diferentes subgrupos de pacientes. De la misma manera serán necesarios más trabajos para estratificar el riesgo dentro de cada subgrupo. Tales hallazgos tienen implicaciones para ayudar a definir las poblaciones que podrían beneficiarse más del tratamiento con iPCSK9.

## **5.8. Fortalezas y limitaciones del estudio**

Los estudios realizados sobre grandes bases de datos poblacionales que precisan manejar un gran volumen de datos pueden presentar dudas con la calidad del registro de los datos. Este es un problema menor en la base de datos del SIDIAP ya que se trata de una base sometida a un proceso continuo de control de calidad y está ampliamente validada en diferentes estudios nacionales e internacionales, como el estudio EMMA para FRCV (106).



Dado que el SIDIAP recoge información de diferentes base de datos (Aplicativo de Atención Primaria, Base de Datos de Facturación de las Oficinas de Farmacia, Laboratorio del Instituto Catalán de Salud, Conjunto Mínimo de Base de Datos Hospitalarios, Registro Nacional de Mortalidad, Censo) y que contiene datos epidemiológicos y clínicos del 85% de la población catalana y representa el 10% de la población española; esto tiene un enorme potencial para proporcionar una visión global de la epidemiología de la HF y del LLT basada en datos del mundo real.

Por otro lado, ha permitido crear escenarios de simulación con tratamiento optimizado para hacer estimaciones del impacto potencial.

Como limitaciones hay que destacar que nuestra población a estudio incluyó a todos los individuos que se realizaron un análisis de cLDL en un periodo de 8 años, lo que representaba el 53,8% de nuestra población general mayor de 7 años, aproximadamente un 57% de la población general  $\geq 18$  años y 70% en sujetos  $\geq 45$  años. Por lo tanto, no podemos descartar algún sesgo de selección, especialmente en las edades más jóvenes.

Por otro lado, el método empleado para imputar el fenotipo de HF puede haber sobreestimado la prevalencia real de la HF, principalmente con falsos positivos procedentes de hipercolesterolemia familiar poligénica o hiperlipidemia familiar combinada aunque serían igualmente candidatos a iPCSK9. Otra limitación sería la falta de detección de sujetos con genotipo positivo y baja expresividad fenotípica, con niveles más bajos de cLDL. Otro condicionamiento sería la no disponibilidad de Lp(a) ni de antecedentes familiares de ECV.

En el presente trabajo no hemos podido evaluar cual sería el posible impacto de la intolerancia a estatinas en la prescripción de iPCSK9. Otro aspecto a considerar es el infradiagnóstico de la falta de adherencia al LLT al medirlo únicamente por la retirada de los fármacos de las oficinas de farmacia.



## **6. CONCLUSIONES**

1. La prevalencia del F-HF en Cataluña fue mayor de la inicialmente esperada. La prevalencia global observada del F-HF fue del 0,58% o 1:172 individuos. La prevalencia estandarizada por edad y sexo del F-HF fue ligeramente inferior, del 0,52% o 1:192. Teniendo en cuenta que los criterios actuales de HF basados en los niveles de cLDL ajustados a la edad podrían conducir a una sobreestimación de la prevalencia, en torno al 20%, debido principalmente a la hipercolesterolemia familiar poligénica o a la hiperlipidemia familiar combinada, la prevalencia real del F-HF en nuestro medio se situaría en torno al 1:217. La prevalencia del F-HF entre niños de entre 8 y 18 años de edad fue del 0,46% o 1:217 individuos. Encontramos una prevalencia de F-HFHo de 1:425.774 individuos.

Según datos a 31 de diciembre de 2018 facilitados por la XULA y en base a la población de Cataluña del 2018 y la prevalencia observada en este estudio, habría una proporción muy pequeña de todos los pacientes con HF registrada (11,69%) y únicamente el 6,83% se les habría realizado el estudio genético.

Por tanto, la HF es una entidad que está infradiagnosticada y la utilización de los estudios genéticos es escasa.

2. La prevalencia de FRCV en sujetos con F-HF en nuestro estudio fue más alta que la que se observa en los dos principales registros de HF en España, el Registro SAFEHEART (41)(42)(86) y el Registro de Dislipemias de la SEA (53). Esta diferencia podría explicarse por la edad más avanzada de la población con F-HF de nuestro estudio.

3. La prevalencia de ECV en la población con F-HF en nuestro estudio fue superior a la observada en el Registro SAFEHEART (41) y en el Registro de Dislipemias de la SEA (53). Probablemente esta discrepancia se deba, aparte de la mayor edad de nuestra población con F-HF, al control más estricto de los FRCV tanto de los pacientes del Registro SAFEHEART como los del Registro de Dislipemias de la SEA, ya que los pacientes de ambos registros están controlados en la mayoría de ocasiones por especialistas en dislipemias pertenecientes a unidades de lípidos.
  
4. El tratamiento del F-HF no es óptimo, especialmente en mujeres, y existe un retraso en el inicio del tratamiento. Considerando la alta carga de enfermedad aterosclerótica asociada a la HF, sobre todo enfermedad coronaria precoz, es una prioridad desarrollar estrategias en salud pública que permitan el diagnóstico precoz e iniciar el LLT intensivo así como un tratamiento integral del resto de FRCV en sujetos con HF de alto riesgo.
  
5. El número de posibles candidatos a recibir iPCSK9 en condiciones de práctica clínica es muy elevado, y varía mucho según las recomendaciones de las diferentes sociedades científicas, entre un 0,1% y un 1,7% de la población española  $\geq 18$  años. El objetivo de cLDL exigido en cada criterio explica en gran medida estas diferencias. El tipo de pacientes también es heterogéneo entre criterios. El subgrupo de pacientes con un porcentaje más elevado de posibles candidatos serían los pacientes con HF y ECV, aunque en números absolutos el grupo que más casos aporta es el de pacientes en prevención secundaria sin HF. La optimización del tratamiento con estatinas y ezetimiba reduciría de manera importante el número de candidatos. Es necesario también mejorar la adherencia al LLT en pacientes con HF.



## **7. BIBLIOGRAFÍA**



1. Jorgensen NW, Sibley CT, McClelland RL. Using imputed pre-treatment cholesterol in a propensity score model to reduce confounding by indication: results from the multi-ethnic study of atherosclerosis. *BMC Med Res Methodol.* 2013;13:81.
2. Goldstein JL, Hobbs HH BM. Familial hypercholesterolemia. In: Scriver CR, Baudet AL, Sly WS, Valle D, Childs B, Kinzler KW et al., editor. *The metabolic and molecular bases of inherited disease.* New York: McGraw-Hill; 2001. p. 2863–913.
3. 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 Investig Arterioscler.* 2013;25(4):182–93.
4. Mata P, Alonso R, Ruiz A, Gonzalez-Juanatey JR, Badimón L, Díaz-Díaz JL, et al. Diagnóstico y tratamiento de la hipercolesterolemia familiar en España: documento de consenso. *Aten Primaria.* 2015;47(1):56–65.
5. Gidding SS, Champagne MA, De Ferranti SD, Defesche J, Ito MK, Knowles JW, et al. The Agenda for Familial Hypercholesterolemia: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2015;132(22):2167–92.
6. Benn M, Watts GF, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Familial hypercholesterolemia in the danish general population: prevalence, coronary artery disease, and cholesterol-lowering medication. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(11):3956–64.
7. Benn M, Watts GF, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Familial hypercholesterolemia in the danish general population: prevalence, coronary artery disease, and cholesterol-lowering medication. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(12):4758–9.
8. Watts GF, Shaw JE, Pang J, Magliano DJ, Jennings GL, Carrington MJ. Prevalence and treatment of familial hypercholesterolaemia in Australian communities. *Int J*

- Cardiol. 2015;185:69–71.
9. Shi Z, Yuan B, Zhao D, Taylor AW, Lin J, Watts GF. Familial hypercholesterolemia in China: prevalence and evidence of underdetection and undertreatment in a community population. *Int J Cardiol.* 2014;174(3):834–6.
  10. De Ferranti SD, Rodday AM, Mendelson MM, Wong JB, Leslie LK, Sheldrick RC. Prevalence of Familial Hypercholesterolemia in the 1999 to 2012 United States National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES). *Circulation.* 2016;133(11):1067–72.
  11. Safarova MS, Liu H, Kullo IJ. Rapid identification of familial hypercholesterolemia from electronic health records: The SEARCH study. *J Clin Lipidol.* 2016;10(5):1230–9.
  12. 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):3478–90.
  13. Sjouke B, Kusters DM, Kindt I, Besseling J, Defesche JC, Sijbrands EJG, et al. Homozygous autosomal dominant hypercholesterolaemia in the Netherlands: Prevalence, genotype-phenotype relationship, and clinical outcome. *Eur Heart J.* 2015;36(9):560–5.
  14. Walzer S, Travers K, Rieder S, Erazo-Fischer E, Matusiewicz D. Homozygous familial hypercholesterolemia (HoFH) in Germany: An epidemiological survey. *Clin Outcomes Res.* 2013;5(1):189–92.
  15. Sánchez-Hernández RM, Civeira F, Stef M, Perez-Calahorra S, Almagro F, Plana N, et al. Homozygous Familial Hypercholesterolemia in Spain: Prevalence and Phenotype-Genotype Relationship. *Circ Cardiovasc Genet.* 2016;9(6):504–10.

16. Versmissen J, Oosterveer DM, Yazdanpanah M, Defesche JC, Basart DC, Liem AH, et al. Efficacy of statins in familial hypercholesterolaemia: a long term cohort study. *BMJ*. 2008;337:a2423.
17. 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*. 2017;7(9):e016461.
18. Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, Chapman MJ, Ginsberg HN, Cuchel M, et al. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J*. 2015;36(36):2425–37.
19. Neil HA, Hammond T, Huxley R, Matthews DR, Humphries SE. Extent of underdiagnosis of familial hypercholesterolaemia in routine practice: prospective registry study. *BMJ*. 2000;321(7254):148.
20. Catapano AL, Lautsch D, Tokgözoğlu L, Ferrieres J, Horack M, Farnier M, et al. Prevalence of potential familial hypercholesteremia (FH) in 54,811 statin-treated patients in clinical practice. *Atherosclerosis*. 2016;252:1–8.
21. Guglielmi V, Bellia A, Pecchioli S, Medea G, Parretti D, Lauro D, et al. What is the actual epidemiology of familial hypercholesterolemia in Italy? Evidence from a National Primary Care Database. *Int J Cardiol*. 2016;223:701–5.
22. Guallar-Castillón P, Gil-Montero M, León-Muñoz LM, Graciani A, Bayán-Bravo A, Taboada JM, et al. Magnitude and management of hypercholesterolemia in the adult population of Spain, 2008-2010: The ENRICA Study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2012;65(6):551–8.
23. De Backer G, Besseling J, Chapman J, Hovingh GK, Kastelein JJP, Kotseva K, et al. Prevalence and management of familial hypercholesterolaemia in coronary patients: An analysis of EUROASPIRE IV, a study of the European Society of

- Cardiology. Atherosclerosis. 2015;241(1):169–75.
24. Goldstein JL, Brown MS. Familial hypercholesterolemia: identification of a defect in the regulation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase activity associated with overproduction of cholesterol. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1973;70(10):2804–8.
  25. Rader DJ, Cohen J, Hobbs HH. Monogenic hypercholesterolemia: new insights in pathogenesis and treatment. *J Clin Invest*. 2003;111(12):1795–803.
  26. 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):662–80.
  27. Chora JR, Medeiros AM, Alves AC, Bourbon M. Analysis of publicly available LDLR, APOB, and PCSK9 variants associated with familial hypercholesterolemia: Application of ACMG guidelines and implications for familial hypercholesterolemia diagnosis. *Genet Med*. 2018;20(6):591–8.
  28. Usifo E, Leigh SE, Whittall RA, Lench N, Taylor A, Yeats C, et al. Low-density lipoprotein receptor gene familial hypercholesterolemia variant database: update and pathological assessment. *Ann Hum Genet*. 2012;76(5):387–401.
  29. Junyent M, Gilabert R, Jarauta E, Núñez I, Cofán M, Civeira F, et al. Impact of low-density lipoprotein receptor mutational class on carotid atherosclerosis in patients with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2010;208(2):437–41.
  30. Innerarity TL, Weisgraber KH, Arnold KS, Mahley RW, Krauss RM, Vega GL, et al. Familial defective apolipoprotein B-100: low density lipoproteins with abnormal receptor binding. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1987;84(19):6919–23.
  31. Abifadel M, Rabès JP, Devillers M, Munnich A, Erlich D, Junien C, et al. Mutations

- and polymorphisms in the proprotein convertase subtilisin kexin 9(PCSK9) gene in cholesterol metabolism and disease. *Hum Mutat.* 2009;30(4):520–9.
32. Seidah NG, Awan Z, Chrétien M, Mbikay M. PCSK9: A key modulator of cardiovascular health. *Circ Res.* 2014;114(6):1022–36.
  33. Fouchier SW, Dallinga-Thie GM, Meijers JC, Zelcer N, Kastelein JJ, Defesche JC, et al. Mutations in STAP1 are associated with autosomal dominant hypercholesterolemia. *Circ Res.* 2014;115(6):552–5.
  34. 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.* 2016;101(5):2113–21.
  35. Khera A V, Won HH, Peloso GM, Lawson KS, Bartz TM, Deng X, et al. Diagnostic Yield and Clinical Utility of Sequencing Familial Hypercholesterolemia Genes in Patients With Severe Hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(22):2578–89.
  36. Civeira F, Castillo S, Alonso R, Meriño-Ibarra E, Cenarro A, Artied M, et al. Tendon xanthomas in familial hypercholesterolemia are associated with cardiovascular risk independently of the low-density lipoprotein receptor gene mutation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25(9):1960–5.
  37. Civeira F. Guidelines for the diagnosis and management of heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis.* 2004;173(1):55–68.
  38. Oosterveer DM, Versmissen J, Yazdanpanah M, Hamza TH, Sijbrands EJ. Differences in characteristics and risk of cardiovascular disease in familial hypercholesterolemia patients with and without tendon xanthomas: a systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis.* 2009;207(2):311–7.

39. Junyent M, Gilabert R, Zambón D, Núñez I, Vela M, Civeira F, et al. The use of Achilles tendon sonography to distinguish familial hypercholesterolemia from other genetic dyslipidemias. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25(10):2203–8.
40. Mata N, Alonso R, Badimón L, Padró 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;10:94.
41. Pérez de Isla L, Alonso R, Mata N, Saltijeral A, Muñiz 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):2004–10.
42. Pérez de Isla L, Alonso R, Mata N, Fernández-Pérez C, Muñiz O, Díaz-Díaz JL, et al. Predicting Cardiovascular Events in Familial Hypercholesterolemia: The SAFEHEART Registry (Spanish Familial Hypercholesterolemia Cohort Study). *Circulation.* 2017;135(22):2133–44.
43. 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):2146–57.
44. Descamps OS, Gilbeau JP, Leysen X, Van Leuven F, Heller FR. Impact of genetic defects on atherosclerosis in patients suspected of familial hypercholesterolaemia. *Eur J Clin Invest.* 2001;31(11):958–65.
45. Austin MA, Hutter CM, Zimmern RL, Humpries SE. Familial hypercholesterolemia

- and coronary heart disease: a HuGE association review. *Am J Epidemiol.* 2004;160(5):421–9.
46. Kroon AA, Ajubi N, van Asten WN, Stalenhoef AF. The prevalence of peripheral vascular disease in familial hypercholesterolaemia. *J Intern Med.* 1995;238(5):451–9.
  47. Kolansky DM, Cuchel M, Clark BJ, Paridon S, McCrindle BW, Wiegers SE, et al. Longitudinal evaluation and assessment of cardiovascular disease in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol.* 2008;102(11):1438–43.
  48. Goldberg AC, Hopkins PN, Toth PP, Ballantyne CM, Rader DJ, Robinson JG, et al. Familial hypercholesterolemia: screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients: clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol.* 2011;5(3 Suppl):S1–8.
  49. Watts GF, Gidding S, Wierzbicki AS, Toth PP, Alonso R, Brown WV, et al. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolemia from the International FH Foundation. *J Clin Lipidol.* 2014;8(2):148–72.
  50. Knowles JW, O'Brien EC, Greendale K, Wilemon K, Genest J, Sperling LS, et al. Reducing the burden of disease and death from familial hypercholesterolemia: a call to action. *Am Heart J.* 2014;168(6):807–11.
  51. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. Mortality in treated heterozygous familial hypercholesterolaemia: implications for clinical management. *Atherosclerosis.* 1999;142(1):105–12.
  52. 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):2625–33.
53. Pérez-Calahorra S, Laclaustra M, Marco-Benedí V, Lamiquiz-Moneo I, Pedro-Botet J, Plana N, et al. Effect of lipid-lowering treatment in cardiovascular disease prevalence in familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2019;pii: S0021-9150(19)30081-4.
  54. Organization WH. Familial Hypercholesterolaemia (FH) : report of a second WHO Consultation, Geneva, 4 September 1998. 1999.
  55. Williams RR, Hunt SC, Schumacher MC, Hegele RA, Leppert MF, Ludwig EH, et al. Diagnosing heterozygous familial hypercholesterolemia using new practical criteria validated by molecular genetics. *Am J Cardiol*. 1993;72(2):171–6.
  56. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. *BMJ*. 1991;303:893–6.
  57. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016;37(39):2999–3058.
  58. Wierzbicki AS, Humphries SE, Minhas R, Guideline Development Group. Familial hypercholesterolaemia: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2008;337:a1095.
  59. Civeira F, Ros E, Jarauta E, Plana N, Zambon D, Puzo J, et al. Comparison of genetic versus clinical diagnosis in familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*. 2008;102(9):1187–93.
  60. Martín-Campos JM, Plana N, Figueras R, Ibarretxe D, Caixàs A, Esteve E, et al. Autosomal dominant hypercholesterolemia in Catalonia: Correspondence between clinical-biochemical and genetic diagnostics in 967 patients studied in a multicenter clinical setting. *J Clin Lipidol*. 2018;12:1452–62.



