



PREVENCIÓN DE LA ENFERMEDAD CORONARIA PREMATURA EN CATALUÑA MEDIANTE LA AMPLIACIÓN DEL DIAGNÓSTICO DE HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR

Lluís Masana Marín

Institut d'Investigació Sanitària Pere Virgili Reus – Hospital Universitari Sant
Joan de Reus

Francisco Blanco Vaca

Institut de Recerca Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

1. Resumen

La hipercolesterolemia familiar (HF) es la primera causa monogénica de la enfermedad coronaria prematura (CHD). El diagnóstico de la HF es importante porque el tratamiento reduce en gran medida la morbilidad cardiovascular y la mortalidad de manera rentable. Como señaló la Sociedad Europea de Cardiología, la HF está subdiagnosticada y mal tratada en toda Europa. Según el Servicio Catalán de la Salud (SCS), el 23% de los casos de HF previstos en Cataluña (15.000) ya han sido diagnosticados clínicamente, pero solo el 7% han sido sometidos a pruebas genéticas. Además, el diagnóstico genético por cascada directa de casos índice positivos es insuficiente. Por otra parte, la cascada inversa es importante, ya que el estudio de niños hipercolesterolémicos también puede conducir a una mayor detección de HF. Al menos el 30% de los sujetos con un diagnóstico clínico cierto de HF no tienen mutaciones identificables en los principales genes de la HF, lo que sugiere que algunos podrían tener una HF poligénica.

Objetivos

1. Aumentar la detección de pacientes con HF mejorando la concienciación sobre la HF entre los médicos que tratan con pacientes con CHD.
2. Implementar un protocolo de cribado en cascada directa e inversa dirigido a la identificación temprana de HF.
3. Comparar la tasa de detección de HF resultante de los objetivos 1 y 2 con la situación actual.
4. Establecer un programa global de detección de HF en Cataluña de acuerdo con los resultados y la experiencia obtenidos a partir de los objetivos anteriores, que involucren la red de lípidos catalana, el desarrollo de una red específica de HF y el asesoramiento genético para mejorar la información a los pacientes, familias y trabajadores de la salud.
5. Definir las características clínicas (perfil lipídico por RMN y arterioesclerosis subclínica) de estos pacientes en el diagnóstico.

6. Probar el diagnóstico recientemente propuesto de HF poligénica después del genotipado de los principales SNP que influyen en el colesterol LDL.

7. Estudiar si los pacientes con hiperlipidemia combinada familiar presentan, en una proporción considerable, las mutaciones propias de la HF.

2. Resultados

Aumentar la conciencia de la HF

Se han establecido protocolos conjuntos (lipidólogos, cardiólogos, médicos de familia y pediatras) para detectar candidatos a HF entre pacientes que sufren de CHD precoz y adultos o niños con niveles altos de colesterol implementando procedimientos de diagnóstico de HF.

Cribado en cascada directa

Se han realizado estudios familiares de detección en cascada directa (familiares de primer grado) de pacientes con HF diagnosticados genéticamente, con especial atención a los niños, en nuestro centro.

Aunque el diseño original se centró en el cribado de familiares de HF, hemos incluido 100 diagnósticos genéticos adicionales de casos de índice putativos de la red catalana de clínicas lipídicas. Se han estudiado un total de 769 familiares de HF. Cerca de 464 (60%) son positivos y aumenta el rendimiento del cribado genético.

En nuestro hospital, hemos estudiado 94 hijos de 61 adultos con diagnóstico definido de HF, ya sea por genética o clínicamente si los padres tenían una prueba genética negativa. Hasta ahora, hemos identificado 68 nuevos casos en niños. Debido al alto rendimiento del método, decidimos establecer el protocolo en nuestra práctica clínica.

Cribado en cascada inversa

En nuestro hospital se han organizado los estudios de padres de niños candidatos incluyendo pruebas genéticas. Se aplicaron los mismos protocolos de cascada directa en las familias HF confirmadas.

En el proyecto participaron 59 pediatras (responsables de 63.616 niños). Después de

haber hecho 3.540 perfiles de lípidos completos, 122 niños fueron enviados a nuestra unidad de lípidos. Se han detectado 98 niños con HF y 41 adultos con HF (32 niños y 35 familiares por cascada inversa). Debido al alto rendimiento del método, hemos establecido el protocolo en nuestra práctica clínica.

