

# Impacto de un cribado oportunista de hipercolesterolemia familiar (estudio CRIBACOL) en el area sanitaria de Vigo

## Impact of an Opportunist Screening for Family Hypercholesterolemia (CRIBACOL study) in the sanitary area of Vigo

Ángel Martínez González<sup>1</sup>, Cristina Trigo Barros<sup>2</sup>, Ruth Boente Varela<sup>3</sup>, Susana Romero Santos<sup>4</sup>, Paula Pesqueira Fontán<sup>5</sup>, Samuel Rodríguez Zorrilla<sup>6</sup>

1. Hospital Ribera-POVISA, Vigo, España

2. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, España

3. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela

4. Universidad de Santiago de Compostela, España

### ABSTRACT

**Objective:** To assess the effectiveness of the diagnosis of Familial Hypercholesterolemia (FH) through opportunistic screening in the health area of Vigo.

**Material and Methods:** An opportunistic screening was carried out retrospectively on all patients in the Vigo Health Area who had been requested to determine their LDLc during 2018. The inclusion criterion was LDL>250 mg/dL, and the exclusion criteria (TSH >4 mIU/L, A1C>6.5%, fasting glucose>126 mg/dL, Triglycerides>150 mg/dL, GGT>55 IU/L and/or alkaline phosphatase>135 IU/L, proteinuria>3g/L and serum albumin <30g/L).

Opportunistic screening was performed using the Modulab Gold (IZASA) program.

**Results:** The total number of LDL determinations was 236,528 out of 185,095 patients. 233 patients met the inclusion criteria. 162 were discarded due to the exclusion criteria. 71 patients with a possible diagnosis of HF were obtained. These patients underwent a clinical interview applying the criteria of the Dutch Lipid Clinics Network (DLCN). The results were: men (21.12%) and women (78.87%); the mean age was 58 years; had hypertension (22.53%), diabetes (1.4%), smoker (23.49%), received statins (63.38%). The results of applying the DLCN criteria were diagnosis possible (53.52%), probable (32.39%) and certain (14.08%).

**Conclusion:** HF is an underdiagnosed and undertreated disease. The application of an opportunistic screening method with an alarm system for health professionals who request lipid profiles can make an early diagnosis of this disease with high cardiovascular risk.

**Keywords:** Cholesterol, Hypercholesterolemia, Heterozygous Familial Hypercholesterolemia, Opportunistic Screening, Dutch Lipid Clinic Network.

### INTRODUCCIÓN

La hipercolesterolemia familiar (HF) es el trastorno hereditario más frecuente. Se caracteriza por un aumento de los niveles de LDLc y un elevado riesgo de enfermedad cardiovascular precoz. Su prevalencia es 1:500 y 1:1.000.000 para heterocigóticos y homocigóticos respectivamente<sup>1-3</sup>.

A pesar del elevado riesgo cardiovascular (RCV), la mayoría de los pacientes están sin diagnosticar ni tratar. Su diagnóstico precoz permite utilizar medidas preventivas, entre ellas, el tratamiento crónico con estatinas. Este ha demostrado en los pacientes con HF, sin enfermedad coronaria previa, una marcada reducción del RCV similar al de la población general<sup>4</sup>.

La detección de la HF cumple los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para el cribado sistemático de una enfermedad y es costo-efectiva para detectar nuevos casos de HF<sup>5-8</sup>.

### OBJETIVO

Valorar la efectividad del diagnóstico de HF mediante un cribado oportunista en el área sanitaria de Vigo.

### MATERIAL Y METODOS

Realizamos de manera retrospectiva un cribado oportunista a todos los pacientes del Área Sanitaria de Vigo a los que se les había solicitado determinación de LDLc durante el periodo de enero a diciembre de 2018. Los criterios de inclusión y exclusión aplicados para el cribado se exponen en la tabla 1.

