

Artículo original

Incidencia de eventos cardiovasculares y cambios en el riesgo estimado y en el tratamiento de la hipercolesterolemia familiar: registro SAFEHEART



Leopoldo Pérez de Isla^{a,b,1,*}, Raquel Arroyo-Olivares^{b,1}, Rodrigo Alonso^{b,c}, Ovidio Muñiz-Grijalvo^d, José Luis Díaz-Díaz^e, Daniel Zambón^f, Francisco Fuentes^g, Nelva Mata^h, Mar Piedecausaⁱ, M. Dolores Mañas^j, Juan F. Sánchez Muñoz-Torrero^k, José Pablo Miramontes-González^l, Raimundo de Andrés^m, Marta Mauriⁿ, Rocío Aguado^o, Ángel Brea^p, José M. Cepeda^q, José I. Vidal-Pardo^r, Ceferino Martínez-Faedo^s, Miguel Ángel Barba^t, Rosa Argüeso^f, Enrique Ruiz-Pérez^u, Alfredo Michán^v, Francisco Arrieta^w, María Riestra Fernández^x, Leire Pérez^y, José M. Pinilla^z, Gonzalo Díaz-Soto^{aa}, Xavier Pintó^{ab}, Teresa Padró^{ac}, Lina Badimón^{ac} y Pedro Mata^b, en representación de los investigadores SAFEHEART²

^a Servicio de Cardiología, Hospital Clínico San Carlos, IDISSC, Madrid, España

^b Fundación Hipercolesterolemia Familiar, Madrid, España

^c Departamento de Nutrición, Clínica Las Condes, Santiago de Chile, Chile

^d Servicio de Medicina Interna, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla, España

^e Servicio de Medicina Interna, Hospital Abente y Lago, A Coruña, España

^f Servicio de Endocrinología, Hospital Clínico de Barcelona, Barcelona, España

^g Unidad de Lípidos y Arteriosclerosis, IMIBIC, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España

^h Departamento de Epidemiología, Consejería de Sanidad, Madrid, España

ⁱ Servicio de Medicina Interna, Hospital de Elche, Elche, Alicante, España

^j Servicio de Medicina Interna, Hospital General Universitario de Ciudad Real, Ciudad Real, España

^k Servicio de Medicina Interna, Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres, España

^l Servicio de Medicina Interna, Hospital Clínico de Salamanca, Salamanca, España

^m Servicio de Medicina Interna, Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España

ⁿ Servicio de Medicina Interna, Hospital de Terrassa, Terrassa, Barcelona, España

^o Servicio de Endocrinología, Hospital Universitario de León, León, España

^p Servicio de Medicina Interna, Hospital San Pedro, Logroño, España

^q Servicio de Medicina Interna, Hospital Comarcal Vega Baja, Orihuela, Alicante, España

^r Servicio de Endocrinología, Hospital Lucus Augusti, Lugo, España

^s Servicio de Endocrinología, Hospital Central de Asturias, Oviedo, Asturias, España

^t Servicio de Medicina Interna, Hospital General de Albacete, Albacete, España

^u Servicio de Endocrinología, Hospital Universitario de Burgos, Burgos, España

^v Servicio de Medicina Interna, Hospital de Jerez de la Frontera, Cádiz, España

^w Servicio de Endocrinología, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España

^x Servicio de Endocrinología, Hospital de Cabueñes, Gijón, Asturias, España

^y Servicio de Endocrinología, Hospital Universitario de Álava, Vitoria, España

^z Centro de Salud San Miguel de Salinas, Alicante, España

^{aa} Servicio de Endocrinología, Hospital Clínico Universitario, Valladolid, España

^{ab} Servicio de Medicina Interna, Hospital de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

^{ac} Institut de Recerca del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, IIB Sant Pau, Barcelona, España

Historia del artículo:

Recibido el 10 de mayo de 2019

Aceptado el 21 de octubre de 2019

On-line el 25 de enero de 2020

Palabras clave:

Hipercolesterolemia familiar
Objetivos de colesterol unido a LDL
Tratamiento hipolipemiente
Enfermedad cardiovascular

RESUMEN

Introducción y objetivos: El estudio SAFEHEART se diseñó para analizar la situación y mejorar el conocimiento de la hipercolesterolemia familiar heterocigota (HFH) en España. Nuestro objetivo es determinar la tasa de incidencia de eventos cardiovasculares, el riesgo estimado de sufrir un evento y su modificación, el empleo de tratamiento hipolipemiente y la consecución de objetivos de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad en pacientes con HFH.

Métodos: El SAFEHEART es un estudio prospectivo de cohorte, abierto, multicéntrico, de escala nacional, con seguimiento protocolizado a largo plazo en una población de HFH caracterizada molecularmente. Se analizó a los pacientes mayores de 18 años con seguimiento completo.

Resultados: El análisis en este estudio se hizo con 2.648 pacientes con HFH. La mediana de seguimiento fue de 6,6 (4,8–9,7) años. La tasa de incidencia general de eventos cardiovasculares fue de 1,3 eventos/100 pacientes-año. El riesgo estimado de sufrir un evento cardiovascular a 10 años se redujo en el seguimiento, y pasó del 1,6 al 1,3% ($p < 0,001$). En el último seguimiento, el 20,6 y el 22,2% de los

* Autor para correspondencia: Fundación Hipercolesterolemia Familiar, General Álvarez de Castro 14, 28010 Madrid, España
Correo electrónico: leopisla@hotmail.com (L. Pérez de Isla).