61. Marks D, Wonderling D, Thorogood M, Lambert H, Humphries SE, Neil HA. Cost effectiveness analysis of different approaches of screening for familial hypercholesterolaemia. *BMJ*. 2002;324(7349):1303.
62. Oliva J, López-Bastida J, Moreno SG, Mata P, Alonso R. Análisis coste-efectividad de un programa de cribado genético en familiares directos de pacientes con hipercolesterolemia familiar en España. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62(1):57–65.
63. Alonso R, Mata N, Castillo S, Fuentes F, Saenz P, Muñoz O, et al. Cardiovascular disease in familial hypercholesterolaemia: influence of low-density lipoprotein receptor mutation type and classic risk factors. *Atherosclerosis*. 2008;200(2):315–21.
64. Jansen AC, van Aalst-Cohen ES, Tanck MW, Trip MD, Lansberg PJ, Liem AH, et al. The contribution of classical risk factors to cardiovascular disease in familial hypercholesterolaemia: data in 2400 patients. *J Intern Med*. 2004;256(6):482–90.
65. Oosterveer DM, Versmissen J, Schinkel AF, Langendonk JG, Mulder M, Sijbrands EJ. Clinical and genetic factors influencing cardiovascular risk in patients with familial hypercholesterolemia. *Clin Lipidol*. 2010;5(2):189–97.
66. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, Borén J, Andreotti F, Watts GF, et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J*. 2010;31(23):2844–53.
67. Thanassoulis G, Campbell CY, Owens DS, Smith JG, Smith A V, Peloso GM, et al. Genetic associations with valvular calcification and aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2013;368(6):503–12.
68. Paquette M, Dufour R, Baass A. The Montreal-FH-SCORE: A new score to predict cardiovascular events in familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2017;11(1):80–6.

69. Paquette M, Brisson D, Dufour R, Khoury É, Gaudet D, Baass A. Cardiovascular disease in familial hypercholesterolemia: Validation and refinement of the Montreal-FH-SCORE. *J Clin Lipidol*. 2017;11(5):1161–7.
70. 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* [Internet]. 2016;4(10):850–61. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)30041-9](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30041-9)
71. Pérez-Calahorra S, Sánchez-Hernández RM, Plana N, Marco-Benedi V, Pedro-Botet J, Almagro F, et al. Value of the Definition of Severe Familial Hypercholesterolemia for Stratification of Heterozygous Patients. *Am J Cardiol*. 2017;119(5):742–8.
72. Humphries SE, Cooper JA, Capps N, Durrington PN, Jones B, McDowell IFW, et al. Coronary heart disease mortality in severe vs. non-severe familial hypercholesterolaemia in the Simon Broome Register. *Atherosclerosis*. 2018;281(August):207–12.
73. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet*. 2015;385(9976):1397–405.
74. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: Meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*. 2012;380(9841):581–90.
75. Silverman MG, Ference BA, Im K, Wiviott SD, Giugliano RP, Grundy SM, et al.

- Association Between Lowering LDL-C and Cardiovascular Risk Reduction Among Different Therapeutic Interventions. *JAMA*. 2016;316(12):1289–97.
76. 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: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129(25 Suppl 2):S1–45.
77. Jacobson TA, Ito MK, Maki KC, Orringer CE, Bays HE, Jones PH, et al. National Lipid Association Recommendations for Patient-Centered Management of Dyslipidemia: Part 1—Full Report. *J Clin Lipidol*. 2015 Mar;9(2):129–69.
78. Anderson TJ, Grégoire J, Pearson GJ, Barry AR, Couture P, Dawes M, et al. 2016 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in the Adult. *Can J Cardiol*. 2016;32(11):1263–82.
79. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med*. 2013;368(14):1279–90.
80. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, de Jesus JM, Houston Miller N, Hubbard VS, et al. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129(25 Suppl 2):S76–99.
81. Hegele RA, Gidding SS, Ginsberg HN, McPherson R, Raal FJ, Rader DJ et al. Nonstatin Low-Density Lipoprotein-Lowering Therapy and Cardiovascular Risk Reduction-Statement From ATVB Council. *Arter Thromb Vasc Biol*. 2015;35(11):2269–2280.

82. 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):2387–97.
83. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017;376(18):1713–22.
84. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med.* 2018;379:2097–107.
85. Avis HJ, Kusters DM, Vissers MN, Huijgen R, Janssen TH, Wiegman A, et al. Follow-up of children diagnosed with familial hypercholesterolemia in a national genetic screening program. *J Pediatr.* 2012;161(1):99–103.
86. Perez de Isla L, Alonso R, Watts GF, Mata N, Saltijeral Cerezo A, Muñoz 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):1278–85.
87. Lahoz C, Mostaza JM, Pintó X, de la Cruz JJ, Banegas JR, Pedro-Botet J, et al. Control del colesterol-LDL en pacientes con dislipidemias genéticas seguidos en unidades de lípidos y riesgo vascular de la Sociedad Española de Arteriosclerosis. *Clin Investig Arter.* 2015;27(1):1–8.
88. Pijlman AH, Huijgen R, Verhagen SN, Imholz BP, Liem AH, Kastelein JJ, et al. Evaluation of cholesterol lowering treatment of patients with familial hypercholesterolemia: a large cross-sectional study in The Netherlands. *Atherosclerosis.* 2010;209(1):189–94.
89. de la Sierra A, Pintó X, Guijarro C, Miranda JL, Callejo D, Cuervo J, et al. Prevalence,

- Treatment, and Control of Hypercholesterolemia in High Cardiovascular Risk Patients: Evidences from a Systematic Literature Review in Spain. *Adv Ther.* 2015;32(10):944–61.
90. Galve E, Cordero A, Cequier A, Ruiz E, González-Juanatey JR. Degree of Lipid Control in Patients With Coronary Heart Disease and Measures Adopted by Physicians. REPAR Study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2016;69(10):931–8.
91. Gupta A, Thompson D, Whitehouse A, Collier T, Dahlof B, Poulter N, et al. Adverse events associated with unblinded, but not with blinded, statin therapy in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA): a randomised double-blind placebo-controlled trial and its non-randomised non-blind extension p. *Lancet.* 2017;389(10088):2473–81.
92. Lambert G, Sjouke B, Choque B, Kastelein JJ, Hovingh GK. The PCSK9 decade. *J Lipid Res.* 2012;53(12):2515–24.
93. Catapano AL, Papadopoulos N. The safety of therapeutic monoclonal antibodies: Implications for cardiovascular disease and targeting the PCSK9 pathway. *Atherosclerosis.* 2013;228(1):18–28.
94. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2015;372(16):1489–99.
95. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, Robinson J, et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2015;372(16):1500–9.
96. Whayne TF. Defining the Role of PCSK9 Inhibitors in the Treatment of Hyperlipidemia. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2016;16(2):83–92.
97. Puri R, Nissen SE, Somaratne R, Cho L, Kastelein JJ, Ballantyne CM, et al. Impact of

- PCSK9 inhibition on coronary atheroma progression: Rationale and design of Global Assessment of Plaque Regression with a PCSK9 Antibody as Measured by Intravascular Ultrasound (GLAGOV). *Am Heart J*. 2016;176:83–92.
98. AEMPs. Informe de Posicionamiento Terapéutico de evolocumab (Repatha ®) en hipercolesterolemia. 2016;1–6.
99. AEMP. Informe de Posicionamiento Terapéutico de alirocumab (Praluent ®) en hipercolesterolemia. 2016;(15):1–7.
100. Masana L, Ascaso JF, Civeira F, Pedro-Botet J, Valdivielso P, Guisasa C, et al. [Consensus document of the Spanish Society of Arteriosclerosis on indications of inhibitors of PCSK9]. *Clin Investig Arterioscler*. 2016;28(3):164–5.
101. Anguita M, Castro A, Cordero A, García-Moll X, Gómez JJ, González-Juanatey JR, et al. Necesidades no cubiertas con el tratamiento hipolipemiante oral: documento de posicion de la Sociedad Española de Cardiología. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69(11):1083–7.
102. NICE - National Institute for Health and Care Excellence. Alirocumab for treating primary hypercholesterolaemia and mixed dyslipidaemia (TA393). 2016;(22 June 2016).
103. NICE - National Institute for Health and Care Excellence. Evolocumab for treating primary hypercholesterolaemia and mixed dyslipidaemia. 2016;(22 June 2016).
104. Landmesser U, Chapman MJ, Farnier M, Gencer B, Gielen S, Hovingh GK, et al. European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society Task Force consensus statement on proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors: practical guidance for use in patients at very high cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2017;38(29):2245–55.
105. García-Gil M del M, Hermosilla E, Prieto-Alhambra D, Fina F, Rosell M, Ramos R, et

- al. Construction and validation of a scoring system for the selection of high-quality data in a Spanish population primary care database (SIDIAP). *Inform Prim Care*. 2011;19(3):135–45.
106. Ramos R, Balló E, Marrugat J, Elosua R, Sala J, Grau M, et al. Validity for use in research on vascular diseases of the SIDIAP (Information System for the Development of Research in Primary Care): the EMMA study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2012;65(1):29–37.
107. García-Gil M, Blanch J, Comas-Cufí M, Daunis-I-Estadella J, Bolívar B, Martí R, et al. Patterns of statin use and cholesterol goal attainment in a high-risk cardiovascular population: A retrospective study of primary care electronic medical records. *J Clin Lipidol*. 2016;10(1):134–42.
108. Ramos R, García-Gil M, Comas-Cufí M, Quesada M, Marrugat J, Elosua R, et al. Statins for Prevention of Cardiovascular Events in a Low-Risk Population With Low Ankle Brachial Index. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(6):630–40.
109. Ascaso JF, Mata P, Arbona C, Civeira F, Valdivielso P, Masana L. Homozygous familial hypercholesterolaemia: Spanish adaptation of the position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. Consensus document of the Spanish Society of Arteriosclerosis (SEA) and. *Clin Investig Arterioscler*. 2015;27(2):80–96.
110. European Population Demography 2014. EUROSTAT [Internet]. [cited 2016 Nov 8]. Available from: <http://ec.europa.eu/eurostat/web/population-demography-migration-projections/population-data/main-tables#.net>
111. R Core Team [Internet]. A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. 2015. Available from: <https://www.r-project.org>

112. 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):3478–90.
113. Wang X, Magkos F, Mittendorfer B. Sex differences in lipid and lipoprotein metabolism: it's not just about sex hormones. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(4):885–93.
114. Kaestner TL, Bento VF, Pazin DC, Baena CP, Olandoski M, Abreu GA, et al. Prevalence of high cholesterol levels suggestive of familial hypercholesterolemia in Brazilian adolescents: Data from the study of cardiovascular risk in adolescents. *J Clin Lipidol*. 2018;12(2):403–8.
115. Zachariah JP, McNeal CJ, Copeland LA, Fang-Hollingsworth Y, Stock EM, Sun F, et al. Temporal trends in lipid screening and therapy among youth from 2002 to 2012. *J Clin Lipidol*. 2015;9(5 Suppl):S77-87.
116. Descamps OS, Tenoutasse S, Stephenne X, Gies I, Beauloye V, Lebrethon M-C, et al. Management of familial hypercholesterolemia in children and young adults: consensus paper developed by a panel of lipidologists, cardiologists, paediatricians, nutritionists, gastroenterologists, general practitioners and a patient organization. *Atherosclerosis*. 2011;218(2):272–80.
117. 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):1061–6.
118. Saltijeral A, Pérez de Isla L, Alonso R, Muñiz O, Díaz-Díaz JL, Fuentes F, et al. Attainment of LDL Cholesterol Treatment Goals in Children and Adolescents With Familial Hypercholesterolemia. The SAFEHEART Follow-up Registry. *Rev*



- Española *Cardiol* (English Ed. 2017;70(6):444–50.
119. Akioyamen LE, Genest J, Chu A, Inibhunu H, Ko DT, Tu J V. Risk factors for cardiovascular disease in heterozygous familial hypercholesterolemia: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Lipidol*. 2019;13(1):15–30.
  120. Besseling J, Kastelein JJ, Defesche JC, Hutten BA, Hovingh GK. Association between familial hypercholesterolemia and prevalence of type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 2015;313(10):1029–36.
  121. Brunham LR, Cermakova L, Lee T, Prielcelova I, Alloul K, de Chantal M, et al. Contemporary Trends in the Management and Outcomes of Patients With Familial Hypercholesterolemia in Canada: A Prospective Observational Study. *Can J Cardiol*. 2017;33(3):385–92.
  122. Besseling J, Kindt I, Hof M, Kastelein JJP, Hutten BA, Hovingh GK. Severe heterozygous familial hypercholesterolemia and risk for cardiovascular disease: A study of a cohort of 14,000 mutation carriers. *Atherosclerosis*. 2014;233(1):219–23.
  123. Mundal L, Veierød MB, Halvorsen T, Holven KB, Ose L, Iversen PO, et al. Cardiovascular disease in patients with genotyped familial hypercholesterolemia in Norway during 1994-2009, a registry study. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23(18):1962–9.
  124. Bucholz EM, Rodday AM, Kolor K, Khoury MJ, de Ferranti SD. Prevalence and Predictors of Cholesterol Screening, Awareness, and Statin Treatment Among US Adults With Familial Hypercholesterolemia or Other Forms of Severe Dyslipidemia (1999-2014). *Circulation*. 2018;137(21):2218–30.
  125. Victor BM, Teal V, Ahedor L, Karalis DG. Gender differences in achieving optimal lipid goals in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol*.

- 2014;113(10):1611–5.
126. Benson G, Witt DR, VanWormer JJ, Campbell SM, Sillah A, Hayes SN, et al. Medication adherence, cascade screening, and lifestyle patterns among women with hypercholesterolemia: Results from the WomenHeart survey. *J Clin Lipidol*. 2016;10(4):937–43.
  127. Ramaswami U, Cooper J, Humphries SE. The UK Paediatric Familial Hypercholesterolaemia Register: preliminary data. *Arch Dis Child*. 2017;102(3):255–60.
  128. Civeira F, Plana N. Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia in Children and Adolescents: An Unsolved Problem. *Rev Española Cardiol (English Ed)*. 2017;70(6):423–4.
  129. Masana L, Plana N, Pérez-Calahorra S, Ibarretxe D, Lamiquiz-Moneo I, Pedro-Botet J, et al. How many familial hypercholesterolemia patients are eligible for PCSK9 inhibition? *Atherosclerosis*. 2017;262:107–12.
  130. Khera A V, Won HH, Peloso GM, Lawson KS, Bartz TM, Deng X, et al. Diagnostic Yield of Sequencing Familial Hypercholesterolemia Genes in Severe Hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(22):2578–89.
  131. Abu-Assi E, López-López A, González-Salvado V, Redondo-Diéguez A, Peña-Gil C, Bouzas-Cruz N, et al. The Risk of Cardiovascular Events After an Acute Coronary Event Remains High, Especially During the First Year, Despite Revascularization. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2016;69(1):11–8.
  132. Chou R, Dana T, Blazina I, Daeges M, Jeanne TL. Statins for Prevention of Cardiovascular Disease in Adults: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2016;316(19):2008–24.
  133. Barry AR, O'Neill DE, Graham MM. Primary Prevention of Cardiovascular Disease

- in Older Adults. *Can J Cardiol.* 2016;32(9):1074–81.
134. Ramos R, Comas-Cufí M, Martí-Lluch R, Balló E, Ponjoan A, Alves-Cabratos L, et al. Statins for primary prevention of cardiovascular events and mortality in old and very old adults with and without type 2 diabetes : retrospective cohort study. *BMJ.* 2018;362:k3359.
135. Zamora A, Carrion C, Vázquez-Oliva G, Paluzie G, Martín-Urda A, Elosuae R, et al. Theoretical impact on coronary disease of using a computerized clinical decision support system in the prescription of lipid-lowering treatment. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2015;68(1):70–8.
136. Cannon CP, Khan I, Klimchak AC, Reynolds MR, Sanchez RJ, Sasiela WJ. Simulation of Lipid-Lowering Therapy Intensification in a Population With Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *JAMA Cardiol.* 2017;2(9):959–66.
137. Sabatine MS, Leiter LA, Wiviott SD, Giugliano RP, Deedwania P, De Ferrari GM, et al. Cardiovascular safety and efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab in patients with and without diabetes and the effect of evolocumab on glycaemia and risk of new-onset diabetes: a prespecified analysis of the FOURIER randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(12):941–50.
138. Bonaca MP, Nault P, Giugliano RP, Keech AC, Pineda AL, Kanevsky E, et al. Low-Density Lipoprotein Cholesterol Lowering with Evolocumab and Outcomes in Patients with Peripheral Artery Disease: Insights from the FOURIER Trial (Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk). *Circulation.* 2018;137(4):338–50.
139. Sabatine MS, De Ferrari GM, Giugliano R, Huber K, Lewis B, Ferreira J, et al. Clinical Benefit of Evolocumab by Severity and Extent of Coronary Artery Disease. *Circulation.* 2018;138(8):756–66.

140. Szarek M, White HD, Schwartz GG, Alings M, Bhatt D, Bittner VA. Alirocumab Reduces Total Nonfatal Cardiovascular and Fatal Events. *J Am Coll Cardiol.* 2018;73(4):387–96.
141. Gandra SR, Villa G, Fonarow GC, Lothgren M, Lindgren P, Somaratne R, et al. Cost-Effectiveness of LDL-C Lowering With Evolocumab in Patients With High Cardiovascular Risk in the United States. *Clin Cardiol.* 2016;39(6):313–20.
142. Arrieta A, Page TF, Veledar E, Nasir K. Economic Evaluation of PCSK9 Inhibitors in Reducing Cardiovascular Risk from Health System and Private Payer Perspectives. *PLoS One.* 2017;12(1):e0169761.
143. Korman M, Wisløff T. Modelling the cost-effectiveness PCSK9 inhibitors vs. ezetimibe through LDL- C reductions in a Norwegian setting. *Eur Hear J Cardiovasc Pharmacother.* 2018;4(1):15–22.
144. Kazi DS, Moran AE, Coxson PG, Penko J, Ollendorf DA, Pearson SD, et al. Cost-effectiveness of PCSK9 Inhibitor Therapy in Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia or Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *JAMA.* 2016;316(7):743–53.
145. Arrieta A, Hong JC, Khera R, Virani SS, Krumholz HM, Nasir K. Updated Cost-effectiveness Assessments of PCSK9 Inhibitors From the Perspectives of the Health System and Private Payers: Insights Derived From the FOURIER Trial. *JAMA Cardiol.* 2017;2(12):1369–74.
146. Kazi DS, Penko J, Coxson PG, Moran AE, Ollendorf DA, Tice JA, et al. Updated Cost-effectiveness Analysis of PCSK9 Inhibitors Based on the Results of the FOURIER Trial. *JAMA.* 2017;318(8):748–50.
147. García-Lorenzo B, Vallejo-Torres L, Trujillo-María MM, Perestelo-Pérez L, Valcárcel-Nazco C, Serrano Aguilar P. Evaluación económica busca umbral para

- apoyar la toma de decisiones. *Rev Esp Salud Publica*. 2015;89(6):537–44.
148. Villa G, Lothgren M, Kutikova L, Lindgren P, Gandra SR, Fonarow GC, et al. Cost-effectiveness of Evolocumab in Patients With High Cardiovascular Risk in Spain. *Clin Ther*. 2017;39(4):771–786.e3.
149. de Labry AO, Gimeno V, Sierra JF, Matas A, González-Outón J, Alegre EJ. Coste-efectividad e impacto presupuestario del tratamiento con evolocumab frente a estatinas y ezetimiba para la hipercolesterolemia en España. *Rev Española Cardiol*. 2018;71(12):1027–35.
150. Green P, Neely D, Humphries SE, Committee MFAS. Improving detection of familial hypercholesterolaemia in primary care using electronic audit and nurse-led clinics. *J Eval Clin Pract*. 2016;22(3):341–8.
151. Henderson R, O’Kane M, McGilligan V, Watterson S. The genetics and screening of familial hypercholesterolaemia. *J Biomed Sci*. 2016;23:39.