Tabla 1

CRITERIOS DE INCLUSIÓN	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
	TSH >4 mIU/L
	A1C >6,5%
<b>LDL &gt;250 mg/dL</b>	Glucosa en ayunas >126 mg/dL
	Triglicéridos>150 mg/dL.
	GGT>55 UI/L y/o Fosfatasa alcalina >135 UI/L
	Proteinuria>3g/L y albumina sérica <30g/L

Se tuvieron en cuenta los valores de las variables de exclusión determinadas en el periodo comprendido entre los 30 días antes y después de un resultado de LDL>250.

El cribado oportunista se realizó mediante el programa Modulab Gold (IZASA) empleado como sistema de información de laboratorio (LIS) para la gestión de los análisis clínicos del CHUVI. Este está basado en las últimas tecnologías disponibles para los sistemas IT (technology information).

Aspectos éticos y legales:

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación de Galicia bajo el Código de Registro 2019/209 con fecha 25/04/2019. Los investigadores han seguido las normas éticas y legales aplicables. Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de todos los participantes incluidos en el estudio.

Análisis estadístico:

Mediante el programa estadístico SPSS 19.0 se realizó un análisis descriptivo de los datos recogidos.

## RESULTADOS

El número total de determinaciones de LDL fue de 236.528 sobre 185.095 pacientes (varios pacientes tenían más de una determinación de LDLc en el periodo de estudio). Un total de 233 pacientes cumplieron el criterio de inclusión. Fueron descartados 162 tras la aplicación de los criterios de exclusión, cuyo objetivo era descartar pacientes con hiperlipemia familiar combinada y otras causas de hipercolesterolemia secundaria distintas de la HF: Hipertrigliceridemia (45,06%), TSH (22,2%), Glucosa basal y A1C (16,04%), GGT y Fosfatasa Alcalina (16,04%), Proteinuria e hipoalbuminemia (2,46%).

Como resultado del cribado se obtuvieron 71 pacientes con diagnóstico posible de HF. Estos pacientes fueron invitados a participar en el estudio y tras su aceptación de colaboración fueron citados en consultas externas de Endocrinología del CHUVI. Se realizó entrevista clínica aplicando los criterios de la Red de Clínicas de Lípidos Holandesas (RCLH) y se inició seguimiento por el Servicio de Endocrinología.

Los resultados fueron: 15 hombres (21,12%) y 56 mujeres (78,87%); la edad media era 58 años; tenían HTA 16 (22,53%), Diabetes I (1,4%), tabaquismo 27 (23,49%), recibían estatinas 45 (63,38%). Los resultados de aplicar los criterios de la Red de Lípidos Holandesas fueron diagnóstico posible en 38 (53,52%), diagnóstico probable 23 (32,39%) y diagnóstico cierto 10 (14,08%).

Se solicitó estudio genético de HF a 8 pacientes: 4 con resultado negativo para HF, y 4 con estudio genético positivo (3 con mutaciones en LDLR y 1 con mutación apoE3/apoE4 compatible con HF poligénica).

A todos los pacientes se les dio consejos sobre dieta, ejercicio y cese de hábito tabáquico. A todos los pacientes se les inició o intensificó el tratamiento hipolipemiente con estatinas de alta potencia, adición de ezetimiba o tratamiento con inhibidores de la PCSK9 en aquellos que cumplían criterios para su uso. También se intensificó el control del peso, HTA y prediabetes/diabetes. La mayoría de los pacientes pudieron ser dados de alta del Servicio de Endocrinología, en un breve periodo de tiempo, por gran mejoría de los niveles de LDLc y de los otros factores de riesgo cardiovascular con las medidas implantadas.

A los pacientes con diagnóstico cierto de HF se les ofreció la posibilidad de realizar un diagnóstico en cascada a familiares de primer grado.

## DISCUSION

En este estudio decidimos utilizar un punto de corte de LDLc > 250 mg/dL basándonos en los criterios de la RCLH y en experiencias previas publicadas de otros cribados oportunistas de HF.