¹ Primer y segundo autores han contribuido de forma similar al trabajo.

² La lista completa de los investigadores puede consultarse en el Anexo 1.

pacientes en prevención primaria y secundaria consiguieron un colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad < 100 y < 70 mg/dl respectivamente.

Conclusiones: En este estudio se muestra la tasa de incidencia de eventos cardiovasculares, el riesgo estimado de sufrir un evento cardiovascular en la mayor población de pacientes con HF en España, así como su modificación, la consecución de objetivos en colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad y su tratamiento. Aunque el riesgo cardiovascular de la HFH es elevado, un adecuado tratamiento reduce la probabilidad de sufrir un evento.

Estudio registrado en ClinicalTrials.gov (Identificador: NCT02693548).

© 2019 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Incidence of cardiovascular events and changes in the estimated risk and treatment of familial hypercholesterolemia: the SAFEHEART registry

ABSTRACT

Keywords:

Familial hypercholesterolemia
LDL-cholesterol targets
Lipid lowering therapy
Cardiovascular disease

Introduction and objectives: The SAFEHEART study was designed to analyze the situation of familial heterozygous hypercholesterolemia (FHH) and improve knowledge of this disease in Spain. Our objective was to determine the incidence rate of cardiovascular events, the estimated risk of developing an event and its modification, the use of lipid-lowering treatment, and the achievement of low-density lipoprotein cholesterol targets in patients with FHH.

Methods: SAFEHEART is a prospective, open, multicenter, nationwide cohort study, with long-term protocol-based follow-up in a population of individuals with molecularly-characterized FHH. We analyzed patients older than 18 years with complete follow-up.

Results: We included 2648 patients with FHH. The median follow-up was 6.6 (4.8-9.7) years. The overall incidence rate of cardiovascular events was 1.3 events/100 patient-years. After the follow-up, the 10-year estimated risk of developing a cardiovascular event was reduced from 1.6% to 1.3% ($P < .001$). In the last follow-up, 20.6% and 22.2% of the patients in primary and secondary prevention achieved low-density lipoprotein cholesterol values < 100 mg/dL and < 70 mg/dL, respectively.

Conclusions: This study was performed in the largest population of patients with FHH in Spain. We identified the incidence rate of cardiovascular events, the estimated risk of developing a cardiovascular event and its modification, the achievement of low-density lipoprotein cholesterol targets, and the therapeutic management in this population. Although the cardiovascular risk of FHH is high, appropriate treatment reduces the likelihood of an event.

Clinical trial registration: <http://www.clinicaltrials.gov>. Identifier: NCT02693548.

© 2019 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Abreviaturas

CCAA: comunidades autónomas
cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad
ECVA: enfermedad cardiovascular aterosclerótica
HFH: hipercolesterolemia familiar heterocigota
iPCSK9: inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/
kexina tipo 9
THL: tratamiento hipolipemiente

INTRODUCCIÓN

La hipercolesterolemia familiar heterocigota (HFH) es un trastorno autosómico codominante con una prevalencia de aproximadamente 1/300 casos en la población general¹. Es el trastorno genético más frecuente asociado con enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA) prematura. Aunque el tratamiento hipolipemiente (THL) ha mostrado reducción en la mortalidad coronaria y total en la HFH², y el THL ha mejorado en los últimos años, la mayoría de los pacientes con HFH no alcanzan un nivel terapéutico óptimo de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL)^{3,4} y, por lo tanto, siguen teniendo un elevado riesgo de aparición prematura de ECVA. Sin embargo, no todos los pacientes con HFH tienen el mismo riesgo de sufrir un evento

cardiovascular. Recientemente, hemos publicado una ecuación que permite definir el riesgo de un determinado individuo con HFH basada en 8 sencillas variables⁵. Entre ellas, hay que destacar el papel que desempeña la lipoproteína (a) —Lp(a)— en la predicción de ECVA incidente en pacientes con HFH⁶.

La última guía de hiperlipemias de la Sociedad Europea de Cardiología⁷ considera a los pacientes con HFH con alto o muy alto riesgo cardiovascular y, por lo tanto, el objetivo de cLDL debe ser < 100 mg/dl o < 70 mg/dl en pacientes sin y con antecedentes de enfermedad cardiovascular respectivamente, debiéndose en ambos casos cumplir un segundo objetivo que consiste en al menos una reducción del cLDL > 50%. Sin embargo, poco se sabe sobre el uso de THL y el logro de los objetivos de cLDL alcanzados en nuestro país. Los registros nacionales son una valiosa fuente para proporcionar esta información clave, necesaria para mejorar los modelos de atención para la salud, la educación de médicos y pacientes y ayudar a definir prioridades en guías terapéuticas y políticas de planificación de salud⁸. El estudio SAFEHEART (*Spanish Familial Hypercholesterolemia Cohort Study*), un registro nacional de pacientes con HFH, se diseñó para mejorar el conocimiento de esta enfermedad en nuestro país.

