



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

**Programa de Doctorado de BIOMEDICINA, INVESTIGACIÓN
TRASLACIONAL Y NUEVAS TECNOLOGÍAS EN SALUD
Facultad de Medicina
Universidad de Málaga**

TESIS DOCTORAL

**PREVALENCIA DEL FENOTIPO DE HIPERCOLESTEROLEMIA
FAMILIAR Y RIESGO DE EVENTOS CARDIOVASCULARES A
DIEZ AÑOS EN UNA POBLACIÓN LABORAL EN PREVENCIÓN
PRIMARIA: ESTUDIO ICARIA**

Andrea Sánchez Ramos

Noviembre, 2025

Directores:

Miguel Ángel Sánchez Chaparro

Tutor/a

Miguel Ángel Sánchez Chaparro





UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

AUTORA: Andrea Sánchez Ramos

 <http://orcid.org/0000-0001-8274-9020>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

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

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): riuma.uma.es



DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD DE LA TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR

D./Dña **Andrea Sánchez Ramos**

Estudiante del programa de doctorado BIOMEDICINA INVESTIGACION TRASLACIONAL Y NUEVAS TECNOLOGIAS EN SALUD de la Universidad de Málaga, autor/a de la tesis, presentada para la obtención del título de doctora por la Universidad de Málaga, titulada:

**PREVALENCIA DEL FENOTIPO DE HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR Y RIESGO DE EVENTOS CARDIOVASCULARES A DIEZ AÑOS EN UNA POBLACIÓN LABORAL EN PREVENCIÓN PRIMARIA:
ESTUDIO ICARIA**

Realizada bajo la dirección de Miguel Ángel Sánchez Chaparro y Pedro Manuel Valdivielso Felices† y la tutorización de Miguel Ángel Sánchez Chaparro.

DECLARO QUE:

La tesis presentada es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, conforme al ordenamiento jurídico vigente (Real Decreto Legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo.

Igualmente asumo, ante a la Universidad de Málaga y ante cualquier otra instancia, la responsabilidad que pudiera derivarse en caso de plagio de contenidos en la tesis presentada, conforme al ordenamiento jurídico vigente.

En Málaga, a 26 de MAYO de 2025

Fdo.: Doctorando/a	Fdo.: Tutor/a
Fdo.: Director/es de tesis	Fdo.:



D. MIGUEL ÁNGEL SÁNCHEZ CHAPARRO

Catedrático/a de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad de Málaga

CERTIFICA Que D^a. ANDREA SÁNCHEZ RAMOS

ha obtenido y estudiado personalmente bajo mi dirección los datos clínicos necesarios para la realización de su Tesis Doctoral, titulada:

“PREVALENCIA DEL FENOTIPO DE HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR Y RIESGO DE EVENTOS CARDIOVASCULARES A DIEZ AÑOS EN UNA POBLACIÓN LABORAL EN PREVENCIÓN PRIMARIA: ESTUDIO ICARIA”

que considero tiene el contenido y rigor científico necesario para ser sometida al superior juicio de la Comisión que nombre la Universidad de Málaga para optar al grado de Doctora.

Y que la publicación en coautoría que avala la presentación de esta tesis y cuya referencia/s es:

Sanchez-Ramos, Andrea; Fernandez-Labandera, Carlos; Vallejo-Vaz, Antonio J.; Bonacho, Eva Calvo; Quevedo-Aguado, Luis; Catalina-Romero, Carlos; Valdivielso, Pedro; Sanchez-Chaparro, Miguel Angel. 2021. Prevalence of familial hypercholesterolemia phenotype and ten-year risk of cardiovascular events in a working population in primary prevention: The ICARIA study. *ATHEROSCLEROSIS*. ELSEVIER IRELAND LTD. 338, pp.39-45. ISSN 00219150. WOS (2). JCR (5.3).
<https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2021.11.007>
<https://ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34785430>

no ha sido utilizada en tesis anteriores ni en la Universidad de Málaga ni en otras Universidades.

Y para que conste, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, expido el presente certificado en Málaga a 30 de julio de 2025.

Firman todos

Director/es

Director/a: _____ Director/a: _____

Tutor/a: _____

AGRADECIMIENTOS

A ti Pedro, que sé que en algún lugar estás viéndonos... sin ti, nada de esto habría sido posible; todos los que te hemos conocido sabemos lo que has sido y serás para nosotros... mi mentor, mi tutor, mi profesor, mi mayor consejero... tú fuiste el que me adoptaste en esa PG (Patología General), luego de alumna interna... y tú fuiste el que me llevaste por el camino de la Medicina Interna. Tuya fue la idea de esta tesis; y tuya la propuesta a Miguel Ángel para codirigirla y desarrollarla en la amplia población laboral del proyecto ICARIA. GRACIAS , GRACIAS Y GRACIAS.