El laboratorio de análisis clínico del Área Saitaria de Vigo ofrece servicio a una población potencial de 500.000 personas. Se realizó determinación de LDLc al 37% de la población en un periodo de tiempo de 1 año. Extrapolando los resultados obtenidos en nuestro estudio, la prevalencia de HF en nuestra Área Sanitaria es de 1/794, es decir se espera una prevalencia cercana al 0,42%, lo que representa 2100 pacientes con HF en nuestra Área Sanitaria. Nuestro trabajo muestra que dado el elevado número de determinaciones de LDLc realizadas en el Área Sanitaria de Vigo, queda constatado que las aplicaciones informáticas del Servicio de Análisis Clínicos son el método más adecuado para el diagnóstico de HF potencial.

Los software de informática de laboratorio son una herramienta útil y predecible para el cribado poblacional de HF, debido a su capacidad de manejo de un gran volumen de datos con precisión, de forma eficaz y con bajo coste.

La principal limitación de este estudio viene determinada por que un porcentaje elevado de pacientes recibían tratamientos con estatinas. Esto hace que sus concentraciones de LDLc fuesen menores y por tanto al aplicar los criterios RCLH, solo un pequeño número de pacientes alcanza la puntuación suficiente para establecer el diagnóstico cierto de HF. Esta limitación es inevitable ya que por motivos éticos y lógicos no se puede suspender el tratamiento con estatinas.

Cabe destacar el elevado porcentaje de pacientes con HF posible que no recibían tratamiento con estatinas (36,62%) la mayoría por abandono de tratamiento, pero otros por tratarse de pacientes que no poseían diagnóstico de la enfermedad y por tanto tampoco tratamiento.

La mayor prevalencia de HF detectada en nuestro estudio respecto al artículo más prominente en este campo publicado por Bell et. al y haciendo referencia a la población Australiana puede explicarse en parte debido a la herencia autosómica dominante de la enfermedad. Este componente genético puede determinar que en diferentes poblaciones geográficas la prevalencia de la enfermedad sea variable.

## CONCLUSIÓN

La HF es una enfermedad infradiagnosticada e infratratada. La aplicación de un método de cribado oportunista con un sistema de alarmas para los profesionales de la salud que solicitan perfiles lipídicos puede permitir diagnosticar de forma precoz esta enfermedad. De este modo se puede tratar más precoz y eficazmente a esta población de pacientes con elevado riesgo cardiovascular.

### CONFLICTO DE INTERESES

Los autores refieren no presentar conflictos de interés.

### FINANCIACIÓN

Este estudio no ha recibido financiación externa.

### ASPECTOS ÉTICOS

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación de Galicia bajo el Código de Registro 2019/209 con fecha 25/04/2019. Los investigadores han seguido las normas éticas y legales aplicables. Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de todos los participantes incluidos en el estudio.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Singh S, Bittner V. Familial hypercholesterolemia—epidemiology, diagnosis, and screening. *Curr Atheroscler Rep.* 2015;17(2):3.
2. Santos RD. Screening and management of familial hypercholesterolemia. *Curr Opin Cardiol.* 2019;34(5):526-530.
3. Benito-Vicente A, Uribe KB, Jebbari S, Galicia-García U, Ostolaza H, Martín C. Familial hypercholesterolemia: the most frequent cholesterol metabolism disorder caused disease. *International journal of molecular sciences.* 2018;19(11):3426.
4. Versmissen J, Oosterveer DM, Yazdanpanah M, Defesche JC, Basart DC, Liem AH, et al. Efficacy of statins in familial hypercholesterolemia: a long term cohort study. *BMJ.* 2008; 337.
5. Ned RM, Sijbrands EJ. Cascade screening for familial hypercholesterolemia (FH). *PLoS currents.* 2011;3.
6. Oliva J, López-Bastida J, Moreno SG, Mata P, Alonso R. Cost-effectiveness analysis of a genetic screening program in the close relatives of Spanish patients with familial hypercholesterolemia. *Revista Española de Cardiología (English Edition).* 2009;62(1):57-65.
7. Defesche JC. Defining the challenges of FH screening for familial hypercholesterolemia. *Journal of clinical lipidology.* 2010; 4(5):338-341.
8. Bell DA, Hooper AJ, Bender R, McMahon J, Edwards G, van Bockxmeer FM, et al. Opportunistic screening for familial hypercholesterolemia via a community laboratory. *Ann Clin Biochem.* 2012;49(6):534-537.