## **8. ANEXOS**

## **Anexo 1. Metodología de imputación de valores basales de cLDL en paciente bajo tratamiento hipolipemiente en los que no se dispone de valores basales.**

El proceso de imputación fue realizado utilizando la librería mice de R (doi:10.18637/jss.v045.i03). Para cada individuo del estudio se utiliza la información de:

- LDL colesterol con tratamiento (valor lineal y cuadrático),
- reducción observada respecto LDL libre de tratamiento,
- edad (valor lineal y cuadrático),
- sexo,
- dosis de estatina,
- cumplimiento a los 6 meses,
- combinación con ezetimiba y
- interacción dosis y cumplimiento.

para generar 10 tablas con valores imputados a través de ecuaciones encadenadas (chained equations) (doi:10.18637/jss.v045.i03).

Los estadísticos descriptivos presentados en este artículo (media, cuantiles o porcentajes) fueron obtenidos como promedio del estadístico observado en cada una de las 10 tablas imputadas. Para el cálculo inferencial (intervalos de confianza y estadísticos de contraste) las reglas de Rubin (doi:10.1002/9780470316696) fueron utilizadas para ajustar por la variación entre imputación.

La **tabla suplementaria 1** reporta el número de valores perdidos para la reducción dependiendo del tipo de estatina o tratamiento con solo ezetimiba, junto con las características basales y la imputación de la reducción promedio.

**Tabla suplementaria 1. Descriptivas según valor imputado.**

<b>atc</b>	<b>missingness</b>	<b>n</b>	<b>age</b>	<b>men</b>	<b>cLDL</b>	<b>MPR</b>	<b>reduction</b>	<b>ezetimiba</b>
C10AA01	missing	132.105	71,84	48,54	114,67	74,61	0,34	1,01
C10AA01	observed	212.437	67,61	49,33	107,27	72,36	0,36	0,31
C10AA02	missing	5.572	76,46	41,10	119,19	76,69	0,28	0,63
C10AA02	observed	1.918	71,37	41,03	117,62	69,38	0,28	0,47
C10AA03	missing	14.525	75,32	47,98	118,68	77,19	0,29	2,70
C10AA03	observed	12.303	72,05	47,92	114,02	73,93	0,29	1,33
C10AA04	missing	2.196	71,50	54,96	117,72	72,42	0,30	8,42
C10AA04	observed	1.223	68,89	51,43	113,95	68,03	0,29	4,58
C10AA05	missing	54.283	70,20	62,50	101,73	76,12	0,39	6,64
C10AA05	observed	47.276	67,27	61,03	92,94	71,32	0,41	3,40
C10AA07	missing	5.239	67,10	62,44	106,63	74,71	0,40	15,02
C10AA07	observed	5.619	64,67	59,49	98,25	70,04	0,41	8,12
C10AA08	missing	1.080	68,13	57,13	121,87	72,96	0,32	10,09
C10AA08	observed	1.644	66,79	51,70	110,12	68,25	0,35	5,72
Eze. only	missing	1.132	67,29	52,83	134,43	0,00	0,23	100,00
Eze. only	observed	1.340	66,32	47,54	129,69	0,00	0,24	100,00

Buscando la normalidad de la variable imputada, se imputo el log cociente entre el valor de LDL libre de LLT y el valor de LDL con LLT. A continuación se muestran los modelos obtenidos en la última iteración del proceso de imputación.



## Anexo 2. Porcentaje de reducción de valores de cLDL en base al tratamiento hipolipemiante utilizado (principio activo y dosis)

**Tabla suplementaria 2.** Ator: Atorvastatina; Rosu: Rosuvastatina; Eze: Ezetimiba 10 mg; Simva: Simvastatina. Pravas: Pravastatina; Lova: Lovastatina; Fluvastatina; Pitavas: Pitavastatina

Tratamiento hipolipemiante de <b>muy alta</b> intensidad (capacidad de reducción de cLDL > 60%)	Ator 80 mg + Eze Rosu 20-40 mg + Eze
Tratamiento hipolipemiante de <b>alta</b> intensidad (capacidad de reducción de cLDL > 50% y < 60%)	Ator 80 mg Rosu 20-40 mg Ator 10-20 mg + Eze Rosu 5-10 mg + Eze Simva 20-40 mg + Eze Pravas 40-80 mg + Eze Lova 40 mg + Eze Fluvas 80 mg + Eze Pitavas 2-4 mg + Eze
Tratamiento hipolipemiante de <b>moderada</b> intensidad (capacidad de reducción de cLDL > 30% y < 50%)	Ator 10-20 mg Rosu 5-10 mg Simva 20-40 mg Pravas 40-80 mg Lova 40 mg Fluvas 80 mg Pitavas 2-4 mg
Tratamiento hipolipemiante de <b>baja</b> intensidad (capacidad de reducción de cLDL < 30%)	Simva 10 mg Prava 10-20 mg Lova 20 mg Fluva 20-40 mg Pitavas 1 mg

Adaptación de: Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2014 Jul 1;63(25 Pt B):2889-934.

### Anexo 3. Escenario simulado alternativo en el que se aplica una reducción del 50% del nivel basal de cLDL.

Los resultados del número y porcentaje de pacientes candidatos a iPCSK9 en la población del estudio se muestran en la **tabla suplementaria 3** y en población Española en la **tabla suplementaria 4**. En este escenario más optimista, los porcentajes de pacientes candidatos a iPCSK9, se reducirían considerablemente respecto al escenario de optimización basado en las reducciones de cLDL observadas en la práctica clínica real.

**Tabla suplementaria 3. Número y porcentaje de pacientes candidatos a iPCSK9 en la población del estudio en los diferentes subgrupos aplicando el supuesto de que se consiguiera una reducción mínima del 50% de cLDL respecto al nivel basal o pre-tratamiento**

	SNS	SEA	SEC <sup>a</sup>	NICE	ESC / EAS <i>Task Force</i>
<b>Individuos con F-HF sin ECV<sup>a</sup></b> N: 11.880	11.293 (95,1)	7.168 (60,3)	77.733 (61,1) (N: 12.714) <sup>a</sup>	251 (2,1)	364 (3,1)
<b>Individuos con F-HF con ECV<sup>a</sup></b> N: 2.578	2.018 (78,3)	2.018 (78,3)	1.709 (98,0) (N: 1.744) <sup>a</sup>	755 (29,3)	742 (28,8)
<b>Individuos sin F-HF con ECV<sup>a</sup></b> N: 207.411	13.465 (6,5)	1.251 (0,6)	13.401 (10,9) (N: 123.317) <sup>a</sup>	206 (0,1)	2.174 (1,1)

ECV: enfermedad cardiovascular; ESC/EAS: *European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society*; F-HF: fenotipo de hipercolesterolemia familiar; iPCSK9: inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9; NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*; SEA: Sociedad Española de Arteriosclerosis; SEC: Sociedad Española de Cardiología; SNS: Sistema Nacional de Salud. Los valores expresan n (%).

<sup>a</sup> En el criterio SEC, solo se considera la enfermedad coronaria como ECV.

**Tabla suplementaria 4. Porcentaje total de pacientes candidatos a iPCSK9 en la población española en escenario real, en escenario que aplica una reducción mínima del 50% de cLDL respecto al nivel basal, y número de pacientes que se evitan tratar con iPCSK9 tras optimizar tratamiento**

N = 38.102.546	Escenario real	Escenario que aplica una reducción mínima del 50% de cLDL respecto al nivel basal	Pacientes que se evita tratar al optimizar tratamiento
SNS	1.240.526 (3,26)	340.938 (0,89)	900.606 (2,36)
SEA	579.423 (1,52)	143.336 (0,38)	436.639 (1,15)
SEC	752.959 (1,98)	278.626 (0,73)	477.131 (1,25)
NICE	228.726 (0,60)	16.491 (0,04)	212.490 (0,56)
ESC/EAS <i>Task Force</i>	426.958 (1,12)	41.589 (0,11)	385.707 (1,01)

ESC/EAS: *European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society*; iPCSK9: inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9; NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*; SEA: Sociedad Española de Arteriosclerosis; SEC: Sociedad Española de Cardiología; SNS: Sistema Nacional de Salud. Los valores expresan n (%).

#### **Anexo 4. Análisis de sensibilidad para ver el efecto de modificar el número de copias en el proceso de imputación.**

Una vez realizado el proceso de imputación con 20 copias, se comparan las poblaciones resultantes (ya que la clasificación de fenotipo HF depende del valor de cLDL) y se observa que las variaciones son extremadamente pequeñas. La población con fenotipo HF sin ECV se incrementa en 21 individuos (0,17%) que se reducen en la población sin fenotipo HF sin ECV y la población sin fenotipo HF con ECV se incrementa en 3 individuos (0,001%) que se reducen en la población con fenotipo HF sin ECV (**Tabla suplementaria 5**):

**Tabla suplementaria 5. Modificaciones en la distribución de las poblaciones en función del número de imputaciones.**

	Distribución de N con 10 imputaciones	Distribución de N con 20 imputaciones	Diferencia de N
<b>F-HF sin ECV</b>	11.880	11.901	21
<b>F-HF con ECV</b>	2.578	2.575	-3
<b>Sin F-HF sin ECV</b>	2.279.038	2.279.017	-21
<b>Sin F-HF con ECV</b>	207.411	207.414	3
<b>TOTAL</b>	2.500.907	2.500.907	0

ECV: Enfermedad cardiovascular; F-HF: fenotipo de hipercolesterolemia familiar.

También se comparan los valores de cLDL pre-tratamiento y la reducción promedio observada en los diferentes grupos, en función del número de imputaciones realizadas. No se observaron diferencias en la mayoría de los grupos y en los que hubo diferencias, éstas fueron mínimas y afectaron sólo la fracción decimal, tal como se ve en la **tabla suplementaria 6**.

**Tabla suplementaria 6. Comparación de los valores de cLDL pre-tratamiento y reducción promedio de cLDL en los diferentes subgrupos en función del número de imputaciones de la variable cLDL pre-tratamiento**

Situación clínica	cLDL(mg/dl) pre- tratamiento	cLDL(mg/dl) pre- tratamiento	Potencia hipolipemiente media utilizada (%)	Potencia hipolipemiente media utilizada (%)
	10 imputaciones	20 imputaciones	10 imputaciones	20 imputaciones
<b>Población global</b>	166,33	166,33	32,57%	32,57%
<b>Individuos F-HF sin ECV</b>	285,22	285,25	41,84%	41,85%
<b>Individuos F-HF con ECV</b>	286,81	287,04	49,54%	49,54%
<b>Individuos sin F-HF con ECV</b>	148,12	148,12	35,52%	35,52%

cLDL: Colesterol de lipoproteínas de baja densidad; ECV: Enfermedad cardiovascular; F-HF: fenotipo de hipercolesterolemia familiar.

Finalmente se compararon el número y porcentaje de pacientes candidatos a iPCSK9 en la población del estudio, en un escenario de LLT optimizado, para los diferentes subgrupos, con los diferentes criterios y en función del número de imputaciones realizadas. De nuevo las diferencias fueron mínimas, siempre inferiores a una unidad porcentual (**Tabla suplementaria 7**).

**Tabla suplementaria 7. Número y porcentaje de pacientes candidatos a iPCSK9 en la población del estudio en los diferentes subgrupos con tratamiento hipolipemiante optimizado<sup>a</sup> en función de los diferentes criterios y del número de imputaciones**

	SNS	SEA	SEC <sup>b</sup>	NICE	ESC / EAS Task Force
<b>Individuos con F-HF sin ECV<sup>b</sup></b>					
N: 11.880 (10 imputaciones)	10.196 (85,8)	5.916 (49,8)	6.109 (48,1) (N: 12.714) <sup>b</sup>	1.069 (9,0)	1.484 (12,5)
N: 11.901 (20 imputaciones)	10.183 (85,6)	5.874 (49,4)	6.066 (47,7) (N: 12.716) <sup>b</sup>	1.053 (8,9)	1.464 (12,3)
<b>Individuos con F-HF con ECV<sup>b</sup></b>					
N: 2.578 (10 imputaciones)	1.668 (64,7)	1.668 (64,7)	1.687 (96,8) (N: 1.744) <sup>b</sup>	544 (21,1)	603 (23,4)
N: 2.575 (20 imputaciones)	1.650 (64,1)	1.650 (64,1)	1.690 (96,8) (N: 1.746) <sup>b</sup>	536 (20,8)	605 (23,5)
<b>Individuos sin F-HF con ECV<sup>b</sup></b>					
N: 207.411 (10 imputaciones)	40.980 (19,8)	7.958 (3,8)	30.186 (24,5) (N: 123.317) <sup>b</sup>	1.618 (0,8)	7.591 (3,7)
N: 207.414 (20 imputaciones)	41.009 (19,8)	7.973 (3,8)	30.208 (25,5) (N: 123.298) <sup>b</sup>	1.613 (0,8)	7.587 (3,7)

ECV: enfermedad cardiovascular; ESC/EAS: *European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society*; F-HF: fenotipo de hipercolesterolemia familiar; iPCSK9: inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9; NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*; SEA: Sociedad Española de Arteriosclerosis; SEC: Sociedad Española de Cardiología; SNS: Sistema Nacional de Salud. Los valores expresan n (%).

<sup>a</sup>Estatina con capacidad reductora >50% i MPR > 80%. El resto, no optimizado.

<sup>b</sup>En el criterio SEC, sólo se considera la enfermedad coronaria como ECV.

## **Anexo 5. Análisis de sensibilidad de excluyendo los individuos con valores perdidos.**

Hemos comparado los valores de cLDL pre-tratamiento, los valores de cLDL con tratamiento, la reducción promedio observada, el porcentaje de tratamiento combinado (estatina + ezetimiba) y la adherencia (MPR) en los diferentes grupos, para los datos con valores imputados y los datos de casos completos. Como era de esperar se observan diferencias, aunque son poco relevantes; los individuos con datos completos presentan valores de cLDL inferiores (~5-7 mg/dl de promedio), tal y como se observa en la **tabla suplementaria 8**.

También hemos comparado el número y porcentaje de pacientes candidatos a iPCSK9 en la población del estudio en los diferentes subgrupos con LLT optimizado en función de los diferentes criterios y para los datos con valores imputados y los datos de casos completos. De manera consecuente con los datos observados en la comparación anterior, en el análisis de casos completos se observan porcentajes de pacientes candidatos a iPCSK9 inferiores a los observados en el análisis con datos imputados (**Tabla suplementaria 9**), más relevantes en los individuos sin hipercolesterolemia familiar y con ECV.

**Tabla suplementaria 8. Comparación de los valores de cLDL pre-tratamiento, los valores de cLDL con tratamiento, la reducción promedio observada, el porcentaje de tratamiento combinado (estatina + ezetimiba) y la adherencia (MPR) en los diferentes grupos, para los datos con valores imputados y los datos de casos completos**

Situación clínica	Con valores imputados	Casos completos
<b>Población global</b>		
cLDL(mg/dl) pre-tratamiento	166	163
cLDL (mg/dl) con tratamiento	110	107
Reducción cLDL media (%)	32,6	33,6
Tratamiento combinado estatina + ezetimiba (%)	0,9	0,6
Adherencia (MPR) (%)	71,3	70,4
<b>Individuos con F-HF sin ECV</b>		
cLDL(mg/dl) pre-tratamiento	285	276
cLDL (mg/dl) con tratamiento	165	159
Reducción cLDL media (%)	41,9	42,5
Tratamiento combinado estatina + ezetimiba (%)	2,6	3,7
Adherencia (MPR) (%)	66,2	63,1
<b>Individuos con F-HF con ECV</b>		
cLDL(mg/dl) pre-tratamiento	287	282
cLDL (mg/dl) con tratamiento	143	144
Reducción cLDL media (%)	49,5	49,3
Tratamiento combinado estatina + ezetimiba (%)	6,6	8,9
Adherencia (MPR) (%)	69,6	63,5
<b>Individuos sin F-HF con ECV</b>		
cLDL(mg/dl) pre-tratamiento	148	141
cLDL (mg/dl) con tratamiento	93	89
Reducción cLDL media (%)	35,5	34,8
Tratamiento combinado estatina + ezetimiba (%)	1,9	1,3
Adherencia (MPR) (%)	73,0	71,2

ECV: enfermedad cardiovascular; ESC/EAS: *European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society*; F-HF: fenotipo de hipercolesterolemia familiar; NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*; SEA: Sociedad Española de Arteriosclerosis; SEC: Sociedad Española de Cardiología; SNS: Sistema Nacional de Salud.

**Tabla suplementaria 9. Número y porcentaje de pacientes candidatos a iPCSK9 en la población del estudio en los diferentes subgrupos con tratamiento hipolipemiante optimizado<sup>a</sup> en función de los diferentes criterios y del número de imputaciones**

Situación clínica	Con imputados	valores	Casos Completos
<b>Individuos con F-HF sin ECV<sup>b</sup></b>			
SNS	85,8		82,2
SEA	49,8		43,7
SEC <sup>b</sup>	48,1		44,7
NICE	9,0		8,1
ESC / EAS <i>Task Force</i>	12,5		11,6
<b>Individuos con F-HF con ECV<sup>b</sup></b>			
SNS	64,7		71,6
SEA	64,7		71,6
SEC <sup>b</sup>	96,8		98,2
NICE	21,1		23,9
ESC / EAS <i>Task Force</i>	23,4		24,7
<b>Individuos sin F-HF con ECV<sup>b</sup></b>			
SNS	19,8		15,0
SEA	3,8		2,8
SEC <sup>b</sup>	24,5		18,8
NICE	0,8		0,6
ESC / EAS <i>Task Force</i>	3,7		2,5

ECV: enfermedad cardiovascular; ESC/EAS: *European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society*; F-HF: fenotipo de hipercolesterolemia familiar; iPCSK9: inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9; NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*; SEA: Sociedad Española de Arteriosclerosis; SEC: Sociedad Española de Cardiología; SNS: Sistema Nacional de Salud. Los valores expresan n (%).

<sup>a</sup>Estatina con capacidad reductora >50% i MPR > 80%. El resto, no optimizado.

<sup>b</sup>En el criterio SEC, sólo se considera la enfermedad coronaria como ECV.





**9. AUTORIZACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN  
CLÍNICA (CEIC) IDIAP JORDI GOL**





**INFORME DEL COMITÈ ÈTIC D'INVESTIGACIÓ CLÍNICA**

Rosa Morros Pedrós, Presidenta del Comitè Ètic d'Investigació Clínica de l'IDIAP Jordi Gol.