El objetivo del presente trabajo es conocer la tasa de incidencia de eventos cardiovasculares, el riesgo de sufrir un evento cardiovascular según la ecuación SAFEHEART-RE (*Spanish Familial Hypercholesterolemia Cohort Study-Risk Equation*) y su modificación, el empleo de THL y la consecución de objetivos terapéuticos en pacientes con HFH en el momento de la inclusión en el registro y en su último seguimiento.

MÉTODOS

Diseño del estudio y población

El SAFEHEART es un estudio prospectivo de cohorte, abierto, multicéntrico, a escala nacional, con seguimiento protocolizado a largo plazo en una población de HFH molecularmente definida y con participación de la atención primaria y la especializada⁹. La selección de familias con HFH comenzó en 2004. Este estudio se aprobó por el Comité Ético del Hospital Fundación Jiménez Díaz de Madrid y todos los sujetos dieron su consentimiento informado por escrito.

Los objetivos de tratamiento se definieron de acuerdo con la guía de hiperlipemias⁷. Estas pautas se utilizaron para informar, educar y capacitar a los médicos participantes e incluir a los pacientes y las familias en este registro. La asignación de pacientes a una determinada comunidad autónoma se hizo según cuál fuera su residencia habitual y no por su lugar de nacimiento.

Seguimiento

El centro coordinador del estudio SAFEHEART gestionó el seguimiento de los pacientes. Se contactó con los pacientes cada año mediante una encuesta telefónica estandarizada para registrar cambios relevantes en los hábitos de vida, medicación y aparición de eventos cardiovasculares⁹. En todos los pacientes, el seguimiento más reciente se realizó en los 12 meses previos al análisis. Se definió seguimiento completo como aquel realizado a un paciente contactado por última vez en los 12 meses previos al análisis y que ha aportado todos los datos requeridos por el formulario estandarizado de seguimiento anual. Las definiciones de ECVA previa e incidente se han publicado previamente⁵. Siempre que al hacer el seguimiento anual se detecta algún evento o los pacientes o familiares de los pacientes contactan para informar que ha existido un evento, se analizan los informes médico-legales necesarios por parte del Comité de eventos del registro y los eventos son catalogados de una forma estandarizada.

VARIABLES CLÍNICAS Y DE LABORATORIO

Además de las variables demográficas y clínicas mencionadas, se incluyeron la edad, los factores de riesgo cardiovascular clásicos, el examen físico y el THL⁹. Las concentraciones del perfil lipídico y de Lp(a) se determinaron en muestras de sangre venosa en un laboratorio centralizado⁹. La concentración sérica de cLDL se calculó utilizando la fórmula de Friedewald. El ADN se aisló de la sangre completa utilizando métodos estándar y el diagnóstico genético de HFH se realizó como se ha descrito previamente¹⁰. El riesgo cardiovascular se definió mediante la ecuación de cálculo de riesgo SAFEHEART-RE⁵. La clasificación de la intensidad del THL se ha publicado previamente⁵, pero en el presente trabajo, el empleo de inhibidores de la proproteína convertasa subilisin/kexina tipo 9 (iPCSK9) se incluye dentro del THL máximo.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó utilizando la versión 18.0 del programa SPSS. Los datos cuantitativos se expresan como mediana [intervalo intercuartílico], excepto en el análisis desglosado por comunidades autónomas (CCAA), en el que solo se muestra la mediana. Los riesgos estimados y sus modificaciones se muestran como media tras comprobar su ajuste a una distribución normal. Los datos cualitativos se muestran como número absoluto y porcentaje, excepto en el análisis desglosado por CCAA, en el que solo se muestra el porcentaje. La tasa de incidencia de eventos cardiovasculares se

calculó como el cociente en el que el numerador es el número de eventos observados y el denominador es el tiempo en riesgo para el evento. El tiempo en riesgo es la suma del tiempo de seguimiento de los pacientes que no tienen evento más la suma del tiempo hasta que aparece el evento en los pacientes en que se produce el evento. La tasa de incidencia se expresó como número de eventos cada 100 pacientes-año. Solo se consideró el primer evento, fuera mortal o no mortal. Se empleó el test de McNemar para comparación de pares de proporciones, el test de Wilcoxon para comparación de pares de variables cuantitativas, la prueba binomial para comparar la proporción observada en cada comunidad autónoma con el valor de la población total y la prueba de Wilcoxon de los rangos con signo para una muestra para comparar la mediana de las variables de cada comunidad con la de la población total. Se consideró significativa una diferencia con $p < 0,05$.

RESULTADOS

Se reclutó a 4.870 sujetos, 3.601 con diagnóstico genético de HFH y 1.269 familiares no afectados. El análisis en este estudio se hizo con 2.648 pacientes con HFH, después de excluir a los sujetos sin un seguimiento completo y a los que no recibían THL en el último seguimiento (figura 1). La mediana de seguimiento fue de 6,6 [4,8–9,7] años. Las características principales de la cohorte a la inclusión y en el último seguimiento se describen en la tabla 1 y la tabla 2. La tabla 1 del material adicional muestra la distribución de pacientes según su comunidad autónoma de residencia. Como se puede observar, hay pacientes de todas las CCAA excepto de Cantabria, Región de Murcia y Comunidad Foral de Navarra y de las ciudades autónomas de Ceuta y Melilla.