Aumentar el número de adultos y niños con HF diagnosticados

En Cataluña, 14 unidades de la Red de Unidades de Lípidos y Arteriosclerosis (XULA) han participado en el proyecto. El número de nuevos casos enviados a pruebas genéticas y registrados en el registro de HF del SCS se ha multiplicado por 1,5. Del 2015 al 2019, 155 pacientes nuevos de HF diagnosticados en nuestra unidad han sido registrados en el registro oficial de HF del SCS.

Del 2016 al 2019, 1.368 nuevos pacientes han sido incluidos en el registro del SCS, 816 de ellos con pruebas genéticas positivas. Debido a que 298 de ellos están en proceso de registro, la cifra final de pacientes registrados debe ser de 1.666 nuevos registros. En comparación con el período 2012-2015 (1.173 nuevos diagnósticos y registros), la tasa de diagnóstico y registro ha aumentado en un 42%. El porcentaje de niños diagnosticados sigue siendo bajo (5,7%). El diagnóstico se retrasa en las mujeres con respecto a los hombres.

Establecimiento de un programa

Se han coordinado las unidades de lípidos de la XULA para configurar los mismos protocolos con la coordinación del SCS.

Como se ha mencionado en el punto anterior, aunque 27 unidades se unieron al proyecto, finalmente 14 unidades han implementado al menos en parte el programa de detección, principalmente en la parte de cribado en cascada directa

Fenotipado extensivo de HF

Se ha hecho el perfil lipídico por RNM en pacientes con HF, se han realizado estudios de IMT y rigidez arterial en pacientes adultos y niños de nuestro centro. Se han realizado estudios de RMN de lipoproteína plasmática y nuevos biomarcadores plasmáticos (IDOL, PCSK9, LDLR) en 186 niños. Los datos se incluyen en dos manuscritos ya publicados.

Se ha realizado un análisis completo de los datos de RMN de pacientes adultos con HF, incluido el número y el tamaño de la lipoproteína y las glicoproteínas, en 320 pacientes adultos con HF, que finalizaron en diciembre de 2019. El período de análisis bioquímicos ha terminado y los estudios estadísticos están en marcha.

Implementación del programa de cambio de estilo de vida

Se ha preparado un programa específico y los materiales didácticos ya están disponibles. Se ha realizado un programa de taller. Se llevaron a cabo un total de tres talleres educativos sobre educación en el estilo de vida: uno para niños de entre 5 y 7 años y dos para niños de 5 a 12 años. Cada taller se organizó en 6 sesiones basadas en el juego y el método de aprendizaje centrado en la educación de estilo de vida saludable. Se ha publicado un documento con datos preliminares.

Se está haciendo una comparación internacional con el objetivo de evaluar el impacto de la dieta mediterránea frente a la dieta nórdica. Con el fin de obtener esta información, un miembro de nuestro grupo pasó tres meses en la Universidad de Oslo comparando datos.

Desarrollo de una web sobre hipercolesterolemia familiar

En 2019 hemos contado 1.171 visitas a la web creada, que ha sido visitada 3.601 veces durante la duración del proyecto. Varios pacientes nos han hecho preguntas sobre hiperlipidemias, que fueron respondidas rápidamente. Un total de 12 familiares de pacientes con hipercolesterolemia familiar se han puesto en contacto con nosotros a través de este sitio web y han sido estudiados genéticamente en el Hospital de Sant Pau. Se trata de casos en los que, por diferentes razones, era difícil o imposible obtener la muestra biológica en su centro de salud habitual.

Asesoramiento genético

La demanda ha sido inferior a la esperada, dado que los médicos de los diferentes centros de la XULA lo han llevado a cabo. Se remitieron directamente a Sant Pau muestras biológicas (saliva, para mayor comodidad) de 12 familiares correspondientes a 5 familias (aparte del procedimiento sanitario habitual).

Anteriormente, se les explicaban los consentimientos informados necesarios y cómo se les enviarían resultados cifrados que debían proporcionar a su médico de familia, pediatra o especialista en dislipidemia en su área geográfica.

Secuenciación del gen RLDL en 50 familias con hiperlipidemia familiar combinada

Solo 1 paciente de los estudiados con hiperlipidemia familiar combinada tiene una mutación en el gen RLDL. Estos datos son coherentes con datos anteriores que indican que las mutaciones en el LDLR no son una causa frecuente de hipercolesterolemia en pacientes con hiperlipidemia combinada familiar.