**CERTIFICA:**

Que aquest Comitè en la reunió del dia 29/04/2015, ha avaluat el projecte **Estudio epidemiológico de la Hipercolesterolemia Familiar. Estudio COLGE** amb el codi **P15/056** presentat per l'investigador/a **M<sup>a</sup> del Mar Garcia Gil**.

Considera que respecta els requisits ètics de confidencialitat i de bona pràctica clínica vigents.

Barcelona, a 05/05/2015



**10. AUTORIZACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE  
INVESTIGACIÓN CLÍNICA (CEIC) HOSPITAL DR. JOSEP TRUETA**





Avinguda de França s/n.  
17007 Girona  
Telefon 972 940 200  
[www.gencat.net/ics/trueta](http://www.gencat.net/ics/trueta)

**Marta Riera Juncà, Secretària del Comitè d'Ètica d'Investigació Clínica de l'Hospital Universitari de Girona Dr. Josep Trueta, amb domicili a Av. de França s/n 17007 Girona**

**CERTIFICA:**

Que el Comitè d'Ètica d'Investigació Clínica de l'Hospital Universitari de Girona Dr. Josep Trueta, segons consta en l'acta de la reunió celebrada el dia 27/04/2015 ha avaluat el projecte: **Estudio epidemiológico de la hipercolesterolemia familiar. Estudio COLGE**, amb el Dr. ÀLEX VILA BELMONTE com a investigador principal.

Que els documents s'ajusten a les normes ètiques essencials i per tant, ha decidit la seva aprovació.

I, perquè consti, expedeixo aquest certificat.



Girona, 15/05/2015





## **11. ARTÍCULOS DERIVADOS DE LA TESIS DOCTORAL**

## Familial hypercholesterolemia in a European Mediterranean population—Prevalence and clinical data from 2.5 million primary care patients



Alberto Zamora, MD, PhD<sup>1</sup>, Luís Masana, MD, PhD<sup>1</sup>, Marc Comas-Cufí, MSc, Àlex Vila, MD, Núria Plana, MD, PhD, Maria García-Gil, MD, PhD, Lia Alves-Cabratosa, MD, Jaume Marrugat, MD, PhD, Irene Roman, MD, PhD, Rafel Ramos, MD, PhD\*, representing the XULA and ISV-Girona groups

*Department of Medical Sciences, School of Medicine, Campus Salut, University of Girona, Girona, Spain (Drs Zamora and Ramos); Laboratory of Translational Medicine (Translab), School of Medicine, University of Girona, Girona, Spain (Dr Zamora); Xarxa de Unitats de Lipids de Catalunya (XULA), Girona, Spain (Drs Zamora, Masana, and Plana); Lipids and Arteriosclerosis Unit, Blanes Hospital, Girona, Spain (Dr Zamora); Lipids and Arteriosclerosis Research Unit, “Sant Joan” University Hospital, and Internal Medicine Department, IISPV, Universitat Rovira i Virgili, CIBERDEM, Reus, Spain (Drs Masana and Plana); Institut Universitari d’Investigació en Atenció Primària Jordi Gol (IDIAP Jordi Gol), Catalunya, Spain (Drs Comas-Cufí, García-Gil, Alves-Cabratosa, and Ramos); ISV Research Group, Research Unit in Primary Care, Girona, Catalan Institute of Health (ICS), Catalonia, Spain (Drs Comas-Cufí, García-Gil, Alves-Cabratosa, and Ramos); Lipids and Arteriosclerosis Unit, Figueres Hospital, Girona, Spain (Dr Vila); Cardiovascular Epidemiology and Genetics Research Group, IMIM (Hospital del Mar Medical Research Institute), Barcelona, Spain (Drs Marrugat and Roman); and Biomedical Research Institute, Girona (IdIBGi), ICS, Catalunya, Spain (Dr Roman)*

### KEYWORDS:

Familial hypercholesterolemia;  
Cardiovascular disease;  
Electronic health records

**BACKGROUND:** Familial hypercholesterolemia (FH), the most frequent hereditary cause of premature coronary heart disease (CHD), is underdiagnosed and insufficiently treated.

**OBJECTIVES:** The objectives of the study were to estimate the prevalence of the FH phenotype (FH-P) and to describe its clinical characteristics in a Mediterranean population.

**METHODS:** Data were obtained from the Catalan primary care system’s clinical records database (Catalan acronym: SIDIAP). Patients aged >7 years with at least 1 low-density lipoprotein cholesterol measurement recorded between 2006 and 2014 (n = 2,554,644) were included. Heterozygous FH-P and homozygous FH-P were defined by untreated low-density lipoprotein cholesterol plasma

**Funding Sources:** This project was supported by the Spain’s Ministry of Science and Innovation through the Carlos III Health Institute, co-financed with European Union ERDF funds (Network for Prevention and Health Promotion in primary Care [RedIAPP RD06/0018; RD12/0005]; the Red de Investigación Cardiovascular [RD12/0042/0061, RD12/0042/0013], and by the Departament de Salut, Generalitat de Catalunya through the Agency for Health Quality and Assessment of Catalonia [SLT002/16/

00145], and Agency for Management of University and Research Grants [2014 SGR 240; 2014 SGR 902].

<sup>1</sup> These authors contributed equally in the design and preparation of this article.

\* Corresponding author. Institut Universitari d’Investigació en Atenció Primària Jordi Gol (IDIAP Jordi Gol), Catalunya, Spain.

E-mail address: rramos.girona.ics@gencat.cat

Submitted January 31, 2017. Accepted for publication May 24, 2017.

1933-2874/©2017 National Lipid Association. Published by Elsevier Inc. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacl.2017.05.012>

concentrations. The presence of cardiovascular diseases and risk factors was defined by coded medical records from primary care and hospital discharge databases.

**RESULTS:** The age- and sex-standardized prevalence of heterozygous FH-P and homozygous FH-P were 1/192 individuals and 1/425,774 individuals, respectively. In the group aged 8 to 18 years, 0.46% (95% confidence interval: 0.41–0.52) had FH-P; overall prevalence was 0.58% (95% confidence interval: 0.58–0.60). Among patients with FH-P aged >18 years, cardiovascular disease prevalence was 3.5 times higher than in general population, and CHD prevalence in those aged 35 to 59 years was 4.5 times higher than in those without FH-P. Lipid-lowering therapy was lacking in 13.5% of patients with FH-P, and only 31.6% of men and 22.7% of women were receiving high or very high-intensity lipid-lowering therapy.

**CONCLUSION:** Prevalence of FH-P was higher than expected, but underdiagnosed and suboptimally treated, especially in women. Moreover, treatment started late considering the high CHD incidence associated with this condition.

© 2017 National Lipid Association. Published by Elsevier Inc. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introduction

Familial hypercholesterolemia (FH) is an autosomal dominant disorder associated with premature coronary heart disease (CHD).<sup>1</sup> If untreated, men with FH have a 50% risk of fatal or nonfatal CHD by 50 years of age, whereas untreated women are at 30% risk at 60 years.<sup>1</sup> Prevalence of heterozygous FH (HeFH) and homozygous FH (HoFH) in general population has been estimated at 1:500 and 1:1,000,000 respectively,<sup>2</sup> except in regions with high consanguinity rates, such as South Africa, Lebanon, and Quebec, where prevalence is close to 1/100. However, recent population studies disagree with these classical prevalence rates, reporting estimates of 1/200 to 1/250.<sup>3–6</sup> Despite this uncertainty, FH is a major public health concern, and studies assessing its prevalence and clinical characteristics in Mediterranean populations<sup>7</sup> are lacking.

Knowledge about population prevalence and identification of clinical characteristics related to the FH phenotypes (FH-Ps) associated with high risk of cardiovascular diseases (CVD) is a priority for the development of health policies to minimize the disease burden, both to relieve FH effects on the population and to optimize the use of therapeutic resources. The present study aimed to estimate FH prevalence and to describe its clinical characteristics in a European Mediterranean population.

## Methods

### Study design

A cross-sectional study was carried out using data from 2,554,644 patients.

### Data source

The Information System for the Development of Research in Primary Care (Catalan acronym: SIDIAP) is

a clinical database of anonymized longitudinal records containing the information collected from 6,177,972 patients between 2005 and 2014. This database includes information on the clinical activity of 3414 general practitioners and 853 primary care pediatricians in the 274 primary care practices of the Catalan Institute of Health, a public entity providing healthcare coverage to 85% of the population in Catalonia (Spain).<sup>8</sup>

The information recorded includes demographic and lifestyle factors, along with diagnoses (International Classification of Diseases [ICD-10]), hospital discharge information (ICD-9), laboratory tests, and prescribed medications dispensed by community pharmacies. The quality of SIDIAP data for research use has been previously documented, and the database has been widely used to study the epidemiology of CVD and risk factors.<sup>9–11</sup> The authors state that this study complies with the Declaration of Helsinki, and ethics approval for observational research using SIDIAP data was obtained from a local ethics committee.

### Inclusion criteria

All SIDIAP records for individuals aged  $\geq 8$  years, alive on December 2014, and with at least 1 low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) measurement between 2006 and 2014 were eligible for inclusion.

### Exclusion criteria

Patients with a history of hypothyroidism, nephrotic syndrome, or basal triglyceride values  $\geq 400$  mg/dL were excluded.

### Variables and definitions

Participants were defined as receiving lipid-lowering therapy (LLT) if their records showed at least 2 purchases of statin or ezetimibe within the 6 months before their

LDL-C measurement. Adherence to treatment was calculated according to the Medical Possession Ratio: number of days of statin supply during 6 consecutive months divided by 183 days. The descriptive analysis classified patients' statin or ezetimibe exposure according to the cholesterol reduction capacity of the drug, as follows: low, <30%; moderate, 30% to 50%; high, 50% to 60%; and very high, >60%.<sup>12</sup>

The untreated LDL-C measurement closest to December 2014 in each patient record was used to estimate FH-P prevalence. LDL-C was considered untreated if there was no record of LLT purchases during at least 6 months before the LDL-C test. We used 10 multiple imputations by chained equations to replace missing pretreated LDL-C<sup>13</sup> in individuals with no record of untreated LDL-C (ie, they consistently purchased medication). The imputation of pretreated cholesterol levels for participants on medication at baseline has been shown to yield estimates consistent with reports of randomized clinical trials.<sup>13</sup> The variables included in the imputation model were age, sex, dose and type of LLT, treatment adherence (purchasing record), and the presence of diabetes mellitus. The LDL-C measurement closest to December 2014 was used to describe the level of LDL-C control, independently of LLT treatment.

### Definition of case

It was impossible to make a diagnosis based on the full Dutch Lipid Clinic Network score because the SIDIAP database does not include information on familial history of premature CVD, presence of cholesterol deposits, or genetic tests. Thus, we defined FH according to validated age-adjusted LDL-C thresholds<sup>14</sup> and refer to individuals with FH as FH-P patients. In adults, HeFH-P was defined as untreated LDL-C >230 mg/dL for 18- to 30-year-olds; >239 mg/dL for 30- to 39-year-olds, >269 mg/dL for 40- to 48-year-olds, and >255 mg/dL for participants aged >48 years.<sup>14</sup> For all adults, HoFH-P was defined by LDL-C values  $\geq$ 500 mg/dL.<sup>2</sup> In children and adolescents (aged 8–18 years), FH was defined by LDL-C values >190.<sup>7</sup>

CVD were defined as a composite of CHD (myocardial infarction, cardiac revascularization, or angina), peripheral arterial disease, and stroke. Diagnoses were determined using ICD-10 and ICD-9 codes obtained from primary care and hospital discharge records. The presence of cardiovascular risk factors (CVRF) diabetes mellitus, hypertension, hypercholesterolemia, and smoking were also determined from ICD-10 and ICD-9 codes in primary care and hospital discharge records. The following variables were also obtained from SIDIAP: baseline age, sex, systolic and diastolic blood pressure (SBP and DBP, respectively), body mass index, and laboratory tests: total cholesterol, LDL-C, high-density lipoprotein cholesterol, triglycerides, glucose, glycosylated hemoglobin (HbA1c), and creatinine.

### Statistical analyses

Results were expressed as percentages for categorical variables and compared using the chi-square test; continuous variables are reported as mean and standard deviation (SD), or median (quartiles) and compared using Student *t*-test or Mann–Whitney test. Prevalence was standardized by age and sex using the 2014 European population age and sex distribution.<sup>15</sup> The association of CVRF and of CVD with FH-P was assessed using logistic regression models. Statistical analysis was carried out using R software.<sup>16</sup>

### Results

At least 1 LDL-C measurement was recorded for each of the 2,764,917 individuals in the SIDIAP database. Of these, 2,554,644 patients fulfilled all inclusion criteria (Supplementary Fig. 1).

The FH-P definition criteria identified 14,699 individuals. The observed global FH-P prevalence was 0.58% (95% confidence interval [CI]: 0.58–0.60), or 1/172 individuals. The age- and sex-standardized prevalence of FH-P was slightly lower: 0.52% (95% CI: 0.51–0.53; 1/192). Prevalence of FH-P by age group and sex are represented in Figure 1. Six patients fulfilled HoFH-P criteria, representing a prevalence of 1/425,774 individuals. Mean (SD) age of these patients was 53.3 years (20.0), 50% of them were women, and mean (SD) LDL-C was 535 mg/dL (29.4). Fifty percent of patients presented hypertension, 1 in 3 presented diabetes. Two participants were under statin therapy, 1 was a current smoker, and none of them presented history of CVD.

Prevalence of FH-P among children aged 8 to 18 years was 0.46% (95% CI: 0.41–0.52; 249 cases in 53,737 individuals). In this age range, 895 individuals had LDL-C >160 mg/dL, considered the clinical threshold to suspect FH in children.

The characteristics of the population with FH-P are compared with the general population in Table 1, showing that patients with FH-P were older and had higher prevalence of CVRF. Mean values for pretreated and treated LDL-C by age group in the population with FH-P are shown in Figure 2. Mean values were higher at younger ages.

Among the FH-P population, 2578 patients had a history of CVD (2077 of them CHD). Considering the general population aged >18 years, patients with FH-P had 3.5 times higher CHD prevalence than the general population, which increased to 4.5 in the group aged 35 to 59 years (mean age 50.3 years); in the subgroup aged 35 to 44 years, the CHD prevalence was 8.2 times higher in women and 6.4 times higher in men, compared with the population without FH-P. Prevalence of CHD by sex, age group, and presence of FH-P is shown in Figure 3. Regardless of the specific CVD analyzed, the prevalence stratified by the presence of FH-P did not differ by sex (Table 2).

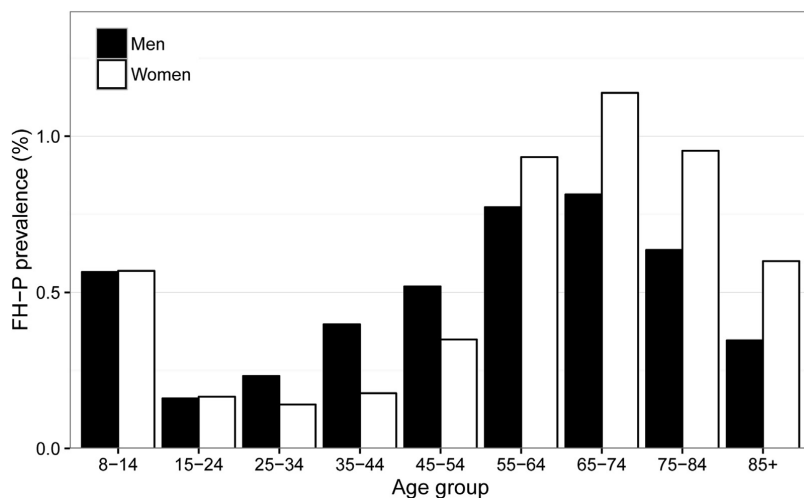


Figure 1 Prevalence of familial hypercholesterolemia phenotype (FH-P) by age and sex.

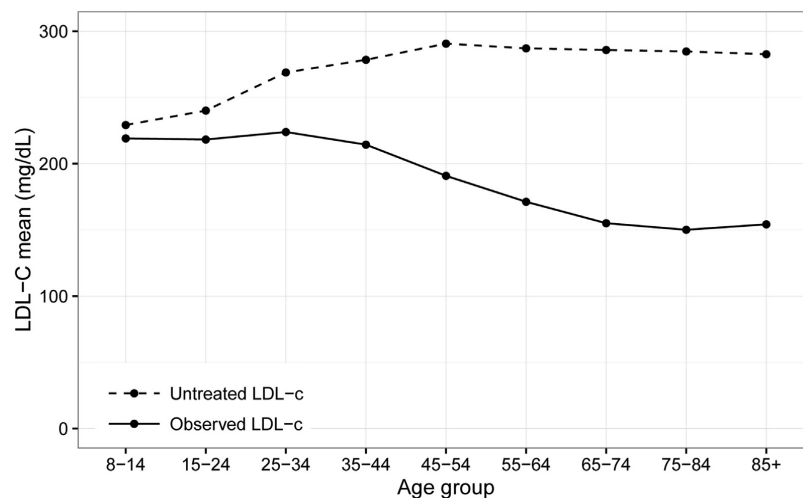
Clinical characteristics according to presence of CVD are shown in Table 3. In the multivariate analysis, age and classical CVRF, but not sex, were independently associated with the presence of CHD in the population with FH-P (Table 4).

The mean (SD) age at CHD onset was 64.9 (12.4) years for the whole study population, and 60.5 (12.0) years in participants with FH-P. At CHD onset, 31% of individuals were aged <55 years, and 63% were aged >65 years.

Table 1 Comparison of baseline characteristics of population with familial hypercholesterolemia (FH) phenotype and general population

	FH phenotype	General population	P value
N	14,699	2,539,944	
Age, mean (SD)	61.5 (15.6)	54.1 (18.7)	<.001
Male sex, %	45.9	47.4	.004
Hypertension, %	50.3	33.6	<.001
Diabetes mellitus, %	19.7	13.1	<.001
Current smoker, %	38.1	35.9	<.001
Obesity, %	25.7	21.1	<.001
BMI, mean (SD)	28.3 (4.8)	27.5 (5.3)	<.001
Personal history of CVD, %	17.5	8.1	<.001
Personal history of CHD, %	11.8	4.8	<.001
Personal history of stroke, %	4.9	2.6	<.001
Personal history of PAD, %	4.3	2.1	<.001
Receiving lipid therapy, %	86.5	19.2	<.001
SBP mm Hg, mean (SD)	130.2 (15.4)	127.1 (15.5)	<.001
DBP mm Hg, mean (SD)	75.9 (10.1)	75.1 (10.3)	<.001
TC mg/dL, mean (SD)	254.7 (65.4)	196.9 (39.5)	<.001
Untreated LDL-C, mg/dL mean (SD)	284.1 (37.2)	129.4 (38.0)	<.001
LDL-C, mg/dL mean (SD) (LLT)	171.9 (60.2)	118.7 (33.8)	<.001
HDL-C, mg/dL mean (SD)	55.3 (13.8)	55.0 (14.9)	<.02
TG, mg/dL mean (SD)	153.9 (91.0)	121.1 (74.9)	<.001
HBA1c, mean (SD)	6.24 (1.4)	6.0 (1.2)	<.001
Creatinine, mean (SD)	0.92 (0.4)	0.9 (0.3)	<.001

BMI, body mass index; CHD, coronary heart disease; CVD, cardiovascular diseases; DBP, diastolic blood pressure; HBA1c, glycosylated hemoglobin; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; LLT, lipid-lowering therapy; PAD, peripheral artery disease; SBP, systolic blood pressure; SD, standard deviation; TC, total cholesterol; TG, triglycerides.