Durante el seguimiento se registraron un total de 251 primeros ECVA mortales o no mortales: 202 primeros eventos no mortales y 62 eventos mortales. Los eventos no mortales fueron: síndrome coronario agudo no mortal en 83 pacientes (3,1%), revascularización coronaria en 64 (2,4%), ictus no mortal en 23 (0,9%), revascularización periférica en 15 (0,6%) y sustitución valvular aórtica en 17 (0,6%). Los eventos mortales fueron: síndrome coronario agudo mortal en 16 pacientes (0,6%), ictus mortal en 8 (0,3%) y otro tipo de muerte cardiovascular, incluida la muerte súbita, en 38 (1,4%). De los 62 pacientes que sufrieron un evento mortal, 13 (21%) ya habían sufrido un evento no mortal durante el seguimiento. Se contactó con todos los pacientes que sufrieron eventos y/o sus familiares. De los 251 pacientes que sufrieron un evento mortal o no mortal durante el seguimiento, 114 (45,4%) habían sufrido un evento cardiovascular antes de su inclusión en el registro. La tasa de incidencia general de eventos cardiovasculares fue de 1,3 eventos/100 pacientes-año y se encuentra desglosada por CCAA de residencia en la figura 2. En cuanto al tratamiento, el 58,8% de los pacientes seguían a la inclusión un THL máximo, frente al 80,8% en el último seguimiento ($p < 0,001$). En la inclusión había un pequeño porcentaje de pacientes tratados con iPCSK9 (el 0,4 frente al 11,6% en el último seguimiento; $p < 0,001$). Entre los 253 pacientes que fueron excluidos por no estar tratados a fecha del último seguimiento, se registraron 5 primeros eventos no mortales y 6 eventos mortales; 2 de los pacientes que sufrieron un evento mortal ya habían sufrido un evento no mortal. Entre los 391 pacientes excluidos por no disponer de determinación de cLDL en el último seguimiento, se registraron 10 primeros eventos no mortales y 12 eventos mortales; 1 de los pacientes que sufrieron un evento mortal ya había sufrido un evento no mortal.

Respecto a la consecución de objetivos de cLDL en la inclusión, un 4,0% de los pacientes en prevención primaria conseguían un cLDL < 100 mg/dl y un 2,1% en prevención secundaria conseguían un cLDL < 70 mg/dl. En el último seguimiento, un 20,6 y un 22,2% de los pacientes en prevención primaria y secundaria respectivamente conseguían los objetivos en cLDL ($p < 0,001$). El tabaquismo

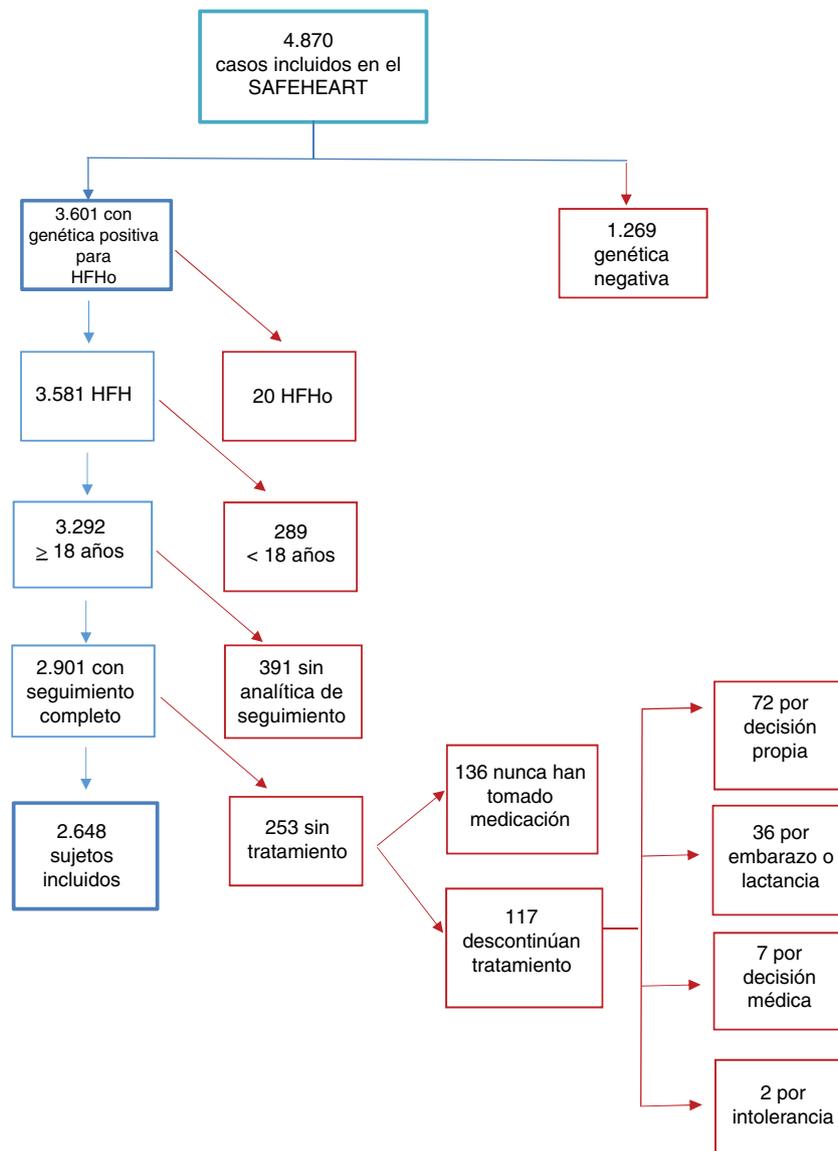


Figura 1. Diagrama de flujo que muestra el reclutamiento de casos en el registro SAFEHEART. HFH: hipercolesterolemia familiar heterocigota; HFHo: hipercolesterolemia familiar homocigota.

activo en la inclusión fue del 24,8 frente al 14,7% en el último seguimiento ($p < 0,001$). No hubo diferencias en el índice de masa corporal entre la inclusión y el último seguimiento.