A Miguel Ángel, codirector y tutor de la tesis, por su contribución al diseño y elaboración del trabajo presentado como aval en el contexto del proyecto ICARIA; por sus consejos y ayuda al revisar, completar y finalizar el documento de la tesis cuando ya no era posible contar con las aportaciones y ayuda de Pedro. Gracias también por contribuir a mi formación en la facultad, como profesor; en el Hospital Universitario Virgen de la Victoria, como tutor de residentes y, ya como compañero, en mi etapa de especialista en Medicina Interna. GRACIAS.

Al resto de participantes en el proyecto ICARIA, algunos de ellos coautores del trabajo presentado como aval; que contribuyeron con su trabajo de campo, y en la elaboración y gestión de la amplia base de datos que lo ha hecho realidad. Sin su imprescindible ayuda no hubiese sido posible. Especial agradecimiento al Dr. Carlos Fernández-Labandera Ramos, también coautor del trabajo y responsable de la base de datos y del diseño estadístico del proyecto ICARIA. GRACIAS

A mis compañeros del Servicio de Medicina Interna del Hospital Regional Universitario de Málaga, por facilitar mi trabajo asistencial durante la etapa final de la tesis. GRACIAS
Por último quiero agradecer a MI FAMILIA, ellos han sido mi apoyo, mi compañía hoy y siempre... Mamá , aquí tienes mi título, mis manos, mis pies, mi cabeza, mi corazón... ha sido construido por ti... Papá, gracias, tu trabajo y el gusto por lo que siempre has hecho... ha sido mi mejor ejemplo, para trabajar solo en aquello que nos gusta, porque no es lo mismo ir al trabajo que ir al trabajo que más te gusta hacer... Mi niño, Juan, y mi niño mayor, Juan Antonio, gracias por crear conmigo la personita más importante de nuestras vidas. GRACIAS.

ÍNDICE

SIGLAS Y ABREVIATURAS	6
RESUMEN	8
ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN	10
La Hipercolesterolemia Familiar (HF)	10
i. Causas, prevalencia y cribado	10
ii. Manifestaciones	13
iii. Riesgo CV.....	14
iv. Diagnóstico clínico y genético	15
v. Abordaje terapéutico.....	19
Fenotipos de hipercolesterolemia familiar	20
i. Hipercolesterolemia familiar homocigota	20
ii. Hipercolesterolemia familiar heterocigota	22
iii. Abordaje precoz del riesgo cardiovascular en el medio laboral.....	23
HIPÓTESIS:	27
OBJETIVOS.....	27
MATERIAL Y MÉTODOS	27
i. Diseño y población de estudio.....	27
ii. Definición de Fenotipo de HF	28
iii. Variables estudiadas y definición de eventos	29
iv. Análisis estadístico	29
v. Aspectos éticos	30
RESULTADOS	31
DISCUSIÓN.....	36
CONCLUSIONES.....	43
BIBLIOGRAFIA	44
ANEXO 1. Trabajo presentado como aval.....	51

SIGLAS Y ABREVIATURAS

- **ABCG5 / ABCG8:** Genes que codifican transportadores ABC implicados en el metabolismo de esteroles.
- **ACC:** *American College of Cardiology*.
- **ADN:** Ácido desoxirribonucleico.
- **AHA:** *American Heart Association*.
- **APOB / APOB3500:** Apolipoproteína B (mutación 3500 asociada a HF).
- **ARN:** Ácido ribonucleico (en la tesis se menciona ARN de interferencia).
- **ATP:** Adenosín trifosfato.
- **AWHS:** *Aragon Workers Health Study* (Estudio de salud de los trabajadores de Aragón).
- **BL:** Baja laboral.
- **CCAA:** Comunidades Autónomas.
- **CI:** Cardiopatía isquémica.
- **CIE (CIE-9MC):** Clasificación Internacional de Enfermedades, 9.^a revisión, Modificación Clínica.
- **CV:** Cardiovascular.
- **DLCN:** *Dutch Lipid Clinic Network* (criterios holandeses para diagnóstico de HF).
- **EC:** Enfermedad común (no laboral).
- **ECV:** Enfermedad cardiovascular.
- **EE:** Estados Unidos (en contexto de EE.UU.).
- **FH:** *Familial Hypercholesterolemia* (hipercolesterolemia familiar).
- **FHRS:** *Familial Hypercholesterolemia Risk Score* (puntuación de riesgo para HF).
- **FRV:** Factores de riesgo vascular.
- **HAD:** Hipercolesterolemia autosómica dominante.
- **HAR:** Hipercolesterolemia autosómica recesiva.
- **HDL:** Lipoproteínas de alta densidad.
- **HF:** Hipercolesterolemia familiar.
- **HGN:** *Human Genetics Network* (usado en documento de la OMS).
- **HR:** *Hazard Ratio* (cociente de riesgos instantáneos).
- **IBERLIFERISK:** Proyecto español para estimar riesgo cardiovascular a lo largo de la vida.
- **IBERSCORE:** Herramienta de cálculo de riesgo cardiovascular desarrollada en España (población laboral).
- **IC:** Intervalo de confianza (IC95% o IC99%).
- **ICARIA:** *Ibermutuamur Cardiovascular Risk Assessment* (proyecto de salud laboral).
- **IMC:** Índice de masa corporal.
- **IR:** Incidencia acumulada o *Incidence Rate*.
- **LAL:** Lipasa ácida lisosomal.
- **LDL / LDL-C:** Lipoproteínas de baja densidad (colesterol LDL).
- **LDLR:** Receptor de lipoproteínas de baja densidad.
- **LDLRAP1:** Proteína adaptadora del receptor LDL.