**Figure 2** Mean LDL-C values by age in population with familial hypercholesterolemia phenotype (FH-P), with and without lipid-lowering therapy. LDL-C, Low-density lipoprotein cholesterol.

We found that 13.5% of patients with FH-P were not receiving LLT, but the proportion was 48.9% in participants aged >45 years. Among those treated, 73.1% were taking drugs with less than 50% lipid-lowering capacity; 24.5% were receiving high-intensity LLT (50%–60% lipid-lowering capacity); and 2.2% had a combined therapy, with LDL-C lowering potency >60% (Table 5). Mean LDL-C in patients with FH-P was 171.9 mg/dL; mean pre-treated LDL-C was 284.1 mg/dL. On average, the percentage of participants who received high and very high-intensity LLT was 9% points lower in women than in men, regardless of age group. The Medical Possession Ratio exceeded 80% in more than half (51.2%) of the study participants with FH-P who were prescribed LLT.

## Discussion

This study describes an age- and sex-standardized FH-P prevalence of 1/192 and 1/425,774 individuals (both heterozygous and homozygous, respectively) for the first time in a European Mediterranean population. It is also the first community-based study to assess the prevalence of FH-P in children aged 8 to 18 years. We found that prevalence of CHD was much higher in patients with FH-P than in the general population, despite of this, up to 14.1% of patients with FH-P were not under LLT, a gap that reached 48.9% in participants aged <45 years. These results suggest that FH-P is underdiagnosed and its therapeutic management is suboptimal and starts late.

### HeFH-P prevalence

The observed prevalence of HeFH-P in our study is higher than that estimated in earlier studies,<sup>2</sup> similar to that

reported in recent years in other populations,<sup>5,6</sup> and very close to that reported in Northern Europe.<sup>3</sup> The age- and sex-standardized prevalence figures were slightly lower than the crude prevalence because study participants were slightly older than the reference population.

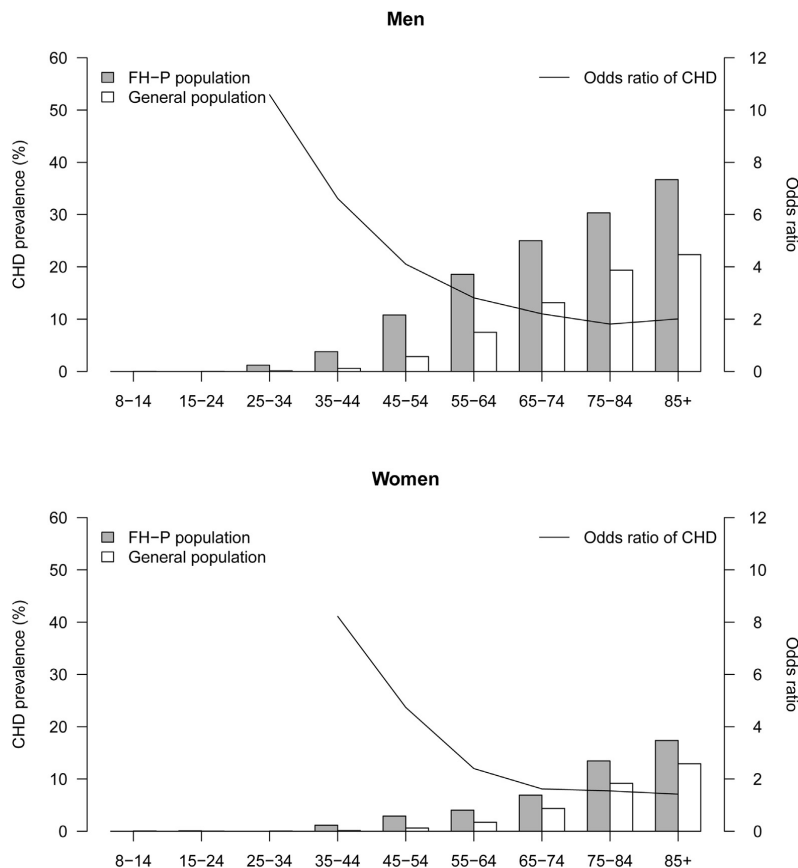
The use of age-adjusted LDL-C levels to diagnose FH, in the absence of genetic criteria, has been previously validated in our population, with reported sensitivity values of 91% and positive predictive values (PPT) of 71% for the diagnosis of FH.<sup>14</sup> It appears that current FH-P criteria, based on age-adjusted LDL-C levels, may lead to some overestimation of the actual prevalence, mainly because of polygenic hypercholesterolemia or combined familial hyperlipidemia.

Only 3765 patients with FH are included in the official Catalan registry of FH, representing a very small proportion of all patients with FH according to the observed prevalence in this study, and only 1050 of them had undergone the corresponding genetic examination. This underdetection is comparable to that of other countries with active FH registers.<sup>2</sup>

Also in line with other studies,<sup>5,6</sup> we observed differences in HeFH-P prevalence across age groups. This result suggests that age could modulate the phenotypic expression of the disease,<sup>6</sup> as we based the FH-P diagnosis on LDL-C levels. Although no sex-related differences in FH-P prevalence were observed in children, in 25- to 54-year-olds, the prevalence was lower in women, probably due to the lower LDL-C levels in premenopausal women.<sup>17</sup>

### HoFH-P prevalence

We found a higher prevalence of HoFH-P than that classically estimated in hospital patients, registry samples, or calculations using the Hardy–Weinberg equation,<sup>2</sup> and



**Figure 3** Comparison of coronary heart disease (CHD) prevalence in the population with familial hypercholesterolemia phenotype (FH-P) vs general population, and odds ratio of CHD in the FH-P population with respect to general population, by age and sex.

very similar to that recently described in the Spanish population.<sup>18</sup> Given the variability in the genetic expressiveness of patients with homozygous FH, and the use of

LDL-C values >500 mg/dL to define the homozygous FH, null and defective homozygous patients<sup>19</sup> have probably been included in our study.

Table 2 Proportion of cardiovascular diseases by sex in individuals with FH phenotype and general population					
Cardiovascular diseases	Sex	FH phenotype	General population	Ratio	P value
N	Men	6747	1,203,924		
	Women	7952	1,336,021		
Coronary heart disease	Men	17.6%	7.0%	2.50	.80
	Women	7.0%	2.9%	2.39	
Peripheral artery disease	Men	6.6%	3.3%	2.00	.14
	Women	2.5%	1.2%	2.13	
Stroke	Men	5.9%	3.2%	1.80	.13
	Women	4.1%	2.1%	1.90	
Cardiovascular disease	Men	24.6%	11.2%	2.19	.48
	Women	11.6%	5.4%	2.12	

FH, familial hypercholesterolemia.



**Table 3** Comparison of baseline characteristics of population with FH phenotype, with and without CVD

	With CVD	Without CVD	P value
N	2578	12,121	
Age mean (SD)	69.3 (11.4)	59.0 (15.9)	<.001
Male sex %	64.3	42.0	<.001
Hypertension %	74.4	45.1	<.001
Diabetes mellitus %	34.8	16.5	<.001
Current smoker %	52.9	35.4	<.001
Obesity %	32.4	24.3	<.001
BMI mean (SD)	29.1 (4.6)	28.2 (4.9)	<.001
Receiving lipid therapy %	97.8	84.1	<.001
SBP mm Hg mean (SD)	132.2 (16.1)	129.9 (15.2)	<.001
DBP mm Hg mean (SD)	74.1 (10.3)	76.3 (10.0)	<.001
TC mg/dL mean (SD)	216.2 (56.2)	262.9 (64.3)	<.001
LDL-C mg/dL mean (SD)	137.0 (49.1)	179.4 (59.8)	<.001
Untreated LDL-C mg/dL mean (SD)	288.0 (35.5)	283.3 (37.5)	<.001
HDL-C mg/dL mean (SD)	50.8 (12.8)	56.3 (13.8)	<.001
TG mg/dL mean (SD)	153.9 (91.2)	154.8 (89.6)	.4
HbA1c mean (SD)	6.5 (1.4)	6.2 (1.3)	<.001
Creatinine mean (SD)	1.06 (0.5)	0.9 (0.3)	<.001

BMI, body mass index; DBP, diastolic blood pressure; HbA1c, glycosylated hemoglobin; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; SBP, systolic blood pressure; SD, standard deviation; TC, total cholesterol; TG, Triglycerides.

### Prevalence of FH-P in children

To our knowledge, this is the largest study to estimate FH-P prevalence in a European population including children aged 8 to 14 years. However, only 7% of the Catalan population aged between 8 and 14 years had a lipid test including LDL-C on record, and many of them may have been performed within an FH cascade screening, so we cannot discard some selection bias affecting the prevalence estimation. The FH-P prevalence in this group is slightly lower than that observed in a sample of American children.<sup>20</sup> In general, the only lipid variable measured in children is TC, but we chose to use LDL-C because of its higher potential to diagnose FH-P.<sup>21</sup> Sex-specific LDL-C cut-off values are designed to be the most

accurate diagnostic tool to screen the relatives of patients with FH when a genetic diagnosis is absent.<sup>22</sup> The recommendation of a universal screening criterion based on lipid testing in children has generated controversy.<sup>22</sup> Our findings support at least opportunistic screening for the pediatric population, and several authors have proposed that the ideal screening strategy would be the integration of direct and reverse screening cascades.<sup>23</sup>

### FH-P, CVRF, and CVD

Participants with FH-P were older than the general population without FH-P and had a higher prevalence of CVRF. These differences in age and CVRF status coincide with a previous report in the Spanish population.<sup>24</sup> Diabetes mellitus, hypertension, renal function, smoking, and obesity proved to be important risk factors for CVD in patients with FH-P.<sup>2</sup> Hence, a global approach is needed to tackle CVRF levels in this population. However, high-intensity LLT should be the management cornerstone, as we observed a strong association between LDL-C levels and the presence of CHD in patients with FH-P.

The CVRF prevalence in our study is higher than that observed in SAFEHEART, a Spanish cohort study in a population with HeFH (defined by genetic criteria),<sup>24</sup> and moreover, Besseling et al.<sup>25</sup> found a lower prevalence of diabetes in FH individuals than in normolipidemic patients. This discrepancy could be explained by the older age of the FH population in our study. In individuals with FH-P, we would emphasize the observed CVD prevalence of 24.6% in men, (17.6% CHD). In women, the CVD prevalence was 11.6% (7% CHD). There were no differences between men and women with FH-P in CVD prevalence, compared

**Table 4** OR for association of coronary heart disease in the population with familial hypercholesterolemia phenotype (multivariate analysis)

Diagnostic	OR (CI)	P value
Age (10 y)	1.10 (1.14–1.18)	<.001
LDL-C (20 mg)	2.02 (1.90–2.04)	<.001
Diabetes	2.00 (1.90–2.04)	<.001
Hypertension	1.55 (1.48–1.62)	<.001
Creatinine (1 mg)	1.22 (1.14–1.29)	<.001
Smoking	1.16 (1.10–1.22)	<.001
Obesity	1.06 (1.01–1.11)	.01
HDL-C (10 mg)	1.05 (1.03–1.07)	<.001
Triglycerides (20 mg)	1.03 (1.02–1.03)	<.001
Sex (men)	0.97 (0.92–1.02)	.34

CI, confidence interval; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; OR, odds ratio.

**Table 5** Distribution and use for age and LDL-C value of LLT in patients with familial hypercholesterolemia phenotype

Age groups (y)	N	% Treated	Mean LDL-C (mg/dL)	Low <30%	Moderate, 30%–50%	High, 50%–60%	Very high, >60%
8–14	160	15.6	219	69.5%	19.7%	4.0%	6.8%
15–24	207	28.0	218	23.5%	52.3%	22.1%	2.1%
25–34	452	43.6	224	8.4%	60.9%	24.9%	5.0%
35–44	1221	58.7	214	8.8%	65.1%	21.8%	4.1%
45–54	2024	82.1	191	8.8%	62.6%	26.0%	2.4%
55–64	3775	91.1	171	9.6%	63.3%	24.4%	2.4%
65–74	3920	96.3	155	10.4%	61.9%	25.4%	1.9%
75–84	2296	97.1	150	11.8%	61.9%	24.6%	1.4%
>84	644	96.0	154	15.1%	63.8%	19.8%	1.0%

LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; LLT, lipid-lowering therapy.

with the general population. These results diverge from a recent systematic review, in which the odds ratios for CHD when comparing patients with FH vs non-FH patients were 10.3 (95% CI: 7.8–13.8) in the subgroup treated with LLT and 13.2 (95% CI: 10.0–17.4) in the nontreated patients.<sup>26</sup> The younger age of the population in our study might explain this discrepancy. Within the population aged 35 to 59 years (with a mean age of 50.3 years), the prevalence of CHD was 4.75 times higher in patients with FH-P, compared with general population. This difference was even more remarkable in women with FH-P. In the 36 to 45 years age group, CHD prevalence was 8.2 and 6.4 times higher in women and men, respectively, than in the general population. The mean age of CVD onset (60.5 years) was higher than expected, probably because of the selection criterion based on LDL-C.

The PAD prevalence in the present study is lower than that described in the Spanish population.<sup>24</sup> The prevalence ratio of ischemic stroke between individuals with FH-P and the general population in our study was also lower than in other studies.<sup>24</sup>

#### FH-P and LLT

In our study, 13.5% of patients with FH-P were not receiving LLT, a result comparable to other population studies.<sup>4–6</sup> In a recently published study, 20% of patients with FH-P were not treated with LLT.<sup>6</sup> Moreover, only 26.7% of patients with FH-P under LLT received intensive or very intensive treatment. Our results also highlight the low use of combination therapy (ie, a statin plus ezetimibe).<sup>27</sup> It is noteworthy that 48.9% of patients aged 8 to 45 years were not under LLT and only 26.7% of those treated received high-intensity LLT. This is particularly important because 40% of CHD occurs before 54 years of age. This important delay in the start of treatment, often until after the first CVD event, is exacerbated by treatment that has LDL-C reduction capacity lower than needed. Women with FH-P receive even less potent LLT than men, calling attention to sex-related differences, as in other aspects of CVD management.<sup>28</sup> Another aspect to emphasize is the low adherence to treatment. Only 51.2% of

FH-P participants reported high LLT adherence, similar to other studies.<sup>29</sup>

If treatment were started before 18 years of age, the LDL burden in patients with FH could be delayed by 5 years compared with current initiation in older patients.<sup>30</sup> Only 13% of children aged between 8 and 18 years with FH-P received statin treatment in our study, compared with 65% of the patients listed in the FH pediatric register in the United Kingdom.<sup>30</sup> This clearly indicates an underdiagnosis and undertreatment in our pediatric population.

#### Clinical implications

In our study, age-adjusted LDL-C thresholds were useful to screen FH. Considering that LDL-C assessment is frequently done in clinical practice, a high proportion of individuals with FH-P could be identified in primary healthcare settings.<sup>31</sup> Using electronic health records data, we detected 3.9 times more patients with FH-P than were recorded in the official FH Register. Our results also support opportunistic phenotypic screening in pediatric populations, together with the use of reverse screening.<sup>32</sup> Further research is required to determine the optimal cut-off points of LDL-C values to identify FH-P by sex. A better understanding of the specific characteristics of FH-P should enable the detection of those patients with FH-P at higher risk of CVD.

#### Strengths and limitations of the study

SIDIAP includes epidemiologic and medical data from 85% of the Catalan population; it has enormous potential to provide a global vision of the FH epidemiology based on real-world data. Our study population included all individuals who had an LDL-C test in the last 10 years, which was 53.8% of our general population aged older than 7 years and 68.2% in subjects aged older than 45 years; hence, we cannot discard some selection bias, especially at younger ages. Another limitation of the study is the lack of availability of lipoprotein (a) measurements because high levels of it have been implied in the diagnostic of FH.<sup>33</sup>

## Conclusions

Prevalence of FH-P in Southern Europe was higher than initially expected. This disease is underreported and application of the otherwise helpful genetic studies is scarce. FH-P treatment is suboptimal, especially in women, and could be considered at a younger age, given the high incidence of CVD associated with FH.

Each author is required to declare his or her individual contribution to the article: all authors must have materially participated in the research and/or article preparation, so roles for all authors should be described. The statement that all authors have approved the final article should be true and included in the disclosure.

## Acknowledgment

The authors thank the Registre del conjunt mínim de bases de dades (CMBD), for providing data on Hospital Discharges. Only the authors take responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis. The authors thank Pol Nadal for the revision of an early version of the article. We appreciate the revision of the English text by Elaine Lilly, PhD, of Writer's First Aid.

## Supplementary data

Supplementary data related to this article can be found at <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacl.2017.05.012>.