En cuanto al riesgo cardiovascular estimado mediante la SAFEHEART-RE a la inclusión y en el último seguimiento, los resultados se muestran en la figura 3. La figura muestra el cambio medio de riesgo y sus intervalos de confianza en pacientes distribuidos en función de su lugar de residencia. La tabla 2 del material adicional y la tabla 3 del material adicional muestran los resultados de las variables previamente analizadas, desglosadas por comunidad autónoma de residencia. El 37,5% de los pacientes con HFH fueron tratados en atención primaria.

DISCUSIÓN

El presente estudio describe por primera vez la tasa de incidencia de eventos cardiovasculares, el riesgo cardiovascular, el uso de THL y la consecución de objetivos terapéuticos de la HFH en España y distribuidos por CCAA de residencia. La tasa de incidencia general de eventos cardiovasculares fue de 1,3 eventos/100 pacientes-año.

El estudio muestra como el cLDL en pacientes con HFH se modifica favorablemente en los 6 años de seguimiento al intensificar el THL. La proporción de pacientes con THL máximo aumentó del 58,8 al 80,8%. Aunque en el momento del último seguimiento el 80,8% de los casos de HFH se encontraban en THL máximo y el 11,6% estaba en tratamiento con iPCSK9, solo el 20,6% de los pacientes en prevención primaria y el 22,2% en prevención secundaria alcanzaron un cLDL < 100 mg/dl y < 70 mg/dl respectivamente. En este punto, es importante destacar varios hechos: a) respecto a datos previos de este mismo registro, se ha doblado el porcentaje de pacientes que alcanzan objetivos terapéuticos³; b) un mayor porcentaje de pacientes en prevención secundaria que en prevención primaria alcanzan objetivos en cLDL, hecho que probablemente se deba a la reciente incorporación de los iPCSK9 para los pacientes en mayor riesgo, y c) aún existe un porcentaje elevado de pacientes que no alcanzan objetivos terapéuticos; una posible explicación es que los pacientes con HF parten de cifras basales de cLDL muy elevadas, por lo que se debe enfatizar en la recomendación de utilizar estatinas potentes y terapia combinada con ezetimiba e iPCSK9 en pacientes con HFH¹¹. El presente trabajo muestra que aún existe una importante brecha entre objetivos y

Tabla 1
Características de la población. Variables binarias

Variable	Inclusión		Último seguimiento		Diferencia (%)	p
	n	%	n	%		
ECV previa a la inclusión	374	14,1	—	—	—	—
Incidencia de primer evento (ECV) no mortal durante seguimiento	—	—	202	7,6	—	—
Incidencia de evento (ECV) mortal durante seguimiento	—	—	62*	2,3	—	—
Incidencia de primer evento (ECV) mortal o no mortal durante el seguimiento	—	—	251	9,5	—	—
DM	132	5,0	213	8,0	3	<0,001
HTA	419	15,8	610	23	7,2	<0,001
TAB activo	657	24,8	389	14,7	-10,1	<0,001
MAX EST	1.143	43,2	1.706	64,4	21,2	<0,001
MAX COMB	690	26,1	1.342	50,7	24,6	<0,001
iPCSK9	10	0,4	307	11,6	11,2	<0,001
THL MAX	1.558	58,8	2.140	80,8	22,0	<0,001
cLDL < 100 mg/dl prevención primaria	92	4,0	444	20,6	16,6	<0,001
cLDL < 70 mg/dl prevención secundaria	8	2,1	109	22,2	20,1	<0,001

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; DM: diabetes mellitus; ECV: enfermedad cardiovascular; HTA: hipertensión arterial; iPCSK9: proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9; MAX COMB: tratamiento máximo combinado; MAX EST: tratamiento máximo con estatinas; TAB: tabaquismo; THL MAX: tratamiento hipolipemiente máximo.

Tratamiento máximo combinado con estatinas junto con ezetimiba 10 mg/día.

Tratamiento máximo con estatinas (atorvastatina 40-80 mg/día o rosuvastatina 20-40 mg/día).

Tratamiento hipolipemiente máximo con potencia suficiente para reducir al menos un 50% las cifras de cLDL previas al tratamiento. Simvastatina 20, 40 u 80 mg/día en combinación con ezetimiba 10 mg/día, pravastatina 40 mg/día en combinación con ezetimiba 10 mg/día, fluvastatina 80 mg/día en combinación con ezetimiba 10 mg/día, atorvastatina 40 u 80 mg/día con o sin combinación con ezetimiba 10 mg/día, atorvastatina 10 o 20 mg/día en combinación con ezetimiba 10 mg/día, rosuvastatina 20 o 40 mg/día con o sin combinación con ezetimiba 10 mg/día, rosuvastatina 10 mg/día en combinación con ezetimiba 10 mg/día, pitavastatina 4 mg/día en combinación con ezetimiba 10 mg/día y empleo de iPCSK9.