- **LIPA:** Gen que codifica enzima lipasa ácida lisosomal.
- **LLD:** Lipid Lowering Drugs (Fármacos reductores de Lípidos)
- **MEDPED:** *Make Early Diagnosis to Prevent Early Death* (criterios de cribado de HF).
- **MFHS:** *Montreal-FH-Score* (puntuación de riesgo de HF).
- **MP:** En el contexto de STATA 16 MP: versión multiprocesador del software.
- **NLA:** *National Lipid Association* (EE.UU.).
- **OR:** *Odds Ratio* (razón de momios).
- **PCSK9:** Proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9.
- **PG:** Patología general.
- **RCV:** Riesgo cardiovascular.
- **RE / SAFEHEART-RE:** *SAFEHEART Risk Equation* (ecuación de riesgo SAFEHEART).
- **RI:** Razón de incidencias.
- **RIC:** Rango intercuartílico.
- **RN:** Recién nacido.
- **ROC:** *Receiver Operating Characteristic* (curva ROC).
- **RSL:** Reconocimiento de salud laboral.
- **SAFEHEART:** *Spanish Familial Hypercholesterolemia Cohort Study*.
- **SCORE:** *Systematic COronary Risk Evaluation* (modelo europeo de cálculo de RCV).
- **SNS:** Sistema Nacional de Salud (España).
- **STATA:** Software estadístico usado en el análisis.
- **EE.UU.:** Estados Unidos.
- **VLDL:** Lipoproteínas de muy baja densidad.
- **WHO:** *World Health Organization* (OMS).

RESUMEN

Antecedentes y objetivos

Nuestro objetivo fue evaluar la prevalencia de hipercolesterolemia familiar (HF) y determinar comparativamente la incidencia de eventos cardiovasculares durante un seguimiento de 10 años en individuos con y sin HF; en una población trabajadora joven y de mediana edad.

Métodos y resultados

576.724 trabajadores activos (36 ± 10 años, 70% hombres) sin enfermedad cardiovascular recibieron chequeos de salud regulares y fueron seguidos durante una mediana de 8,5 años (es decir, 4.123.927 persona-años). El fenotipo FH se definió según umbrales validados de colesterol de lipoproteína de baja densidad (cLDL), ajustados por edad y sexo. El resultado primario fue un primer evento cardiovascular, ya fuese fatal o no fatal. Encontramos que 707 trabajadores (0,12% o 1 en 816 individuos) cumplieron los criterios para un fenotipo FH heterocigoto. Durante el seguimiento, ocurrieron eventos cardiovasculares en 23 de 707 (3,25%) sujetos con el fenotipo FH y en 3297 de 576.017 (0,57%) sujetos sin el fenotipo FH ($p < 0,001$). El cociente de riesgos instantáneos (HR, evaluado mediante un modelo de regresión de Cox) para el resultado principal fue de 5,7 (IC del 99 %: 3,33-9,78) antes de los ajustes, y de 4,7 (IC del 99 %: 2,62-8,58) tras ajustar por sexo, edad, tabaquismo, presión arterial y diabetes. Los HRs fueron significativos tanto para hombres como para mujeres, pero la magnitud del efecto fue mayor en los hombres que en las mujeres.

Conclusiones

Nuestros hallazgos confirmaron la alta incidencia de enfermedades cardiovasculares en personas con HF sin tratamiento. Demostramos que los chequeos médicos regulares en una población trabajadora activa, mayoritariamente joven, podrían contribuir a la detección temprana de la HF. Por lo tanto, este enfoque podría brindar una oportunidad para el tratamiento temprano.

ABSTRACT

Background and aims:

We aimed to assess the prevalence of familial hypercholesterolaemia (FH) and to determine the incidence of cardiovascular events during a 10-year follow up in individuals with FH, compared to unaffected individuals in a working, middle-aged/young population.

Methods and results:

576,724 active workers (36 ± 10 years-old, 70% men) without cardiovascular disease were given regular health check-ups and followed for a median of 8.5 years (i.e., 4,123,927 person-years). The FH phenotype was defined according to validated low-density lipoprotein-cholesterol thresholds, adjusted for age and sex. The primary outcome was a first cardiovascular event, whether fatal or non-fatal. We found that 707 workers (0.12% or 1 in 816 individuals) met the criteria for a heterozygous FH phenotype. During the follow-up, cardiovascular events occurred in 23 of 707 (3.25%) subjects with the FH phenotype and in 3297 of 576,017 (0.57%) subjects without the FH phenotype ($p < 0.001$). The hazard ratio (HR, assessed with a Cox regression model) for the primary outcome was 5.7 (99% CI 3.33–9.78), before adjustments, and 4.7 (99% CI 2.62–8.58) after adjusting for sex, age, smoking, blood pressure, and diabetes. The HRs were significant for both men and women, but the magnitude of the effect was greater for men than for women.