## References

- Knowles JW, O'Brien EC, Greendale K, et al. Reducing the burden of disease and death from familial hypercholesterolemia: a call to action. *Am Heart J*. 2014;168:807–811.
- Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al, Authors/Task Force Members, Additional Contributor. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016;37:2999–3058.
- Benn M, Watts GF, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Familial hypercholesterolemia in the Danish general population: prevalence, coronary artery disease, and cholesterol-lowering medication. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:3956–3964.
- Watts GF, Shaw JE, Pang J, Magliano DJ, Jennings GL, Carrington MJ. Prevalence and treatment of familial hypercholesterolemia in Australian communities. *Int J Cardiol*. 2015;185:69–71.
- Shi Z, Yuan B, Zhao D, Taylor AW, Lin J, Watts GF. Familial hypercholesterolemia in China: prevalence and evidence of underdetection and undertreatment in a community population. *Int J Cardiol*. 2014;174:834–836.
- De Ferranti SD, Rodday AM, Mendelson MM, Wong JB, Leslie LK, Sheldrick RC. Prevalence of familial hypercholesterolemia in the 1999 to 2012 United States National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES). *Circulation*. 2016;133:1067–1072.
- Ascaso JF, Mata P, Arbona C, Civeira F, Valdivielso P, Masana L. Homozygous familial hypercholesterolemia: Spanish adaptation of the position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolemia of the European Atherosclerosis Society. Consensus document of the Spanish Society of Arteriosclerosis (SEA) and Familial Hypercholesterolemia Foundation (FHF). *Clin Investig Arterioscler*. 2015;27:80–96.
- García-Gil Mdel M, Hermosilla E, Prieto-Alhambra D, et al. Construction and validation of a scoring system for the selection of high-quality data in a Spanish population primary care database (SIDIAP). *Inform Prim Care*. 2011;19:135–145.
- Ramos R, Balló E, Marrugat J, et al. Validity for use in research on vascular diseases of the SIDIAP (Information System for the Development of Research in Primary Care): the EMMA study. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65:29–37.
- García-Gil M, Blanch J, Comas-Cufí M, et al. Patterns of statin use and cholesterol goal attainment in a high-risk cardiovascular population: a retrospective study of primary care electronic medical records. *J Clin Lipidol*. 2015;10:134–142.
- Ramos R, García-Gil M, Comas-Cufí M, et al. Statins for prevention of cardiovascular events in a low-risk population with low ankle brachial index. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:630–640.
- Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2889–2934.
- Jorgensen NW, Sibley CT, McClelland RL. Using imputed pre-treatment cholesterol in a propensity score model to reduce confounding by indication: results from the multi-ethnic study of atherosclerosis. *BMC Med Res Methodol*. 2013;13:81.
- Civeira F, Ros E, Jarauta E, et al. Comparison of genetic versus clinical diagnosis in familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*. 2008;102:1187–1193.
- European Population Demography 2014. EUROSTAT. Luxembourg, 2016 Available at: [http://ec.europa.eu/eurostat/web/population-demography-migration-projections/population-data/main-tables#\\_net](http://ec.europa.eu/eurostat/web/population-demography-migration-projections/population-data/main-tables#_net) Accessed November 08, 2016.
- R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2015 Available at: <https://www.R-project.org>.
- Wang X, Magkos F, Mittendorfer B. Sex differences in lipid and lipoprotein metabolism: it's not just about sex hormones. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:885–893.
- Sánchez-Hernández RM, Civeira F, Stef M, et al. Homozygous familial hypercholesterolemia in Spain: prevalence and phenotype-genotype relationship. *Circ Cardiovasc Genet*. 2016;9:504–510.
- Alonso R, Díaz-Díaz JL, Arrieta F, et al. Clinical and molecular characteristics of homozygous familial hypercholesterolemia patients: insights from SAFEHEART registry. *J Clin Lipidol*. 2016;10:953–961.
- Zachariah JP, McNeal CJ, Copeland LA, et al. Temporal trends in lipid screening and therapy among youth from 2002 to 2012. *J Clin Lipidol*. 2015;9(5 Suppl):S77–S87.
- Descamps OS, Tenoutasse S, Stephenne X, et al. Management of familial hypercholesterolemia in children and young adults: consensus paper developed by a panel of lipidologists, cardiologists, paediatricians, nutritionists, gastroenterologists, general practitioners and a patient organization. *Atherosclerosis*. 2011;218:272–280.
- Starr B, Hadfield SG, Hutten BA, et al. Development of sensitive and specific gender-specific low-density lipoprotein cholesterol cutoffs for diagnosis of first-degree relatives with familial hypercholesterolemia in cascade testing. *Clin Chem Lab Med*. 2008;46:791–803.
- Langslet G, Ose L. Screening methods in the diagnosis and assessment of children and adolescents with familial hypercholesterolemia. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2013;11:1061–1066.
- Perez de Isla L, Alonso R, Watts GF, et al. SAFEHEART Investigators. Attainment of LDL-cholesterol treatment goals in patients with familial hypercholesterolemia: 5-year SAFEHEART registry follow-up. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:1278–1285.

25. Besseling J, Kastelein JJ, Defesche JC, Hutten BA, Hovingh GK. Association between familial hypercholesterolemia and prevalence of type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 2015;313:1029–1036.
26. Wong B, Kruse G, Kutikova L, Ray KK, Mata P, Bruckert E. Cardiovascular disease risk associated with familial hypercholesterolemia: a systematic review of the literature. *Clin Ther*. 2016;38:1696–1709.
27. Catapano AL, Lutsch D, Tokgözoğlu L, et al. Prevalence of potential familial hypercholesterolemia (FH) in 54,811 statin-treated patients in clinical practice. *Atherosclerosis*. 2016;252:1–8.
28. Victor BM, Teal V, Ahedor L, Karalis DG. Gender differences in achieving optimal lipid goals in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2014;113:1611–1615.
29. Benson G, Witt DR, VanWormer JJ, et al. Medication adherence, cascade screening, and lifestyle patterns among women with hypercholesterolemia: results from the WomenHeart survey. *J Clin Lipidol*. 2016;10:937–943.
30. Ramaswami U, Cooper J, Humphries SE, on behalf of the FH Paediatric Register Steering Group. The UK Paediatric Familial Hypercholesterolaemia Register: preliminary data. *Arch Dis Child*. 2017;102:255–260.
31. Green P, Neely D, Humphries SE, et al. Improving detection of familial hypercholesterolaemia in primary care using electronic audit and nurse-led clinics. *J Eval Clin Pract*. 2016;22:341–348.
32. Henderson R, O’Kane M, McGilligan V, Watterson S. The genetics and screening of familial hypercholesterolaemia. *J Biomed Sci*. 2016;23:39.
33. Langsted A, Kamstrup PR, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. High lipoprotein(a) as a possible cause of clinical familial hypercholesterolaemia: a prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4:577–587.



## Artículo original

## Número de pacientes candidatos a recibir inhibidores de la PCSK9 según datos de 2,5 millones de participantes de la práctica clínica real

Alberto Zamora<sup>a,b,c</sup>, Luís Masana<sup>b,d</sup>, Marc Comas-Cufí<sup>e,f</sup>, Núria Plana<sup>b,d</sup>, Àlex Vila<sup>g</sup>, Maria García-Gil<sup>e,f</sup>, Lia Alves-Cabratos<sup>e,f</sup>, Roberto Elosua<sup>h,i</sup>, Jaume Marrugat<sup>h,i</sup> y Rafel Ramos<sup>a,e,f,\*</sup><sup>a</sup>Laboratorio de Medicina Traslacional, Departamento de Ciencias Médicas, Facultad de Medicina, Universidad de Girona, Girona, España<sup>b</sup>Xarxa d'Unitats de Lípids de Catalunya (XULA), Girona, España<sup>c</sup>Unidad de Lípidos, Hospital de Blanes, Blanes, Girona, España<sup>d</sup>Unidad de Lípidos y Arteriosclerosis, Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario San Joan de Reus, Institut d'Investigació Sanitària Pere Virgili (IISPV), Universidad Rovira i Virgili, Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), Reus, Tarragona, España<sup>e</sup>Grup d'Investigació en Salut Cardiovascular de Girona (ISV-Girona), Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol (IDIAP Jordi Gol), Girona, España<sup>f</sup>Institut d'Investigació Biomèdica de Girona (IdIBGi), Institut Català de la Salut (ICS), Girona, España<sup>g</sup>Unidad de Lípidos y Arteriosclerosis, Hospital de Figueras, Figueras, Girona, España<sup>h</sup>Registre Gironí del Cor (REGICOR), Grupo de Investigación en Epidemiología y Genética Cardiovascular (EGEC), Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM), Barcelona, España<sup>i</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Barcelona, España

## Historia del artículo:

Recibido el 21 de junio de 2017

Aceptado el 7 de noviembre de 2017

## Palabras clave:

Inhibidores de la PCSK9  
Alirocumab/evolocumab  
Colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad  
Indicación terapéutica

## RESUMEN

**Introducción y objetivos:** Los inhibidores de la PCSK9 (iPCSK9) son fármacos hipolipemiantes eficaces y seguros pero con un elevado coste. El objetivo del estudio es estimar el número de pacientes candidatos a recibir iPCSK9 según los diferentes criterios publicados.**Métodos:** Los datos provienen del Sistema de Información para la Investigación en Atención Primaria. Se incluyó a pacientes de edad  $\geq 18$  años con al menos una determinación de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad entre 2006 y 2014 ( $n = 2.500.907$ ). Los criterios de indicación terapéutica de iPCSK9 analizados fueron: Sistema Nacional de Salud, Sociedad Española de Arteriosclerosis, Sociedad Española de Cardiología, National Institute for Health and Care Excellence y Sociedad Europea de Cardiología/European Atherosclerosis Society Task Force. Se definió como tratamiento lipídico optimizado el que alcanzara una reducción del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad  $\geq 50\%$  y un cumplimiento  $> 80\%$ .**Resultados:** En la población española de 18 o más años el número de posibles candidatos a recibir iPCSK9 en un escenario de tratamiento hipolipemiente óptimo oscila entre el 0,1 y el 1,7% según los diferentes criterios. El subgrupo con mayor porcentaje de candidatos sería el de los pacientes con hipercolesterolemia familiar, y el mayor número absoluto vendría de los pacientes en prevención secundaria.**Conclusiones:** El número de posibles candidatos a recibir iPCSK9 en condiciones de práctica clínica es muy alto y varía mucho según las recomendaciones de las diferentes sociedades científicas.

© 2017 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Number of Patients Eligible for PCSK9 Inhibitors Based on Real-world Data From 2.5 Million Patients

## ABSTRACT

**Introduction and objectives:** PCSK9 inhibitors (PCSK9i) are safe and effective lipid-lowering drugs. Their main limitation is their high cost. The aim of this study was to estimate the number of patients eligible for treatment with PCSK9i according to distinct published criteria.**Methods:** Data were obtained from the Information System for the Development of Research in Primary Care. Included patients were equal to or older than 18 years and had at least 1 low-density lipoprotein cholesterol measurement recorded between 2006 and 2014 ( $n = 2.500.907$ ). An indication for treatment with PCSK9i was assigned according to the following guidelines: National Health System, Spanish Society of Arteriosclerosis, Spanish Society of Cardiology, National Institute for Health and Care Excellence, and the European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society Task Force. Lipid-lowering treatment was defined as optimized if it reduced low-density lipoprotein levels by  $\geq 50\%$  and adherence was  $> 80\%$ .**Results:** Among the Spanish population aged 18 years or older, the number of possible candidates to receive PCSK9i in an optimal lipid-lowering treatment scenario ranged from 0.1% to 1.7%, depending on the guideline considered. The subgroup of patients with the highest proportion of potential candidates

## Keywords:

PCSK9 inhibitors  
Alirocumab/evolocumab  
Low-density lipoprotein cholesterol  
Therapeutic indication\* Autor para correspondencia: Maluquer Salvador 11, 17002 Girona, España.  
Correo electrónico: rramos.girona.ics@gencat.cat (R. Ramos).<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2017.11.006>

0300-8932/© 2017 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Cómo citar este artículo: Zamora A, et al. Número de pacientes candidatos a recibir inhibidores de la PCSK9 según datos de 2,5 millones de participantes de la práctica clínica real. *Rev Esp Cardiol.* 2017. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2017.11.006>

consisted of patients with familial hypercholesterolemia, and the subgroup with the highest absolute number consisted of patients in secondary cardiovascular prevention.

**Conclusions:** The number of candidates to receive PCSK9i in conditions of real-world clinical practice is high and varies widely depending on the recommendations of distinct scientific societies.

Full English text available from: [www.revespcardiol.org/en](http://www.revespcardiol.org/en)

© 2017 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

### Abreviaturas

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad  
 ECV: enfermedad cardiovascular  
 ESC/EAS: Sociedad Europea de Cardiología/*European Atherosclerosis Society*  
 HF: hipercolesterolemia familiar  
 iPCSK9: inhibidor de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9  
 SIDIAP: Sistema de Información Para el Desarrollo de Investigación de Atención Primaria

274 centros de atención primaria del Institut Català de la Salut, entidad pública que da cobertura sanitaria al 85% de la población de Cataluña<sup>16</sup>. Incluye diagnósticos (Clasificación Internacional de Enfermedades [CIE-10]), información de alta hospitalaria (CIE-9/10), laboratorio y medicamentos dispensados por farmacias. La calidad de los datos del SIDIAP para estudiar la epidemiología de las ECV está documentada<sup>17</sup>. El Comité de Ética e Investigación Clínica del Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària aprobó el estudio.

En el estudio se incluyeron todos los registros del SIDIAP de los individuos de edad  $\geq 18$  años vivos en diciembre de 2014 y con al menos una determinación de cLDL entre 2006 y 2014. Se excluyó a los pacientes con antecedentes de hipotiroidismo, síndrome nefrótico o triglicéridos basales  $\geq 400$  mg/dl.

### INTRODUCCIÓN

La enfermedad cardiovascular (ECV) es la mayor causa de muerte prematura y discapacidad en Europa<sup>1</sup>. Un reciente metanálisis ha mostrado que, a mayor reducción de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL), mayor beneficio cardiovascular<sup>2</sup>. Solo un 25% de los pacientes con ECV<sup>3</sup> y el 3,4% de los pacientes con hipercolesterolemia familiar (HF)<sup>4</sup> alcanzan los objetivos lipídicos. Además, cerca del 5-20% de los pacientes tratados en condiciones de práctica clínica real y entorno al 2% en ensayos aleatorizados presentan intolerancia a estatinas<sup>5</sup>. Los inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (iPCSK9) son fármacos capaces de disminuir hasta un 65% el cLDL y con buen perfil de seguridad<sup>6</sup>. El estudio FOURIER<sup>7</sup> demostró que añadir evolocumab al tratamiento con estatinas reduce un 15% el riesgo relativo del objetivo primario del estudio. En unos meses, el estudio ODYSSEY Outcomes<sup>8</sup> contribuirá a aclarar el papel del alicumab en pacientes con enfermedad coronaria.

No obstante, el coste de los iPCSK9 por el momento es una importante limitación para un uso amplio. Estas consideraciones han llevado al Ministerio de Sanidad, Asuntos Sociales e Igualdad<sup>9,10</sup> y la SEA (Sociedad Española de Arteriosclerosis)<sup>11</sup>, la SEC (Sociedad Española de Cardiología)<sup>12</sup>, el NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*)<sup>13,14</sup> y la Sociedad Europea de Cardiología/*European Atherosclerosis Society (ESC/EAS) Task Force*<sup>15</sup> a establecer unas indicaciones de uso.

El objetivo del presente trabajo es estimar el número y el tipo de pacientes candidatos a recibir iPCSK9 en nuestro medio, con una base de datos poblacional de 2.500.907 pacientes, en función de diversos criterios de indicación.

### MÉTODOS

Estudio observacional que utiliza el Sistema de Información para el Desarrollo de la Investigación en Atención Primaria (SIDIAP), base de datos clínicos de registros longitudinales anónimos de 6.177.972 pacientes entre 2006 y 2014. El SIDIAP incluye información sobre la actividad clínica de 3.414 médicos de

### Variables

Se consideró que los participantes recibían terapia hipolipemiente si estaba registrada al menos una retirada de estatina o ezetimiba de la oficina de farmacia en los 6 meses previos a la determinación de cLDL y no tratado en caso contrario. Para calcular el valor basal previo al inicio del tratamiento en los pacientes que estaban tomando hipolipemiantes, se utilizó un algoritmo con 10 posibles imputaciones según la metodología descrita por Jorgensen et al.<sup>18</sup> (*anexo 1 del material suplementario*). Las copias de imputación se resumieron según las reglas de Rubin, con el fin de corregir la variación existente en cada imputación. Se realizó un análisis de sensibilidad de los resultados realizando 20 imputaciones y también otro análisis con los individuos con datos completos. La adherencia al tratamiento se calculó mediante la *medication possession ratio*: proporción de días de un periodo de 6 meses que quedan cubiertos por la dispensación de tratamiento hipolipemiente observada en la farmacia. Los tratamientos hipolipemiantes se clasificaron en función de su capacidad para reducir el cLDL: baja, < 30%; moderada, 30-50%; alta, 50-60% y muy alta, > 60% (*anexo 2 del material suplementario*).

Se consideró tratamiento lipídico optimizado cuando la potencia hipolipemiente fuera  $\geq 50\%$  y la adherencia, > 80%.

Se definió fenotipo de HF considerando los puntos de corte de cLDL ajustados por edad definidos previamente en población adulta española:  $\geq 18$ -30 años, > 230 mg/dl; 31-39 años, > 238 mg/dl; 40-48 años, > 260 mg/dl, y > 49 años, > 255 mg/dl<sup>19</sup>.

El diagnóstico de ECV (enfermedad arterial periférica, enfermedad coronaria e ictus isquémico) y la presencia de diabetes mellitus, hipertensión, hipercolesterolemia y tabaquismo) se determinó a partir de la CIE-10 y la CIE-9 en los registros de atención primaria y hospitalaria. Los criterios utilizados para la definición de candidatos a uso de iPCSK9 según los diferentes organismos del SNS (Sistema Nacional de Salud)<sup>9,10</sup>, SEA<sup>11</sup>, SEC<sup>12</sup>, NICE<sup>13,14</sup> y ESC/EAS *Task Force*<sup>15</sup> se señalan en la *tabla 1*. Se incluyeron solo las indicaciones financiadas por el SNS<sup>9,10</sup>. Se calculó el número de pacientes candidatos a iPCSK9 en el escenario real y en un escenario de tratamiento optimizado aplicando a todos los pacientes la reducción de cLDL observada en

Cómo citar este artículo: Zamora A, et al. Número de pacientes candidatos a recibir inhibidores de la PCSK9 según datos de 2,5 millones de participantes de la práctica clínica real. *Rev Esp Cardiol*. 2017. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2017.11.006>



los optimizados. También se calculó el porcentaje total de pacientes candidatos a iPCSK9 en la población de estudio y en la española en un escenario supuesto en el que se aplica una reducción del 50% de cLDL respecto al valor basal.

**Análisis estadístico**

Los resultados se expresan como porcentajes (variables categóricas) y medias (variables continuas). En los pacientes con tratamiento lipídico de los que no se disponía un valor de cLDL previo al tratamiento, se utilizó un algoritmo con 10 posibles imputaciones según la metodología descrita por Jorgensen et al.<sup>18</sup> para estimar el valor antes del tratamiento. Las variables incluidas en el modelo de imputación fueron: edad, sexo, dosis y tipo de hipolipemiente y adherencia al tratamiento (anexo 1 del material suplementario). Para realizar la proyección a escala nacional de los candidatos a iPCSK9, se estimó la prevalencia de ECV a partir de la población diagnosticada/población asignada en la base del SIDIAP (independientemente de que los pacientes tuvieran analítica registrada), y para la prevalencia de HF, se extrapoló la observada en nuestro estudio. El análisis estadístico se llevó a cabo utilizando *R-software*.