De los 62 pacientes con evento mortal, 13 (21,0%) ya habían sufrido un evento no mortal durante el seguimiento.

* De los 62 pacientes con un evento mortal o no mortal durante el seguimiento, 13 (21%) ya habían sufrido un evento cardiovascular antes de ser incluidos en el registro.

Tabla 2
Características de la población. Variables continuas

Variable	Inclusión	Último seguimiento	Diferencia	p
Edad (años)	46 [36-58]	54 [43-65]	8	<0,001
IMC	26,1 [23,1-29,4]	26,1 [23,4-29,0]	0	0,9
CT (mg/dl)	234,0 [203,0-275,0]	196,0 [170,0-225,0]	-38,0	<0,001
cLDL (mg/dl)	163,0 [136,0-202,9]	123,0 [100,0-147,0]	-40,0	<0,001
Lp(a) (mg/dl)	24,4 [9,3-58,5]	—	—	—
Años en tratamiento con estatinas	—	18,7 [12,8-26,5]	—	—
Años en tratamiento con ezetimiba ^a	—	10,9 [8,0-12,9]	—	—
SAFEHEART-RE 10 ^b (%)	1,6 [0,7-3,7]	1,3 [0,6-2,9]	-0,3	<0,001

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; CT: colesterol total; IMC: índice de masa corporal.

Los valores expresan mediana [intervalo intercuartílico].

^a Analizados solo los pacientes en tratamiento con ezetimiba.

^b Riesgo cardiovascular a 10 años estimado mediante SAFEHEART-RE⁵.

tratamiento empleado y, por lo tanto, una sustancial capacidad de mejora. Sin embargo, nuestros resultados también muestran la enorme dificultad que tienen estos pacientes para alcanzar los objetivos de cLDL a pesar de utilizar el mejor THL disponible. Un punto que destacar es la limitación de la potencia estadística para la comparación entre diferentes CCAA debido a las características del registro. Existe un trabajo reciente que muestra la incidencia de eventos cardiovasculares en la Comunidad Autónoma de Cataluña, con resultados superponibles a pesar de las diferencias metodológicas¹².

La mejoría del riesgo estimado de sufrir un evento cardiovascular en el seguimiento probablemente se deba a la importante reducción del cLDL. Aunque aumentan la prevalencia de enfermedad cardiovascular clínica y la prevalencia de hipertensión arterial, también hay que destacar una marcada reducción del consumo de tabaco en esta población. El valor medio del índice de masa corporal es 26,1, cifra inferior a lo observado en la población adulta española: 26,7 (27,2 en varones y 26,1 en mujeres). Además, el

índice de masa corporal medio no ha variado desde el momento de la inclusión, al contrario de lo observado en la población española, donde aumenta significativamente con la edad¹³. Estos resultados se deben en parte a que los pacientes con HFH tienen una mayor concienciación en cuanto a la prevención cardiovascular y por ello tienen mejores hábitos de vida que la población general¹⁴.

Hasta la aparición de nuevas formas de valorar el riesgo cardiovascular en pacientes con HF, las cifras de cLDL antes de THL se usaban para identificar los fenotipos graves^{15,16}. La ecuación SAFEHEART-RE, basada en datos prospectivos, proporciona un enfoque más preciso para definir el riesgo y el manejo terapéutico más adecuado en pacientes con HFH⁵.

Por último, es interesante que el 37,5% de los pacientes con HFH se tratan en atención primaria. Sin embargo, la variabilidad de este porcentaje en función de la comunidad autónoma de residencia es muy alta, como en Castilla y León, donde existe un plan regional de detección de la HF con la participación del médico de atención primaria¹⁷.

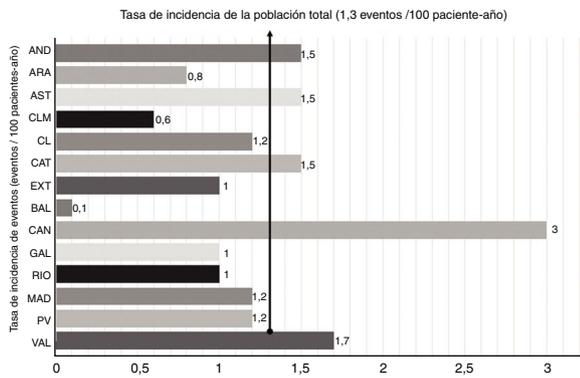


Figura 2. Tasa de incidencia de eventos cardiovasculares en función de la comunidad autónoma de residencia. AND: Andalucía; ARA: Aragón; AST: Principado de Asturias; BAL: Islas Baleares; CAN: Canarias; CAT: Cataluña; CLM: Castilla-La Mancha; CL: Castilla y León; EXT: Extremadura; GAL: Galicia; RIO: La Rioja; MAD: Comunidad de Madrid; PV: País Vasco; VAL: Comunidad Valenciana.