Conclusions:

Our findings confirmed the high incidence of cardiovascular disease in individuals with untreated FH. We showed that regular health check-ups in an active, and mostly young, working population could contribute to the early identification of FH. Therefore, this approach may provide an opportunity for early treatment.

ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN

La Hipercolesterolemia Familiar (HF)

i. Causas, prevalencia y cribado

La Hipercolesterolemia Familiar (HF) es una enfermedad autosómica dominante caracterizada por elevación del colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDLc) asociada con un alto riesgo de enfermedad cardiovascular prematura (ECV). La mayoría de pacientes con HF tienen una mutación en el gen del receptor *LDL*, aunque se han identificado otras mutaciones en los genes de la *apolipoproteína B* y en el gen de la proteína *PCSK9* que también son responsables de la HF (Civeira et al., 2008), (Marco-Benedí et al., 2022). (Nordestgaard et al., 2013)

Mientras que la HF heterocigota es frecuente (1:300 en población general (Sjouke et al., 2015))(Hu et al., 2020), (Beheshti et al., 2020), la HF homocigota es extremadamente rara (1:300,000 to 1:400,000) habiéndose descrito poco más de 100 casos en nuestro país. (Ascaso et al., 2015). Debido a su alta prevalencia, y a las consecuencias de no ser detectada precozmente, varios estudios han abordado el impacto y rentabilidad del cribado genético de la población adulta, concluyendo que puede ser coste-efectivo en adultos jóvenes (pej., menores de 40 años) si el costo de la prueba es relativamente bajo y dicha población tiene acceso a intervenciones preventivas (Marquina et al., 2022). No obstante, no existe un acuerdo generalizado sobre cuándo están indicadas las pruebas genéticas en el proceso de evaluación de un LDL-C muy elevado. En general, se solicitan cuando los resultados pueden alterar la toma de decisiones clínicas. Por ejemplo, cuando la concentración de LDL-C puede estar disminuida alrededor de la pubertad, debido al crecimiento acelerado; o debido a una enfermedad crónica). También ante la existencia de xantomas tendinosos, lo que puede ser una buena razón para iniciar el cribado en cascada, para identificar a los familiares afectados, generalmente los más jóvenes que aún no han desarrollado ECV (Rosenson RS, Durrington P.)

Una vez que se identifica un paciente con HF, lo recomendado es realizar pruebas de detección a todos los familiares de primer grado, incluidos los niños a partir de los dos años de edad ECV (Rosenson RS, Durrington P)

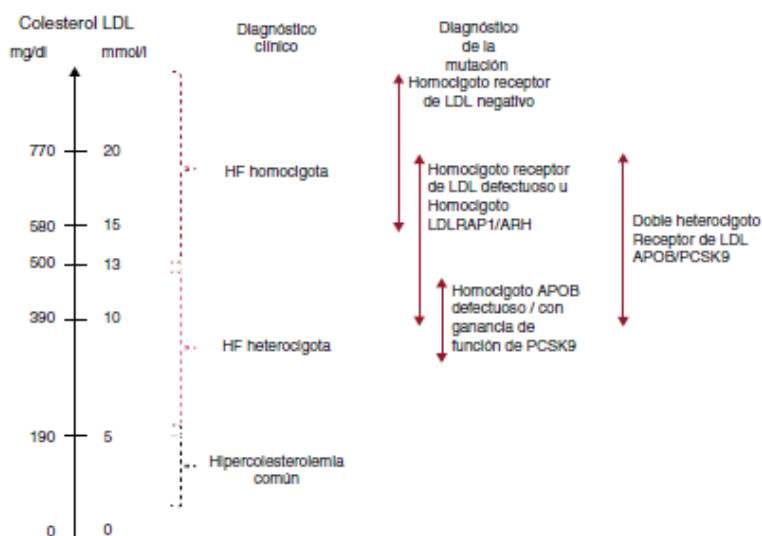


Figura 4 Variabilidad fenotípica en la HFHo. En Internet se puede consultar el material complementario si se desea obtener la explicación detallada y la bibliografía relevante. APOB: apolipoproteína B; LDL: lipoproteína de baja densidad; LDLRAP1: proteína adaptadora 1 del receptor de LDL (es decir, ARH, hipercolesterolemia autosómica recesiva); PCSK9: proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9.