Colección de muestras y estudio genético de mutaciones de familiares de primer grado

En el último año se recogieron un total de 227 muestras de sangre o saliva (230 en 2018) para estudios genéticos de familiares de casos indexados con hipercolesterolemia familiar y una mutación identificada en uno de los siguientes genes: RLDL, APOB y PCSK9 (cascada directa e inversa). Por lo tanto, hasta ahora se han procesado un total de 769 muestras de familiares. Estos resultados parciales significan que se multiplica por 2,4 el número de estudios familiares que se realizaban anualmente antes del proyecto de La Marató (generalmente unos 80 al año desde centros XULA). Por lo tanto, hemos logrado estudiar alrededor de un tercio más de los 600 dirigidos como objetivo en el proyecto. Un total de 14 centros hospitalarios de la XULA han enviado muestras e información clínica de estos familiares que nos permiten llevar a cabo este estudio genético.

3. Relevancia y posibles implicaciones futuras

Este proyecto es un claro ejemplo de investigación translacional: nuestro proyecto fue diseñado para evaluar el impacto de la implementación de protocolos de detección en la detección de adultos y niños con HF. Una detección temprana debe resultar en una terapia temprana y reducción del riesgo cardiovascular. Estas acciones no pueden aislarse ni limitarse a un solo centro, sino que deben ser implementadas por los sistemas de salud a través de programas específicos. Nuestro proyecto proporciona evidencia científica suficiente para cambiar la

práctica clínica que conduce a mejorar la detección de HF, así como su terapia y pronóstico. En nuestro proyecto hemos abordado las siguientes etapas:

1. Implementación de protocolos de detección de HF adaptados a diferentes especialidades.
2. Programas de coordinación interna entre diferentes servicios hospitalarios y unidades de lípidos.
3. Coordinación entre diferentes niveles de atención a la salud: atención primaria y unidades de lípidos.
4. Coordinación entre unidades de lípidos de la Red Catalana de Unidades de Lípidos (XULA).
5. Implementación del cribado directo a partir de casos índice de adultos.
6. Implementación del cribado inverso a partir de niños con sospecha de HF.
7. Implementación de nuevas técnicas basadas en la RMN para obtener un conocimiento más completo de la situación clínica.
8. Implementación de programas de estilo de vida particularmente en edades tempranas (niños) con el fin de mitigar los efectos de la enfermedad en la infancia y en el futuro.
9. Implementación de una web dedicada.

Como resultado del proyecto se han implementado los siguientes cambios en la atención médica:

1. Se han escrito diferentes protocolos consensuados para mejorar la detección de HF en: cardiología, neurología, medicina de atención primaria y pediatría de atención primaria. Estos protocolos están activos, aunque se siguen con distinta intensidad. La coordinación entre las unidades de lípidos del hospital y la atención primaria y los pediatras está activa. Estos protocolos se implementan y se han estabilizado más allá de la duración de este proyecto.
2. Hasta 22 unidades de la XULA estaban dispuestas a colaborar en el programa de La Marató de TV3. Finalmente, 8 unidades se implicaron activamente en el proyecto. El algoritmo dirigido a las indicaciones de análisis genéticos y el procesamiento de muestras se ha implementado de manera coordinada. Se mantendrá esta red colaborativa.

3. Se han implementado protocolos y algoritmos para activar la búsqueda de familiares de primer y segundo grado de HF (cribado en cascada directa) que seguirán siendo un estándar de atención en esta población.
4. Se han implementado protocolos y algoritmos para activar la detección de HF en niños en el área de nuestra propia unidad. Esta coordinación permanecerá más allá de la duración de este proyecto, como estándar para la detección temprana de HF.
5. Se ha mostrado que en Cataluña es posible aumentar en casi 2,5 veces la tasa de análisis de familiares de pacientes con hipercolesterolemia familiar y una mutación identificada, mediante el estudio genético por cascada familiar directa. Esto implica la posibilidad de incrementar la tasa de diagnóstico de una manera muy rentable.
6. En el contexto de este proyecto, se ha desarrollado un conjunto completo de protocolos y técnicas, incluidas sesiones grupales, para implementar una dieta adecuada temprana y un estilo de vida saludable en general. Esta información se ha puesto a disposición de los grupos que se ocupan de esta enfermedad a través de redes nacionales e internacionales.