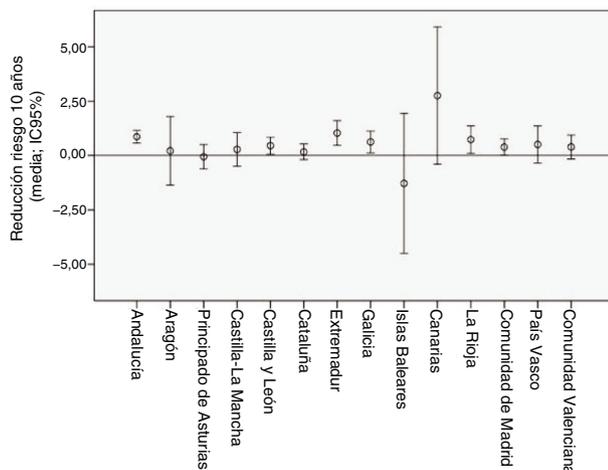


Figura 3. Cambio medio del riesgo estimado y sus intervalos de confianza en las diferentes comunidades autónomas. IC95%: intervalo de confianza del 95%.

Somos conscientes de las fortalezas y limitaciones del presente estudio. Este trabajo es el estudio longitudinal más grande con una población con HFH definida molecularmente que refleja la práctica clínica real del tratamiento de los pacientes en los diferentes niveles asistenciales. Aunque es un registro nacional, la muestra no proviene de todas las CCAA. Estos resultados enfatizan la necesidad de un registro prospectivo para evaluar las tendencias en el cuidado de la salud cardiovascular en la HFH.

Implicaciones prácticas

La falta de programas de detección crea una barrera para la prevención eficaz de la ECVA prematura y afecta a la calidad de vida y a la carga económica y social de las familias con HFH. La detección temprana y el tratamiento de los pacientes con HFH son un desafío para los sistemas de salud y representa una necesidad médica no cubierta. Para evitar las desigualdades regionales en el cuidado de las familias con HFH es necesaria la implementación de una estrategia nacional de detección de esta enfermedad que es muy

eficiente y contribuirá a mejorar su atención y a evitar la morbimortalidad cardiovascular¹⁸.

CONCLUSIONES

Este estudio muestra la tasa de incidencia de eventos cardiovasculares durante el seguimiento, el riesgo de sufrir un evento cardiovascular en una amplia población de pacientes con HFH en España, su modificación, la consecución de objetivos y el manejo terapéutico de estos pacientes. Aunque el riesgo de la HFH es elevado, un adecuado tratamiento reduce considerablemente la probabilidad de sufrir un evento cardiovascular. Por lo tanto, se deben centrar los esfuerzos en lograr un adecuado control del cLDL y en mejorar los factores de riesgo de estos pacientes.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos al personal de la Fundación Hipercolesterolemia Familiar por su inestimable ayuda en el reclutamiento y seguimiento de pacientes en el registro y a todas las familias que han participado con su inestimable colaboración.

FINANCIACIÓN

Este trabajo ha sido financiado por la Fundación Hipercolesterolemia Familiar; ayuda G03/181 y FIS PI12/01289 del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) y ayuda 08-2008 del Centro Nacional de Investigación Cardiovascular (CNIC).

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- La hipercolesterolemia familiar heterocigota es un trastorno prevalente y se asocia frecuentemente a enfermedad cardiovascular aterosclerótica prematura.
- Diferentes estudios han mostrado una reducción en la mortalidad en la hipercolesterolemia familiar debida al tratamiento hipolipemiente.
- Los registros nacionales son una valiosa fuente para proporcionar información clave. El estudio SAFEHEART se diseñó para mejorar el conocimiento de esta enfermedad en nuestro país.

¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- Este estudio es el primero que muestra el riesgo de sufrir un evento cardiovascular en una amplia población de pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota en España, su modificación, la consecución de objetivos y el manejo terapéutico de estos pacientes.
- Aunque el riesgo de estos pacientes es elevado, un adecuado tratamiento reduce considerablemente la probabilidad de sufrir un evento cardiovascular.
- Es importante centrar los esfuerzos en lograr un control adecuado de las cifras de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad de estos pacientes.

ANEXO 1. INVESTIGADORES DEL ESTUDIO SAFEHEART QUE HAN PARTICIPADO EN LA INCLUSIÓN DE PACIENTES Y EN LA OBTENCIÓN DE DATOS