Aunque la HF es la causa más común de hipercolesterolemia monogénica dominante, no es la única. Una causa frecuente de hipercolesterolemia autosómica dominante (HAD) es la hiperlipoproteinemia a. Se estima que aproximadamente un 6% de pacientes con fenotipo HF que no tienen mutaciones en el LDLR ni en Apo B se deben a hiperlipoproteinemia a (Meriño-Ibarra et al., 2007) Recientemente se han descrito variantes raras de apo E que, por sí solas, muestran un fenotipo indistinguible de la FH en España y Francia (Marduel et al., 2013)(Cenarro et al., 2016); (Marmontel et al., 2023) Una mutación rara en el gen de Apo E: c.500_502delTCC; p.leu167del, se estima responsable de aproximadamente 3% de HAD sin mutaciones en LDLR, Apo B o PCSK9 (Marduel et al., 2013; Cenarro et al., 2016). En la HF debida a mutaciones LDLR, PCSK9 y APOB3500, la presencia de la variante apo E más común (apoE4) conduce a un nivel de C-LDL aún más elevados (Marmontel O et al, 2023). En raras ocasiones, el fenotipo de hiperlipemia familiar combinada puede deberse a un defecto monogénico autosómico dominante (F Civeira and A Cenarro, 2016)

Diversas causas de hipercolesterolemia monogénica recesiva se presentan también con fenotipos similares a la HF (F Civeira and A Cenarro, 2016) La hipercolesterolemia autosómica recesiva (HAR) está causada por mutaciones en el gen LDLRAP1 que codifica la proteína adaptadora del receptor LDL, necesaria para la correcta función (endocitosis) del LDLR. El déficit de lipasa ácida lisosomal (LAL), por mutaciones en el gen LIPA, puede dar lugar a dos enfermedades raras: la enfermedad de Wolman (< 1/100.000 recién nacidos -RN- vivos) que causa infiltración grave de lípidos en hígado,

bazo y otros órganos, ocasionando la muerte prematura del RN; y la enfermedad por almacenamiento de ésteres de colesterol (1/40.000 personas) en diversos órganos, especialmente el hígado, lo que determina un aumento de la síntesis endógena de colesterol, alteración de las enzimas hepáticas y esteatosis hepática que evoluciona a la cirrosis. El diagnóstico definitivo se realiza al detectar una disminución de actividad de LAL o mutaciones funcionales en el gen LIPA. Finalmente, la Sitosterolemia, causada por mutaciones en los genes que codifican para los transportadores *ABCG5* y *ABCG8* que unen ATP, ocasionan hiperabsorción de esteroides de la dieta (colesterol, esteroides vegetales y del marisco) y cursan con niveles plasmáticos elevados de colesterol y otros esteroides. Los sujetos homocigotos desarrollan xantomas tendinosos, aterosclerosis acelerada y enfermedad coronaria prematura (Hegele et al., 2020)

	Inheritance	Gene	Chromosome	MIM reference number(s)
↑ LDL-cholesterol (hyperbetalipoproteinaemia)				
Familial hypercholesterolaemia	ACD	<i>LDLR</i>	19p13	143890, 606945
Familial defective apolipoprotein B-100	ACD	<i>APOB</i>	2p24	144010, 615558, 107730
Autosomal dominant hypercholesterolaemia subtype 3	ACD	<i>PCSK9</i>	1p32	603776, 607786
Autosomal recessive hypercholesterolaemia	AR	<i>LDLRAP1</i>	1p35	603813, 605747
Sitosterolaemia (phytosterolaemia)	AR	<i>ABCG5</i>	2p21	210250, 605459
Sitosterolaemia (phytosterolaemia)	AR	<i>ABCG8</i>	2p21	210250, 605460
Atypical dominant hypercholesterolaemia	AD	<i>APOE</i>	19q13	107741
Lysosomal acid lipase deficiency	AR	<i>LIPA</i>	10q23	278000, 613497

La evolución en el tiempo del conocimiento sobre la HF, genes implicados, terapias disponibles se resumen bien en el siguiente esquema tomado de (Abifadel and Boileau, 2023).