No hay duda de que los resultados de nuestro proyecto han cambiado los estándares clínicos para detectar y tratar a los pacientes con HF, modificando también la implementación de cambios en el estilo de vida y abordando la situación de riesgo de estos pacientes desde etapas tempranas. Este proyecto aumentará el rendimiento de la detección de HF en Cataluña y lo situará al nivel de los principales países europeos en este campo.

Más allá de los aspectos translacionales, hemos contribuido a establecer nuevas evidencias científicas:

1. La hipercolesterolemia familiar es más frecuente de lo esperado. En el caso de la forma homocigota, con los datos existentes es al menos dos veces más frecuente de lo esperado (1/450.000 personas).
2. En la hipocolesterolemia familiar, como en la hipercolesterolemia familiar, parece que hay formas de herencia poligénica y no solo monogénica.

3. Hay una alteración en la funcionalidad del HDL en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota, específicamente a nivel del transporte inverso de colesterol.
4. LDL también participan en el transporte inverso de colesterol, ya que reciben colesterol de HDL *in vivo*, y canalizan su entrega al hígado a través del receptor LDL. Esta vía podría modificarse en pacientes con hipercolesterolemia familiar y mutación genética RLDL, al menos en formas homocigotas.
5. Las técnicas de RMN mejorarán la evaluación clínica de los trastornos lipídicos. En este proyecto hemos utilizado estas pruebas para analizar pacientes con HF y evaluar su impacto en el riesgo cardiovascular. El perfil lipídico evaluado por RMN ha sido realizado por la prueba Liposcale (patentada por nuestro grupo, entre otros) y realizada por una *spin-off* de la Universitat Rovira i Virgili (Biosfer Teslab). Este proyecto ayudará a establecer la indicación de esta nueva forma de estudiar los desórdenes lipídicos. También se han probado nuevos biomarcadores clínicos.

4. Bibliografía científica generada

Rodríguez-Borjabad C, Malo AI, Ibarretxe D, Girona J, Heras M, Ferré R, Feliu A, Salvadó M, Varela A, Amigó N, Masana L, Plana N, en representación de DECOPIN Group.

Efficacy of therapeutic lifestyle changes on lipid profiles assessed by NMR in children with familial hypercholesterolemia.

Clin Invest Arterioscl. 2019; en prensa.

Ibarretxe D, Rodríguez-Borjabad C, Feliu A, Bilbao JA, Masana L, Plana N.

Detecting familial hypercholesterolemia earlier in life by actively searching for affected children: The DECOPIN project.

Atherosclerosis. 2018; 278: 210-216.

Martín-Campos JM, Plana N, Figueras R, Ibarretxe D, Caixàs A, Esteve E, Pérez A, Bueno M, Mauri M, Roig R, Martínez S, Pintó X, Masana L, Julvé J, Blanco-Vaca F; Xarxa d'Unitats de Lípids i Arterioesclerosis (XULA).

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: 1452-1462.

Plana N, Rodríguez-Borjabad C, Ibarretxe D, Ferré R, Feliu A, Caselles A, Masana L; en representación del proyecto DECOPIN.

Lipid and lipoprotein parameters for detection of familial hypercholesterolemia in childhood. The DECOPIN Project.

Clin Investig Arterioscler. 2018; 30: 170-178.

Rodríguez-Borjabad C, Ibarretxe D, Girona J, Ferré R, Feliu A, Amigó N, Guijarro E, Masana L, Plana N; DECOPIN Group.

Lipoprotein profile assessed by 2D-1H-NMR and subclinical atherosclerosis in children with familial hypercholesterolaemia.

Atherosclerosis. 2018; 270:117-122.

Girona J, Rodríguez-Borjabad C, Ibarretxe D, Heras M, Amigó N, Feliu A, Masana L, Plana N, en representació del DECOPIN Group.

Plasma inducible degrader of the LDLR, soluble low-density lipoprotein convertase subtilisin/kexin type 9 levels as potencial biomarkers of familial hypercholesterolemia in children.

J Clin Lipidol. 2018; 12: 211-218.

Plana N, Rodríguez-Borjabad C, Ibarretxe D, Masana L.

Familial hypercholesterolemia in childhood and adolescents: A hidden reality.

Clin Investig. Arterioscler. 2017; 29: 129-140.

Rodríguez-Borjabad C, Narveud I, Christensen JJ, Ulven SM, Malo AI, Ibarretxe D, Girona J, Torvik K, Bogsrud MP^e, Retterstøl K, Plana N, Masana L, Holven KB.