Rocío Aguado, Begoña Perez-Corral (Hospital Universitario de León); Fátima Almagro (Hospital Donostia, San Sebastián); Rodrigo Alonso, Raquel Arroyo, Nelva Mata, Pedro Mata, Leopoldo Pérez de Isla, Adriana Saltijeral (Fundación Hipercolesterolemia Familiar); Francisco Arrieta (Hospital Ramón y Cajal, Madrid); Lina Badimón, Teresa Padró (Instituto Ciencias Cardiovasculares, IIB-Sant Pau, Barcelona); Miguel Ángel Barba (Hospital Universitario, Albacete); Ángel Brea, Daniel Mosquera, Marta Casañas (Hospital San Pedro, Logroño); Julio Carbayo (Clínica Virgen del Rosario, Albacete); Jose María Cepeda (Hospital de Vega Baja, Orihuela); Raimundo de Andrés (Fundación Jiménez Díaz, Madrid); José L. Díaz (Hospital Abente y Lago, A Coruña); Gonzalo Díaz-Soto (Hospital Clínico, Valladolid); Marta Diéguez, María Riestra (Hospital de Cabueñes, Gijón); Francisco Fuentes, José López-Miranda (Hospital Reina Sofía, Córdoba); Jesús Galiana, M. Dolores Mañas (Hospital de Ciudad Real); Jesús García-Cruces (Hospital Río Hortega, Valladolid); Juan Antonio Garrido (Hospital de Ferrol; Luis Irigoyen (Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza); Pedro L. Martínez (Hospital La Paz, Madrid); Ceferino Martínez-Faedo, Lorena Suárez (Hospital Central de Asturias, Oviedo); Marta Mauri, Rosa M. Borralló (Hospital de Terrassa, Barcelona); Juan Diego Mediavilla, Fernando Jaén, Pablo González (Hospital Virgen de las Nieves, Granada); Alfredo Michán, Patricia Rubio (Hospital Jerez de la Frontera); Pablo Miramontes (Hospital Clínico Universitario, Salamanca); Juan L. Morera (Hospital Vital Álvarez Buylla, Mieres); Ovidio Muñoz, Aurora González (Hospital Virgen del Rocío, Sevilla); Francisca Pereyra (Hospital Universitario Nta. Sra. Candelaria, Tenerife); Leire Pérez (Hospital Universitario de Álava); Mar Piedecausa, José Pastor (Hospital Universitario de Elche); José Miguel Pinilla (Centro de Salud San Miguel de Salinas, Alicante); Xavier Pintó (Hospital de Bellvitge, Barcelona); Manuel J. Romero (Hospital Infanta Elena, Huelva); Enrique Ruiz, M. Pilar Álvarez (Hospital Universitario, Burgos); Pedro Sáenz (Hospital de Mérida); Juan F. Sánchez (Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres); Consuelo Sanz (Centro de Salud de Lerma-Zael); Jose I. Vidal, Rosa Argüeso (Hospital Universitario, Lugo), y Daniel Zambón (Hospital Clínic, Barcelona).

Lista completa disponible en: <https://www.colesterolfamiliar.org/estudio-safeheart/centros-participantes-en-el-estudio/>.

ANEXO 2. MATERIAL ADICIONAL

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2019.10.013>

BIBLIOGRAFÍA

- Gidding SS, Champagne MA, de Ferranti SD, et al. The Agenda for Familial Hypercholesterolemia: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2015;132:2167-2192.
- Humphries SE, Cooper JA, Seed M, et al. Coronary heart disease mortality in treated familial hypercholesterolaemia: Update of the UK Simon Broome FH register. *Atherosclerosis*. 2018;274:41-46.
- 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.
- Saltijeral A, Pérez de Isla L, Alonso R, et al. Attainment of LDL cholesterol treatment goals in children and adolescents with familial hypercholesterolemia. The SAFEHEART Follow-up Registry. *Rev Esp Cardiol*. 2017;70:444-450.
- Pérez de Isla L, Alonso R, Mata N, et al. Predicting cardiovascular events in familial hypercholesterolemia: The SAFEHEART Registry (Spanish Familial Hypercholesterolemia Cohort Study). *Circulation*. 2017;135:2133-2144.
- Ellis KL, Pérez de Isla L, Alonso R, Fuentes F, Watts GF, Mata P. Value of MEASURING Lipoprotein(a) during cascade testing for familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:1029-1039.
- Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016;37:2999-3058.
- Kindt I, Mata P, Knowles JW. The role of registries and genetic databases in familial hypercholesterolemia. *Curr Opin Lipidol*. 2017;28:152-160.
- Mata N, Alonso R, Badimón L, 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.
- Bourbon M, Alves AC, Alonso R, et al. Mutational analysis and genotype-phenotype relation in familial hypercholesterolemia: The SAFEHEART registry. *Atherosclerosis*. 2017;262:8-13.
- Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al. Familial hypercholesterolemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2013;34:3478-3490.
- Masana L, Zamora A, Plana N, et al. Incidence of cardiovascular disease in patients with familial hypercholesterolemia phenotype: analysis of 5 years follow-up of real-world data from more than 1.5 million patients. *J Clin Med*. 2019;8. pii: E1080.
- Aranceta-Bartrina J, Pérez-Rodrigo C, Alberdi-Aresti G, Ramos-Carrera N, Lázaro-Masedo S. Prevalence of general obesity and abdominal obesity in the Spanish adult population (aged 25-64 years) 2014-2015: The ENPE Study. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69:579-587.
- Arroyo-Olivares R, Alonso R, Quintana-Navarro G, et al. Adults with familial hypercholesterolemia have healthier dietary and lifestyle habits compared with their non-affected relatives: the SAFEHEART study. *Public Health Nutr*. 2019;22:1433-1443.
- 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;233:219-223.
- Santos RD, Gidding SS, Hegele RA, et al. Defining severe familial hypercholesterolemia and the implications for clinical management: a consensus statement from the International Atherosclerosis Society Severe Familial Hypercholesterolemia Panel. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4:850-861.
- Mata P, Alonso R, Pérez-Jiménez F. Screening for familial hypercholesterolemia: a model for preventive medicine. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67:685-688.
- Lázaro P, Pérez de Isla L, Watts GF, et al. Cost-effectiveness of a cascade screening program for the early detection of familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2017;11:260-271.