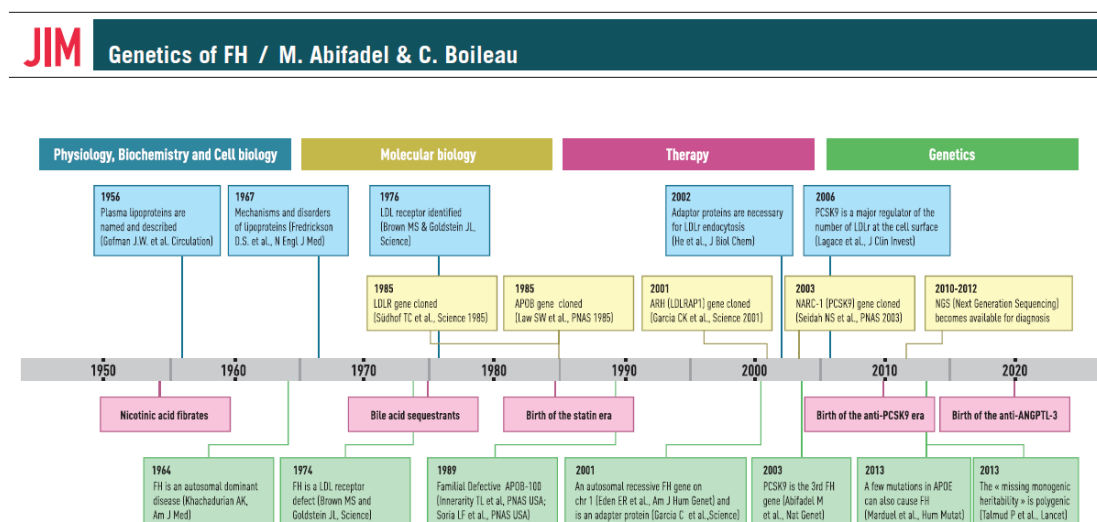


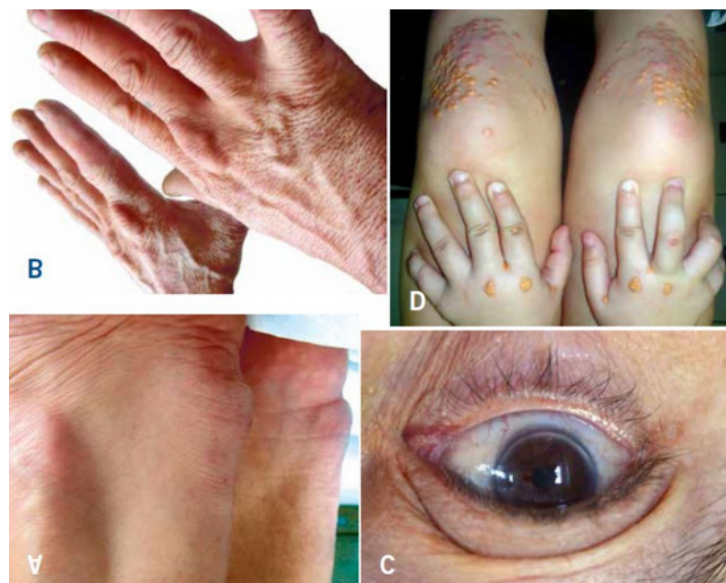
Fig. 1 Key steps of familial hypercholesterolemia timeline.

Por otra parte, la hipercolesterolemia poligénica grave, debida al efecto aditivo de variaciones en diferentes genes (cada uno de ellos con efecto hipercolesterolemizante menor), puede determinar un fenotipo similar al de la HF que, a diferencia de otros

procesos monogénicos comentados, no suele desarrollar xantomas tendinosos. Lo que ayuda al diagnóstico diferencial.

ii. Manifestaciones

Entre las manifestaciones clínicas más frecuentes encontramos la aparición de xantomas tendinosos, arco corneal, enfermedad cardiovascular (ECV) precoz y niveles muy elevados de cLDL. En una serie española de 301 casos con Hipercolesterolemia familiar procedentes del centro y norte de España, con un colesterol medio (DE) de 346 (58) mg/dl, en el que sólo el 7,6% de los casos presentaba xantomas y el 20% cardiopatía isquémica (CI), el 51% refería el antecedente familiar de CI (Garcés et al., 2000). Respecto a otras referencias internacionales, este trabajo muestra una baja frecuencia de xantomas, lo que hay que tener en cuenta para el diagnóstico de HF en nuestro medio, que debe considerar, sin embargo, la importancia del antecedente familiar (Garcés et al., 2000). Por otra parte, si bien los xantomas tendinosos son característicos de la HF, su relación con la ECV en la HF no estaba bien establecida., En este sentido Oosterveer et al, (Oosterveer et al., 2009), en una revisión sistemática de artículos sobre la relación HF, genéticamente confirmada, en presencia y ausencia de xantomas, con la ECV, observaron que la existencia de xantomas multiplica por tres el riesgo de ECV en pacientes con HF; lo que sugiere que xantomas y la ECV pueden compartir etiología. La edad, ser hombre, respecto a la mujer, y el nivel de LDLcol., se relacionaron con la presencia de xantomas. Por otra parte, respecto a aquellos estudios en pacientes HF que no encuentran relación entre la presencia de xantomas y ECV, puede ser debido a que el uso de criterios clínicos puede identificar erróneamente a un paciente como HF. Aun más importante, el diagnóstico clínico de HF en pacientes sin xantomas se basa en la presencia de ECV en el paciente o en un familiar de primer grado; lo que puede haber enmascarado la asociación entre xantomas y ECV en varios estudios. En la actualidad la confirmación genética resuelve este problema. (Oosterveer et al., 2009)



Tomado de (Mata et al., 2015).

iii. Riesgo CV

En un estudio que realiza una validación externa independiente de la escala MFHS = Montreal-FH-SCORE, que estratifica la frecuencia de ECV en sujetos con FH en una cohorte retrospectiva de FH heterocigota, se confirma que dicho SCORE es un buen predictor de ECV prevalente en estos pacientes; e identifica variables adicionales que podrían mejorar significativamente dicha predicción.