Comparison of Mediterranean and Nordic diet on lipid profile of FH children.

Atherosclerosis 2020. (Enviado.)

Sánchez-Hernández RM, Civeira F, Stef M, Perez-Calahorra S, Almagro F, Plana N, Novoa FJ, Sáenz-Aranzubía P, Mosquera D; Soler C, Fuentes FJ, Brito-Casillas Y, Real JT, Blanco-Vaca F, Ascaso JF, Pocovi M.

Homozygous Familial Hypercholesterolemia in Spain: Prevalence and Phenotype-Genotype Relationship.

Circulation Cardiovascular Genetics, 2106; 9: 504-510.

Cedó L, Blanco-Vaca F, Escolà-Gil JC.

Antiatherogenic potential of ezetimibe in sitosterolemia: Beyond plant sterols lowering (editorial). Atherosclerosis, 2017; 260: 94-96.

Cedó L, Santos D, Silvennoinen R, Kaipiainen L, Valledor AF, Kovanen PT, Lee-Rueckert M, Gylling H, Blanco-Vaca F*, Escolà-Gil JC*.

Phytosterol-mediated inhibition of intestinal cholesterol absorption is independent of liver X receptor.

Molecular Nutrition & Food Research, 2017 Sep; 61(9).

Cedó L, Plana N, Matso J, Sánchez-Quesada JL, PT Kovanen, L Masana, JC Escolà-Gil, F Blanco-Vaca.

Altered HDL Remodeling and Functionality in Familial Hypercholesterolemia.

Journal of American College of Cardiology, 2018; 71: 466-468.

Martín-Campos JM, Plana N, Figueras R, Ibarretxe D, Caixàs A, Esteve E, Pérez A, Bueno M, Mauri M, Roig R, Martínez S, Pintó X, Masana L, Julve J, Blanco-Vaca F; Xarxa d'Unitats de Lípids i Arteriosclerosi (XULA).

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: 1452-1462.

Blanco-Vaca F, Martín-Campos JM, Pérez A, Fuentes-Prior P.

rare STAP1 mutation incompletely associated with familial hypercholesterolemia.

Clin Chim Acta. 2018; 487: 270-274.

Blanco-Vaca F, Martín-Campos JM, Beteta-Vicente Á, Canyelles M, Martínez S, Roig R, Farré N, Julve J, Tondo M.

Molecular analysis of APOB, SAR1B, ANGPTL3, and MTTP in patients with primary hypocholesterolemia in a clinical laboratory setting: Evidence supporting polygenicity in mutation-negative patients.

Atherosclerosis. 2019; 283:52-60.

Diarte-Añazco EMG, Méndez-Lara K, Pérez A, Alonso N, Blanco-Vaca F, Julve J.

Novel insights into the role of HDL-associated sphingosine-1-phosphate in cardiometabolic diseases.

Int J Mol Sci. 2019 Dec 12; 20(24).

Cedó L, Metso J, Santos D, García-León A, Plana N, Sabate-Soler S, Rotllan N, Rivas-Urbina A, Méndez-Lara K, Tondo M, Heras M, Julve J, Pallarès V, Ruotsalainen A-K, Levonen A-L7, Sanchez-Quesada JL, Masana L, Kovanen PT, Jauhiainen M, Lee-Rueckert M, Blanco-Vaca F, Escolà-Gil JC.

LDL receptor regulates the reverse transport of macrophage-derived unesterified cholesterol via concerted action of the HDL-LDL axis. Insight from mouse models.

Circulation Research 2020 (en revisión).

Manuscritos en preparación

Plana N, Rodríguez-Borjabad C, Ibarretxe D, Masana L.

Increasing FH detection by active global screening protocols.

En preparación. Incluirá el impacto de la implementación del protocolo en la detección de casos de HF.

Plana N, Girona J, Rodríguez-Borjabad C, Ibarretxe D, Amigó N, Feliu A, Masana L.

NMR assessed lipid profile in FH patient according genetic condition.

Incluirá datos de fenotipado completo de los pacientes con HF estudiados.

Malo A, Girona J, Rodríguez-Borjabad C, Ibarretxe D, Amigó N, Feliu A, Masana L, Plana N.

NMR assessed glycoprotein profile in FH patients and its impact on subclinical atherosclerosis. It will include data on the association between glycoproteins and carotid sonography data.

Incluirá una comparación de datos de las dietas mediterránea y noruega en niños con HF.