**RESULTADOS**

Se registró al menos una medición de cLDL de 2.764.917 personas. De estos, 2.500.907 pacientes cumplían todos los criterios de inclusión. En la figura 1 se muestra el diagrama de flujo del estudio. Se identificó a 14.458 participantes con fenotipo HF y 207.411 con ECV.

En el total de la población de estudio, los valores imputados de la variable cLDL sin el efecto del tratamiento fueron del 43,3% de los individuos que recibían tratamiento. La media del cLDL antes del tratamiento era 166 mg/dl y la media de cLDL observado (tratados y no tratados), 110 mg/dl. La potencia hipolipemiente media utilizada fue del 32,6% y la adherencia medida presentó una *medication possession ratio* del 71,3% (tabla 2).

El número de candidatos, según los diferentes criterios, se muestra por subgrupos de pacientes y en función del tratamiento en la tabla 3.

En la tabla 4 se muestra el número de pacientes candidatos en un escenario de tratamiento optimizado. Aproximadamente la mitad de los candidatos a tratamiento con iPCSK9 tienen fenotipo de HF según los criterios de la SEA<sup>11</sup> y el NICE<sup>13,14</sup>. Según los criterios ESC/EAS *Task Force*<sup>15</sup> y en mayor medida el SNS<sup>9,10</sup> y la SEC<sup>12</sup>, más del 75% de los candidatos son pacientes en prevención secundaria.

Para la estimación de los pacientes candidatos a tratamiento con iPCSK9 en población española de edad ≥ 18 años, la prevalencia de ECV observada en la población asignada en todo el conjunto de datos de SIDIAP era del 6,2%. La prevalencia de HF, del 0,53%. En un escenario de tratamiento optimizado, los criterios del SNS<sup>9,10</sup> serían los que indicarían más candidatos a tratamiento con iPCSK9, el 1,7% de la población española de 18 o más años. Los criterios del NICE<sup>13,14</sup> serían los más restrictivos, con el 0,1% (tabla 5).

La optimización del tratamiento lipídico implica muy importantes reducciones del número de candidatos al tratamiento, hasta la mitad de los candidatos en la mayoría de los criterios, que es máxima en el caso del criterio del SNS<sup>9,10</sup> (que pasa del 3,26 al

**Tabla 1**  
Criterios del SNS, la SEA, la SEC, el NICE y el ESC/EAS *Task Force* para el uso de inhibidores de la PCSK9

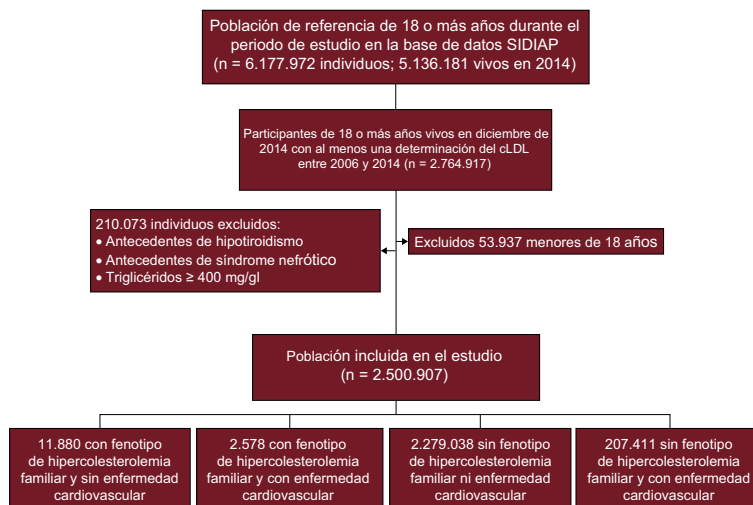
	SNS	SEA	SEC	NICE	ESC/EAS <i>Task Force</i>
HF sin ECV	cLDL > 100 mg/dl	cLDL > 130 mg/dl si alto riesgo <sup>a</sup> cLDL > 160 mg/dl si bajo riesgo	cLDL > 130 mg/dl	cLDL > 193 mg/dl	cLDL > 175 mg/dl si alto riesgo <sup>b</sup> cLDL > 200 mg/dl si bajo riesgo
HF con ECV	cLDL > 100 mg/dl	cLDL > 100	cLDL > 70 mg/dl	cLDL > 135 mg/dl	cLDL > 100 mg/dl si alto riesgo <sup>c</sup> cLDL > 140 mg/dl si bajo riesgo
Sin HF ni ECV	No financiado	cLDL > 130 mg/dl si alto riesgo <sup>d</sup> cLDL > 190 mg/dl si bajo riesgo	cLDL > 130 mg/dl si alto riesgo <sup>e</sup>	No recomendado	cLDL > 140 mg/dl si alto riesgo <sup>f</sup>
Sin HF con ECV	cLDL > 100 mg/dl	cLDL > 100 mg/dl con ECV de alto riesgo <sup>g</sup> cLDL > 130 mg/dl bajo riesgo	cLDL < 70 mg/dl <sup>h</sup> cLDL > 100 mg/dl si estable	cLDL > 135 mg/dl si alto riesgo <sup>i</sup> cLDL > 155 mg/dl en bajo riesgo	cLDL > 100 mg/dl si alto riesgo <sup>j</sup> cLDL > 140 mg/dl si bajo riesgo

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; ECV: enfermedad cardiovascular; ESC/EAS: Sociedad Europea de Cardiología/*European Atherosclerosis Society*; HF: hipercolesterolemia familiar; NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*; PCSK9 proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9; SEA: Sociedad Española de Arteriosclerosis; SEC: Sociedad Española de Cardiología; SNS: Sistema Nacional de Salud.

<sup>a</sup> Alto riesgo en HF en prevención primaria SEA: pacientes mayores de 40 años con otros factores de riesgo cardiovascular (hipertensión, diabetes mellitus, tabaquismo).  
<sup>b</sup> Alto riesgo en HF en prevención primaria ESC/EAS *Task Force*: pacientes con hipertensión arterial o diabetes mellitus.  
<sup>c</sup> Alto riesgo en HF en prevención secundaria ESC/EAS *Task Force*: si ECV progresiva (eventos de repetición o necesidad de repetir revascularización).  
<sup>d</sup> Alto riesgo en prevención primaria sin HF SEA: presencia de diabetes mellitus más 2 factores de riesgo cardiovascular o albuminuria o filtrado glomerular < 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.  
<sup>e</sup> Alto riesgo en prevención primaria sin HF SEC: diabetes mellitus tipo 2 o tipo 1 con lesión en órgano diana, filtrado glomerular estimado < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o SCORE > 10%.  
<sup>f</sup> Alto riesgo en prevención primaria sin HF ESC/EAS *Task Force*: diabetes mellitus tipo 2 con lesión en órgano diana u otro factor de riesgo.  
<sup>g</sup> Alto riesgo en prevención secundaria sin HF SEA: si ECV inestable o progresiva (eventos de repetición o necesidad de repetir revascularización) o presencia de diabetes mellitus.  
<sup>h</sup> Alto riesgo en prevención secundaria sin HF SEC: ECV inestable, recidivante (eventos de repetición o necesidad de repetir revascularización) o reciente (< 12 meses).  
<sup>i</sup> Alto riesgo en prevención secundaria sin HF NICE para ECV: ECV inestable o progresiva (eventos de repetición o necesidad de repetir revascularización) o reciente (< 12 meses).  
<sup>j</sup> Alto riesgo en prevención secundaria sin HF ESC/EAS *Task Force*: ECV progresiva (eventos de repetición o necesidad de repetir revascularización).

Cómo citar este artículo: Zamora A, et al. Número de pacientes candidatos a recibir inhibidores de la PCSK9 según datos de 2,5 millones de participantes de la práctica clínica real. *Rev Esp Cardiol*. 2017. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2017.11.006>





**Figura 1.** Diagrama resumen de la selección de participantes en el estudio. cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; SIDIAP: Sistema de Información Para el Desarrollo de Investigación de Atención Primaria.

1,67% de la población) y mínima en el caso del NICE<sup>13,14</sup> (que pasa del 0,60 al 0,11% de la población) (tabla 5).

En el escenario supuesto de una reducción de cLDL del 50% respecto al valor basal, el grupo de pacientes candidatos a iPCSK9 se redujo considerablemente respecto al escenario basado en las reducciones de cLDL observadas en la práctica clínica real, entre el 0,89% según el SNS y el 0,04% del NICE (anexo 3 del material suplementario).

En la figura 2 se muestra la distribución de la población en función de los valores de cLDL en condiciones de práctica clínica real. El 77,4% de los pacientes con HF sin ECV, el 44,9% de los pacientes con HF y ECV y el 17,2% de los pacientes con ECV sin HF presentaban valores de cLDL > 130 mg/dl. En la figura 3 se muestra la misma distribución, pero incluyendo solo a los pacientes que recibían tratamiento optimizado. En este caso, el 51,4% de los pacientes con HF sin ECV, el 25,2% de los pacientes con HF y ECV y el 3,3% de los pacientes con ECV sin HF presentaban valores de cLDL > 130 mg/dl. En condiciones de práctica clínica real, entre los pacientes con ECV sin HF, el 44,5% está por encima de 100 mg/dl, mientras que el 81,7% está por encima de 70 mg/dl.

El análisis de sensibilidad de los resultados realizando 20 imputaciones no mostró diferencias relevantes en los resultados, la definición de las poblaciones, los valores de cLDL ni el porcentaje de candidatos a tratamiento con iPCSK9 (anexo 4 del

material suplementario). El análisis con datos completos mostró valores de cLDL inferiores y un menor porcentaje de candidatos a tratamiento con iPCSK9 (anexo 5 del material suplementario).

## DISCUSIÓN

El presente estudio analiza con base en datos de la práctica clínica real en España el número de pacientes candidatos a recibir iPCSK9 considerando los diferentes criterios de indicación. Entre los diferentes criterios analizados, se observaron diferencias muy importantes en el número de candidatos, entre el 0,1 y el 1,7% de la población de edad ≥ 18 años, así como en el tipo de paciente candidato. El objetivo de cLDL exigido en cada criterio explica en gran medida estas diferencias. La optimización del tratamiento hipolipemiante reduciría de manera importante el número de candidatos. Si la optimización llegara a obtener en todos los individuos una reducción del 50% del cLDL basal, la reducción sería muy relevante.

En el subgrupo de pacientes con fenotipo de HF en prevención primaria, el número de pacientes candidatos tras optimizar el tratamiento se situaría entre el 9% del NICE<sup>13,14</sup> y el 86% del SNS<sup>9,10</sup>; para el subgrupo de HF en prevención secundaria, entre el 21% del NICE<sup>13,14</sup> y el 97% de SEC<sup>12</sup>, y en pacientes con ECV sin HF,

**Tabla 2**

Tiempo entre el inicio del tratamiento hipolipemiante y la determinación del cLDL, valores de cLDL antes y durante el tratamiento, potencia hipolipemiante media utilizada, porcentaje de terapia combinada (estatina + ezetimiba) y adherencia media en toda la población y en cada subgrupo

Situación clínica	Tiempo inicio de tratamiento-determinación de cLDL (años)	cLDL antes del tratamiento (mg/dl)	cLDL con tratamiento (mg/dl)	Potencia hipolipemiante media utilizada (%)	Tratamiento combinado estatina + ezetimiba (%)	Adherencia (MPR, %)
Población total	6,5 [3,4-9,0]	166	110	32,6	0,9	71,3
Individuos con HF sin ECV	7,4 [4,0-9,1]	285	165	41,9	2,6	66,2
Individuos con HF con ECV	8,3 [5,3-9,4]	287	143	49,5	6,6	69,6
Individuos sin HF con ECV	7,3 [4,1-9,2]	148	93	35,5	1,9	73,0

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; ECV: enfermedad cardiovascular; HF: hipercolesterolemia familiar; MPR: medication possession ratio. Salvo otra indicación, los valores expresan mediana [intervalo intercuartílico].

Cómo citar este artículo: Zamora A, et al. Número de pacientes candidatos a recibir inhibidores de la PCSK9 según datos de 2,5 millones de participantes de la práctica clínica real. *Rev Esp Cardiol.* 2017. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2017.11.006>

**Tabla 3**

Número y porcentaje de pacientes candidatos a inhibidores de la PCSK9 en la población del estudio en condiciones de práctica clínica real con y sin tratamiento hipolipemiente optimizado en función de los diferentes criterios

	SNS	SEA	SEC	NICE	ESC/EAS Task Force
<i>Individuos con HF sin ECV<sup>a</sup> (n = 11.880)</i>					
Tratamiento optimizado <sup>b</sup> (n = 1.020)	875 (85,8)	513 (50,3)	586 (48,1) (N = 1.219) <sup>a</sup>	92 (9,0)	128 (12,5)
Tratamiento sin optimizar <sup>b</sup> (n = 10.860)	10.443 (96,2)	8.560 (78,8)	9.011 (78,4) (N = 11.495) <sup>a</sup>	4.023 (37,1)	4.378 (40,3)
<i>Individuos con HF con ECV<sup>a</sup> (n = 2.578)</i>					
Tratamiento optimizado <sup>b</sup> (n = 860)	556 (64,7)	556 (64,7)	640 (96,8) (N = 661) <sup>a</sup>	182 (21,1)	215 (25,0)
Tratamiento sin optimizar <sup>b</sup> (n = 1.718)	1.461 (85,0)	1.461 (85,0)	1.069 (98,7) (N = 1.083) <sup>a</sup>	859 (50,0)	868 (50,5)
<i>Individuos sin HF con ECV<sup>a</sup> (n = 207.411)</i>					
Tratamiento optimizado <sup>b</sup> (n = 27.810)	5.495 (19,8)	983 (3,5)	5.753 (27,3) (N = 21.043) <sup>a</sup>	206 (0,7)	1.405 (5,1)
Tratamiento sin optimizar <sup>b</sup> (n = 179.601)	86.730 (48,3)	36.073 (20,1)	48.039 (47,0) (N = 102.292) <sup>a</sup>	13.395 (7,5)	29.003 (16,2)

ECV: enfermedad cardiovascular; ESC/EAS: Sociedad Europea de Cardiología/European Atherosclerosis Society; HF: hipercolesterolemia familiar; MPR: medication possession ratio; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; PCSK9: proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9; SEA: Sociedad Española de Arteriosclerosis; SEC: Sociedad Española de Cardiología; SNS: Sistema Nacional de Salud.

Los valores expresan n (%).

<sup>a</sup> En el criterio SEC, solo se considera la enfermedad coronaria.

<sup>b</sup> Estatina con capacidad reductora > 50% y MPR > 80%. El resto, no optimizado.

**Tabla 4**

Número y porcentaje de pacientes candidatos a inhibidores de la PCSK9 en la población del estudio en los diferentes subgrupos con tratamiento hipolipemiente optimizado<sup>a</sup> en función de los diferentes criterios

	SNS	SEA	SEC <sup>b</sup>	NICE	ESC/EAS Task Force
Individuos con HF sin ECV <sup>b</sup> (n = 11.880)	10.196 (85,8)	6.916 (49,8)	6.109 (48,1) (N = 12.714) <sup>b</sup>	1.069 (9,0)	1.484 (12,5)
Individuos con HF con ECV <sup>b</sup> (n = 2.578)	1.668 (64,7)	1.668 (64,7)	1.687 (96,8) (N = 1.744) <sup>b</sup>	544 (21,1)	603 (23,4)
Individuos sin HF con ECV <sup>b</sup> (n = 207.411)	40.980 (19,8)	7.958 (3,8)	30.186 (24,5) (N = 123.317) <sup>b</sup>	1.618 (0,8)	7.591 (3,7)

ECV: enfermedad cardiovascular; ESC/EAS: Sociedad Europea de Cardiología/European Atherosclerosis Society; HF: hipercolesterolemia familiar; MPR: medication possession ratio; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; PCSK9: proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9; SEA: Sociedad Española de Arteriosclerosis; SEC: Sociedad Española de Cardiología; SNS: Sistema Nacional de Salud.

Los valores expresan n (%).

<sup>a</sup> Estatina con capacidad reductora > 50% y MPR > 80%. El resto, no optimizado.

<sup>b</sup> En el criterio SEC, solo se considera la enfermedad coronaria como ECV.

entre el 0,8% del NICE<sup>13,14</sup> y el 20% del SNS<sup>9,10</sup>. El porcentaje de pacientes candidatos en población con HF según criterios ESC/EAS Task Force<sup>15</sup> obtenido en nuestro estudio (el 12% en prevención primaria y el 23% en prevención secundaria) concuerda con lo publicado por el registro de HF de la SEA<sup>20</sup>. Gran parte de las diferencias entre criterios, especialmente en pacientes con HF en prevención primaria, se deben al umbral de cLDL que indica el tratamiento, y hay considerables incrementos al pasar de 130 a 100 y de 100 a 70 mg/dl. El 63,8% de los pacientes con ECV sin HF

tienen valores de cLDL entre 70 y 130 mg/dl. En nuestra población, pasar de un umbral de cLDL de 100 a 70 mg/dl implica doblar el número de pacientes candidatos (figura 2 y figura 3). En el estudio FOURIER, el 67% de los pacientes en tratamiento con evolocumab alcanzaron cifras de cLDL < 40 mg/dl y el 42%, < 25 mg/dl, y el riesgo absoluto de ECV pasó del 11,3 al 9,8%. Hay que señalar que, a igualdad de cLDL, los pacientes con HF tienen hasta 4 veces más riesgo de ECV que sin HF<sup>21</sup>. Es fundamental determinar cuál es el umbral óptimo de cLDL y los criterios de mal pronóstico para indicar iPCSK9 a cada subgrupo de pacientes para que se pueda destacar una u otra recomendación. Los investigadores del Safe-Heart han desarrollado la primera ecuación que puede ayudar a una mejor predicción del riesgo de ECV en la HF<sup>22</sup>. La enfermedad coronaria reciente, difusa, de imposible revascularización o progresiva indica mal pronóstico en pacientes en prevención secundaria<sup>23</sup>.

El tipo de pacientes también varía entre criterios. La mayoría de los pacientes con HF estarían tratados según el SNS<sup>9,10</sup>, la SEA<sup>11</sup> y especialmente la SEC<sup>12</sup>, que se centra en pacientes con HF y enfermedad coronaria. Los criterios que tratarían a más pacientes con ECV sin HF serían los de la SEC<sup>12</sup> y ESC/EAS Task Force<sup>15</sup>.

Otra consideración es que el impacto del colesterol difiere entre enfermedad coronaria y otras manifestaciones de la ECV<sup>24</sup>. Las recomendaciones de la Sociedad Española de Cardiología<sup>12</sup> son exclusivamente para pacientes con enfermedad coronaria.

Otro aspecto que considerar es la falta de estudios sobre el beneficio cardiovascular asociado con las reducciones extremas del cLDL para los pacientes mayores de 75 años en prevención primaria<sup>25</sup>. Ninguna de las directrices hace referencia a posibles límites de edad.