La escala MFHS se basa en 5 variables: edad, colesterol de lipoproteínas de alta densidad, género, hipertensión y tabaquismo. Mostró una excelente discriminación de los eventos cardiovasculares (CV) prevalentes en la cohorte de validación, con un área bajo la curva ROC de 0,799 (0,766–0,832, $P < 0,0001$). Los pacientes con una puntuación MFHS alta presentaron una probabilidad significativamente mayor (8,8 veces) de eventos CV en comparación con los pacientes con una puntuación baja (intervalo de confianza del 95 %: 5,8–13,3 $p < 0,0001$). La adición de lipoproteína (a) a la puntuación no mejoró la predicción de eventos CV (área bajo la curva ROC 0,823 frente a 0,817, $p = 0,11$), por lo que este estudio confirmó que MFHS era un fuerte predictor de ECV prevalente en FH y que la adición de lipoproteína (a) ofrece una escasa mejora predictiva adicional . (Paquette et al., 2017)

El estudio SAFEHEART (Spanish Familial Hypercholesterolemia Cohort Study) (Pérez De Isla et al., 2017) describe los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECV) incidente en pacientes con hipercolesterolemia familiar (HF). Se trata de un estudio de cohorte prospectivo a largo plazo, multicéntrico y nacional de una población con HF confirmada genéticamente con o sin ECVprevia. Se reclutaron 2404 pacientes adultos con HF que fueron seguidos durante una media de 5,5 años (DE, 3,2 años), durante los cuales 12 (0,5 %) y 122 (5,1 %) sufrieron ECV fatal y no fatal, respectivamente. La edad, el sexo masculino, los antecedentes de ECV previa, la presión arterial elevada, el aumento del índice de masa corporal, el tabaquismo activo y los niveles de colesterol de lipoproteínas de baja densidad y lipoproteína (a) fueron predictores independientes de ECV incidente; a partir de los cuales se elaboró una ecuación de riesgo que demostró ser superior a los modelos de Framingham modificado y ACC/AHA, concluyendo que el riesgo de ECV incidente puede estimarse en pacientes con HF a partir de predictores clínicos simples, lo que puede contribuir a mejorar la estratificación del riesgo y guiar la terapia en pacientes con HF. La validez de esta ecuación se ha probado limitada para predecir eventos cardiovasculares (primera aparición de infarto de miocardio, revascularización coronaria, accidente cerebrovascular isquémico, revascularización carotídea, revascularización arterial periférica, amputación no traumática de miembros inferiores o muerte cardiovascular) cuando se aplica a población inglesa de Atención Primaria con HF sin confirmación genética; su utilidad mejora con la recalibración, pero sus autores concluyen que su validez sería mayor en poblaciones con HF genéticamente definida. (Mc Kay et al, 2022).

Por otra parte, unos valores altos en las escalas MFHS, FHRS and SAFEHEART-RE, por este orden (pero no la puntuación alcanzada en la escala de la red de clínicas de lípidos holandesas DLCN), en pacientes asintomáticos con HF, se asociaron a mayor grado de obstrucción coronaria en el AngioTAC coronario, lo que permite seleccionar a pacientes asintomáticos con HF candidatos a la realización de AngioTAC coronario (Catapano et al., 2023)

iv. Diagnóstico clínico y genético

Pese a la alta prevalencia de la la HF heterocigota, a nivel mundial, se considera que la mayoría de los pacientes con HF permanecen sin diagnóstico preciso (aunque se dispone

de técnicas que han mejorado significativamente el diagnóstico genético), sin tratamiento o con un tratamiento inadecuado, con diferencias geográficas importantes (Huang and Charng, 2020)., lo que ha motivado una llamada global a la acción ((Wilemon et al., 2020)

El diagnóstico de FH se basa en algoritmos que incluyen niveles de LDL-C, manifestaciones clínicas, antecedentes familiares de LDL-C alto , ECV prematura y, más recientemente, pruebas genéticas. Se han propuesto diversos algoritmos para el diagnóstico de la HF, entre ellos los propuestos por los proyectos MEDPED (Make early diagnosis to Prevent early disease), la Red Holandesa de Clínicas de Lípidos (DLCN), Simon Broome, la Asociación Nacional de Lípidos (NLA), la Asociación Americana del Corazón (AHA), los criterios de HF de la Sociedad Japonesa de Aterosclerosis, la definición canadiense simplificada de HF y algoritmos de aprendizaje automático basados en datos de historias clínicas electrónicas (Fleming et al., 2025).

La secuenciación del ADN confirma el diagnóstico de HF pero tiene un rendimiento pobre en pacientes no seleccionados cuyo único criterio es un LDL-C elevado. De hecho, en dos grandes estudios poblacionales que incluyeron 76.751 individuos, se identificó una variante causante de FH en solo el 1,7-2,5 % de los sujetos con un LDL-C > 4,9 mmol/L (190 mg/dL) (Lee et al., 2019).El riesgo de ECV es de 4,4 a 6,8 veces mayor en pacientes con una variante genética patogénica de FH en comparación con los controles, en función de la gravedad de los cambios en el ADN. (Lee et al., 2019) . La variante con pérdida de función del LDLR presentó un riesgo significativamente mayor de infarto de miocardio (OR: 6,77, CI 95 %: 4,75-9,66), y los pacientes con un cambio patogénico más leve (hipomórfico) del LDLR presentaron un riesgo 4,4 veces mayor (OR 4,4, CI 2,34-8,26), en comparación con los controles.