**Tabla 5**

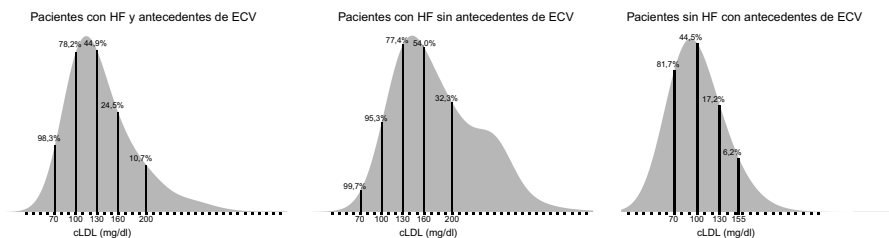
Porcentaje total de pacientes candidatos a inhibidores de la PCSK9 en la población española en escenario real y en escenario de tratamiento optimizado<sup>a</sup> y número de pacientes que se evita tratar con inhibidores de la PCSK9 tras optimizar el tratamiento

N = 38.102.546	Escenario real, n (%)	Escenario con tratamiento optimizado, n (%)	Pacientes que se evita tratar al optimizar tratamiento, n (%)
SNS	1.240.526 (3,26)	634.440 (1,67)	606.087 (1,59)
SEA	579.423 (1,52)	196.357 (0,52)	383.066 (1,01)
SEC	752.959 (1,98)	433.971 (1,14)	318.988 (0,84)
NICE	228.726 (0,60)	41.570 (0,11)	187.156 (0,49)
ESC/EAS Task Force	426.958 (1,12)	116.755 (0,31)	310.203 (0,81)

ESC/EAS: Sociedad Europea de Cardiología/European Atherosclerosis Society; MPR: medication possession ratio; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; PCSK9: proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9; SEA: Sociedad Española de Arteriosclerosis; SEC: Sociedad Española de Cardiología; SNS: Sistema Nacional de Salud.

<sup>a</sup> Estatina con capacidad reductora > 50% y MPR > 80%.

Cómo citar este artículo: Zamora A, et al. Número de pacientes candidatos a recibir inhibidores de la PCSK9 según datos de 2,5 millones de participantes de la práctica clínica real. Rev Esp Cardiol. 2017. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2017.11.006>



**Figura 2.** Distribución de la población en función de los valores de cLDL en condiciones de práctica clínica real. cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; ECV: enfermedad cardiovascular; HF: hipercolesterolemia familiar.

Un reciente metanálisis sitúa el control lipídico en población española alrededor del 15% en prevención secundaria y hasta un 65% en prevención primaria, y detecta —como en nuestro trabajo— una infrautilización del tratamiento de alta intensidad y del uso combinado con ezetimiba<sup>26</sup>. Por otro lado, uno de los grandes retos al optimizar el uso racional de los iPCSK9 será evitar el sobrediagnóstico de intolerancia a estatinas<sup>5</sup>. El uso de sistemas electrónicos en la toma de decisiones puede mejorar el número de pacientes bien controlados<sup>27</sup>. En el presente trabajo, al simular un escenario con el tratamiento lipídico optimizado, el porcentaje de pacientes candidatos a iPCSK9 según criterios de la SEC<sup>12</sup> se reduciría 1,7 veces.

Si se consiguiera en todos los individuos una reducción del 50% del cLDL basal, el porcentaje de según los criterios de la SEC se reduciría 2,7 veces (anexo 3 del material suplementario).

En un trabajo reciente, Cannon et al.<sup>28</sup> han creado un modelo de simulación de candidatos a recibir iPCSK9 de población americana con ECV sin HF, a base de ajustes sucesivos de la dosis y la potencia de los hipolipemiantes y con objetivo de cLDL < 70 mg/dl. Estiman un porcentaje de candidatos del 14%, inferior al 24,5% estimado en nuestra población según los criterios de la SEC<sup>13</sup>, que también marcan un objetivo del cLDL < 70 mg/dl. Estas diferencias se explicarían principalmente por el modelo de simulación empleado. En el mismo artículo se plantean escenarios simulados diferentes y el porcentaje de candidatos a recibir iPCSK9 varía del 6 al 28%. El escenario de simulación se basa en los efectos observados en la práctica clínica real en pacientes optimizados, y desde nuestro punto de vista, este supuesto es más plausible que suponer que el efecto será óptimo y lineal en todos los individuos. En nuestro escenario alternativo de reducción del 50% del cLDL (anexo 3 del material suplementario) los candidatos según el mismo criterio serían el 10,9%.

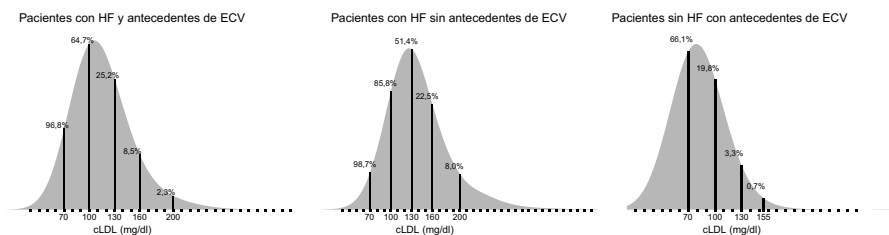
Dado que la prevalencia del fenotipo de HF en nuestro medio es cercana al 0,5%<sup>29</sup> y que precisa tratamiento crónico, indicado a edades tempranas, el impacto directo de los iPCSK9 en el sistema sanitario puede ser importante. Hasta la fecha los estudios de coste-efectividad muestran resultados heterogéneos. Un trabajo

reciente señala que el número de pacientes que es necesario tratar con iPCSK9 para evitar 1 evento cardiovascular en pacientes en muy alto riesgo con un objetivo de cLDL < 70 mg/dl se situaría en torno a 50 a los 5 años de tratamiento<sup>30</sup>. Otro trabajo ha mostrado que añadir evolocumab al tratamiento con estatinas y ezetimiba de los pacientes con HF puede ser una medida coste-efectiva<sup>31</sup>. Un estudio reciente en Estados Unidos concluye que el tratamiento con iPCSK9 debería reducir su coste en torno al 70% para ser coste-efectivo<sup>32</sup>. Otro estudio en población noruega ha estimado que los iPCSK9 serían coste-efectivos únicamente en prevención secundaria en población de edad avanzada de muy alto riesgo<sup>33</sup>. El único estudio en población española publicado hasta la fecha ha mostrado que el evolocumab puede ser coste-efectivo en población con HF y pacientes en prevención secundaria, con un incremento de la razón coste-efectividad de 30.893 euros y dentro de los umbrales marcados como coste-efectivos en población española<sup>34</sup>. No obstante, habrá que esperar a futuros trabajos de coste-efectividad sobre los resultados de los estudios FOURIER<sup>8</sup> y ODYSSEY Outcomes<sup>9</sup>. También serán necesarios futuros trabajos para estratificar el riesgo dentro de cada subgrupo.

**Fortalezas y limitaciones**

El tamaño de la muestra y la visión basada en datos del mundo real son fortalezas del estudio. También es una fortaleza la representatividad poblacional; prueba de ello es que en el análisis de casos completos se observa un menor porcentaje de candidatos a tratamiento con iPCSK9, ya que se incluiría solo a los pacientes más jóvenes y que han iniciado tratamiento más recientemente (anexo 5 del material suplementario).

Como limitaciones hay que destacar que la población estudiada incluyó a todos los individuos que se realizaron una prueba de cLDL en un periodo de 8 años, lo que representa aproximadamente un 57% de la población general de 18 o más años y el 70% de los de 45 o más. Por lo tanto, no se puede descartar algún sesgo de selección,



**Figura 3.** Distribución de la población en función de los valores de cLDL en los pacientes que reciben tratamiento optimizado. cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; ECV: enfermedad cardiovascular; HF: hipercolesterolemia familiar.

Cómo citar este artículo: Zamora A, et al. Número de pacientes candidatos a recibir inhibidores de la PCSK9 según datos de 2,5 millones de participantes de la práctica clínica real. *Rev Esp Cardiol.* 2017. <https://doi.org/10.1016/j.recresp.2017.11.006>

especialmente en las edades más jóvenes. Por otro lado, el método diagnóstico basado en el fenotipo de HF puede haber sobrestimado su prevalencia real, especialmente debido a casos de hipercolesterolemia poligénica, aunque serían igualmente candidatos a iPCSK9. Otra limitación es que no se dispuso de datos sobre lipoproteína(a) y los antecedentes familiares de ECV. En el presente trabajo no se pudo evaluar cuál sería el posible impacto de la intolerancia a las estatinas en la prescripción de iPCSK9. Otro aspecto que cabe considerar es el infradiagnóstico de la falta de adherencia al tratamiento hipolipemiente, al medirlo únicamente por la retirada de los fármacos de las oficinas de farmacia.

## CONCLUSIONES

El número de posibles candidatos a recibir iPCSK9 en condiciones de práctica clínica es muy alto y varía mucho según las recomendaciones de las diferentes sociedades científicas, entre el 0,1 y el 1,7% de la población española de edad  $\geq 18$  años. El objetivo de cLDL exigido en cada criterio explica en gran medida estas diferencias. El tipo de pacientes también es heterogéneo entre criterios. El subgrupo con mayor porcentaje de posibles candidatos sería el de los pacientes con HF y ECV, aunque en números absolutos el grupo que más casos aporta es el de pacientes en prevención secundaria sin HF. Un tratamiento hipolipemiente intensivo, con estatinas en altas dosis y terapia combinada con ezetimiba, reduciría de manera muy considerable el número de candidatos a iPCSK9.

## FINANCIACIÓN

Ministerio de Economía a través del Instituto de Salud Carlos III (Red de Investigación Cardiovascular-Programa HERACLES RD12/0042 y redIAPP [Red de Investigación en Actividades Preventivas y Promoción de la Salud] RD12/0007) y Fondo Europeo de Desarrollo Regional, CIBER de Enfermedades Cardiovasculares. La Generalitat de Catalunya a través de l'Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris de Recerca (2014 SGR 240) y (2014 SGR 902) y a través de l'Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya, Pla Estratègic de Recerca i Innovació en Salut (SLT002/16/00145).

### ¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- En el tratamiento lipídico de los pacientes con alto o muy alto riesgo cardiovascular, hay necesidades no cubiertas.
- La comercialización de los nuevos iPCSK9 constituye una etapa prometedora en el tratamiento lipídico.
- En nuestro medio existen diferentes directrices provenientes de sociedades científicas para indicar iPCSK9.
- Se desconoce el impacto real de los iPCSK9 en condiciones de práctica clínica real en función de las diferentes directrices.

### ¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- Una visión general del grado de control y uso de las terapias hipolipemientes para pacientes con alto riesgo cardiovascular en condiciones de práctica clínica real.
- La proporción de la población y el tipo de pacientes con indicación de iPCSK9 según los criterios de diferentes sociedades científicas u organismos científicos.

## CONFLICTO DE INTERESES

N. Plana ha realizado ponencias financiadas por Alexion, Amgen, Ferrer, MSD y Sanofi y asistencias a reuniones científicas financiadas por Amgen y Rovi. L. Masana ha realizado ponencias financiadas por Amgen, MSD y Sanofi. À. Vila ha realizado ponencias financiadas por Ferrer, Sanofi y Esteve y asistencias a reuniones científicas financiadas por Amgen y Ferrer.

## MATERIAL SUPLEMENTARIO



Se puede consultar material suplementario a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2017.11.006>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis*. 2016;253:281–344.
2. Silverman MG, Ference BA, Im K, et al. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions—a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2016;316:1289–1297.
3. Galve E, Cordero A, Cequier A, Ruiz E, González-Juanatey JR. Degree of Lipid Control in Patients with Coronary Heart Disease and Measures Adopted by Physicians, REPAR Study. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69:931–938.
4. Perez de Isla L, Alonso R, Watts GF, et al. Attainment of LDL-cholesterol treatment goals in patients with familial hypercholesterolemia: 5-year SAFEHEART registry follow-up. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:1278–1285.
5. Gupta A, Thompson D, Whitehouse A, et al. Adverse events associated with unblinded, but not with blinded, statin therapy in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA): a randomised double-blind placebo-controlled trial and its non randomised non-blind extension phase. *Lancet*. 2017;389:2473–2481.
6. Whayne Jr TF. Defining the role of PCSK9 inhibitors in the treatment of hyperlipidemia. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2016;16:83–92.
7. Sabatine M, Giugliano R, Keech A, et al. for the FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;376:1713–1722.
8. ClinicalTrials.gov. ODYSSEY Outcomes: Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab [consultado 31 oct 2017]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01663402>.
9. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico PT-EVOLOCUMAB/V1/03032016. Informe de Posicionamiento Terapéutico de evolocumab (Repatha®) en hipercolesterolemia. Fecha de publicación: 22 de marzo de 2016 [consultado 31 oct 2017]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-evolocumab-repatha.pdf>.
10. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico PT-ALIROCUMAB/V1/22042016. Informe de Posicionamiento Terapéutico de alirocumab (Praluent®) en hipercolesterolemia. Fecha de publicación: 22 de abril de 2016 [consultado 31 oct 2017]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-alirocumab-praluent-hipercolesterolemia.pdf>.
11. Masana L, Ascaso JF, Civeira F, et al. Sociedad Española de Arteriosclerosis [Consensus document of the Spanish Society of Arteriosclerosis on indications of inhibitors of PCSK9]. *Clin Investig Arterioscler*. 2016;28:164–165.
12. Anguita M, Castro A, Cordero A, et al. Challenges in Oral Lipid-lowering Therapy: Position Document of the Spanish Society of Cardiology. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69:1083–1087.
13. National Institute for Health and Care Excellence. Alirocumab for treating primary hypercholesterolaemia and mixed dyslipidaemia. Publicado 22 junio de 2016. [consultado 31 oct 2017]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta393>.
14. National Institute for Health and Care Excellence. Next Evidence-based recommendations on evolocumab (Repatha) for treating primary hypercholesterolaemia or mixed dyslipidaemia in adults. Publicado 22 de junio de 2016. [consultado 31 oct 2017]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta394>.
15. Landmesser U, Chapman MJ, Farnier M, et al. European Society of Cardiology (ESC); European Atherosclerosis Society (EAS), European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society Task Force consensus statement on proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors: practical guidance for use in patients at very high cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2017;38:2245–2255.

Cómo citar este artículo: Zamora A, et al. Número de pacientes candidatos a recibir inhibidores de la PCSK9 según datos de 2,5 millones de participantes de la práctica clínica real. *Rev Esp Cardiol*. 2017. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2017.11.006>

16. García-Gil M, Hermosilla E, Prieto-Alhambra D, et al. Construction and validation of a scoring system for the selection of high-quality data in a Spanish population primary care database (SIDAP). *Inform Prim Care*. 2011;19:135-145.
17. Ramos R, Balló E, Marrugat J, et al. Validity for Use in Research on Vascular Diseases of the SIDIAP (Information System for the Development of Research in Primary Care): the EMMA study. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65:29-37.
18. Jorgensen NW, Sibley CT, McClelland RL. Using imputed pre-treatment cholesterol in a propensity score model to reduce confounding by indication: results from the multi-ethnic study of atherosclerosis. *BMC Med Res Methodol*. 2013;13:81.
19. Civeira F, Ros E, Jaraute E, et al. Comparison of genetic versus clinical diagnosis in familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*. 2008;102:1187-1193.
20. Masana L, Plana N, Pérez-Calahorra S, et al. Dyslipidemia Registry of the Spanish Arteriosclerosis Society. How many familial hypercholesterolemia patients are eligible for PCSK9 inhibition? *Atherosclerosis*. 2017;262:107-112.
21. Khera AV, Won HH, Peloso GM, et al. Diagnostic yield and clinical utility of sequencing familial hypercholesterolemia genes in patients with severe hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:2578-2589.
22. Pérez de Isla L, Alonso R, Mata N, et al. SAFEHEART Investigators. Predicting cardiovascular events in familial hypercholesterolemia: The SAFEHEART Registry. *Circulation*. 2017;135:2133-2144.
23. Abu-Assi E, López-López A, González-Salvado V, et al. The Risk of Cardiovascular Events After an Acute Coronary Event Remains High, Especially During the First Year, Despite Revascularization. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69:11-18.
24. Chou R, Dana T, Blazina I, Daeges M, Jeanne TL. Statins for prevention of cardiovascular disease in adults: evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2016;316:2008-2024.
25. Barry AR, O'Neill DE, Graham MM. Primary prevention of cardiovascular disease in older adults. *Can J Cardiol*. 2016;32:1074-1081.
26. De la Sierra A, Pintó X, Guisjarro C, et al. Treatment, and control of hypercholesterolemia in high cardiovascular risk patients: evidences from a systematic literature review in Spain. *Adv Ther*. 2015;32:944-961.
27. Zamora A, Carrion C, Vázquez-Oliva G, Paluzie G, Martín-Urda A, Elosua R. Theoretical Impact on Coronary Disease of Using a Computerized Clinical Decision Support System in the Prescription of Lipid-lowering Treatment. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68:70-81.
28. Cannon CP, Khan I, Klimchak AC, Reynolds MR, Sanchez RJ, Sasiela WJ. Simulation of lipid-lowering therapy intensification in a population with atherosclerotic cardiovascular disease. *JAMA Cardiol*. 2017;2:959-966.
29. Zamora A, Masana L, Comas-Cufí M, et al. Familial hypercholesterolemia in a European Mediterranean population. Prevalence and clinical data from 2.5 million primary care patients. *J Clin Lipidol*. 2017;11:1013-1022.
30. Robinson JG, Huijgen R, Ray K, Persons. Kastelein JJ, Pencina MJ. Determining when to add nonstatin therapy: a quantitative approach. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:2412-2421.
31. Gandra SR, Villa G, Fonarow GC, et al. Cost-effectiveness of LDL-C lowering with evolocumab in patients with high cardiovascular risk in the United States. *Clin Cardiol*. 2016;39:313-320.
32. Arrieta A, Page TF, Veledar E, Nasir K. Economic evaluation of PCSK9 inhibitors in reducing cardiovascular risk from health system and private payer perspectives. *PLoS One*. 2017;12:e0169761.
33. Korman M, Wisløff T. Modelling the cost-effectiveness PCSK9 inhibitors vs. ezetimibe through LDL-C reductions in a Norwegian setting. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2017. <http://dx.doi.org/10.1093/ehjcvp/pvx010>
34. Villa G, Lothgren M, Kutikova L, et al. Cost-effectiveness of evolocumab in patients with high cardiovascular risk in Spain. *Clin Ther*. 2017;39:771-786.

Cómo citar este artículo: Zamora A, et al. Número de pacientes candidatos a recibir inhibidores de la PCSK9 según datos de 2,5 millones de participantes de la práctica clínica real. *Rev Esp Cardiol*. 2017. <https://doi.org/10.1016/j.recresp.2017.11.006>