En nuestro medio, para el diagnóstico clínico de la HF usamos en la práctica los criterios MedPed-Dutch lipid Clinic Network (DLCN) (ver más abajo) Los criterios del registro Simon Broome se usan sobre todo en Inglaterra (Singh and Bittner, 2015). En cuanto al cribado, se recomienda que debe ser universal para los niveles de colesterol entre los 9 y los 11 años, al ser la edad de máxima discriminación; y a partir de los 2 años en niños con antecedentes familiares de colesterol alto o cardiopatía coronaria prematura ((Daniels et al., 2011) (Plana et al., 2017)). Se recomienda la detección temprana, ya que los niveles lipídicos en la infancia son un fuerte predictor de las concentraciones de colesterol en el

adulto; y los adultos jóvenes son los que más se benefician de una prevención de la exposición al colesterol elevado durante toda la vida (Daniels et al., 2011) (Plana et al., 2017)).

El proyecto MEDPED MEDical PEDigrees with FH to Make Early Diagnoses and Prevent Early Death, desarrollado por el Departamento de Salud de Utah, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de EE.UU. y la Universidad de Utah estableció por primera vez los niveles de colesterol total y LDL compatibles con el diagnóstico de HF heterocigota, validados genéticamente; tanto para el cribado de un sujeto de la población general como para familiares de primer, segundo o tercer grado de un caso índice de HF confirmado genéticamente. La sensibilidad de estos criterios era del 91%, mientras que la especificidad es del 98%. (ver abajo tabla, obtenida de (Civeira et al., 2004))

Total and LDL cholesterol (in parentheses) in mg/dl^a cut points for diagnosis FH in USA MEDPED Program [47]

Age group (years)	Degree of relationship to closer FH relative			General population	"100%" probability
	First	Second	Third		
<20	220 (155)	230 (165)	240 (170)	270 (200)	240
20–29	240 (170)	250 (180)	260 (185)	290 (220)	260
30–39	270 (190)	280 (200)	290 (210)	340 (240)	280
≥40	290 (205)	300 (215)	310 (225)	360 (260)	300

Expected to diagnose FH with 98% specificity. First: parents, offspring, brother and sister. Second: aunts, uncles, grandparents, nieces, nephews. Third: first cousins, siblings of grandparents. MEDPED Program: Make Early Diagnosis to Prevent Early Death Program.

^a To covert cholesterol to mmol/l, divide values by 38.7.

El grupo holandés MEDPED describió un sistema de puntuación clínica para el diagnóstico de HF heterocigota (Dutch Lipid Clinic Network: DLCN). Estos criterios incluyen los niveles de cLDL, antecedentes de ECV (arterias coronarias, cerebrovascular y periféricas) y xantomas o arco corneal antes de los 45 años, tanto personales como familiares; al que se añade la demostración de una variante patogénica de HF. A partir de ello, se elaboró una tabla de puntuación diagnóstica ponderando la aparición de estos signos clínicos, sólo o en combinación con otros. Auspiciado por la Organización Mundial de la Salud, el programa MEDPED, en el colaboraron más de 30 países, propuso los criterios WHO-MEDPED-DLCN ("Familial hypercholesterolaemia (FH): report of a second WHO consultation, Geneva, 4 September 1998," n.d.), los más usados en nuestro medio para el diagnóstico de la HF (ver tabla abajo). Estos criterios son fáciles de usar en la práctica clínica; aunque algunos de ellos (p.ej., xantomas y/o arco corneal en familiares de primer grado), requiere de información adicional a la obtenida inicialmente

en consulta; y no fáciles de obtener en la práctica. Sin embargo, el diagnóstico no siempre es inequívoco, requiriendo su confirmación genética.

Tabla de la Escala diagnóstica para la hipercolesterolemia familiar heterocigota (elaborada por the Dutch Lipid Clinic Network)

Historial familiar	
- Familiar de 1er grado con antecedentes de enfermedad coronaria o vascular precoz (hombre < 55 años, mujer < 60 años) ó	1
- Familiar de 1er grado con cLDL > percentil 95	
- Familiar de 1er grado con xantomas y/o arco corneal ó	2
- Niños < 18 años con cLDL > percentil 95	
Historia personal	
- Evidencia de enfermedad coronaria prematura (hombre < 55 años, mujer < 60 años), ó	2
- Evidencia de enfermedad cerebrovascular o periférica prematura	1
Examen físico	
- Xantomas tendinosos	6
- Arco corneal antes de los 45 años	4
Analítica	
- cLDL > 330 mg/dl (> 8,5 mmol/L)	8
- cLDL 250-329 mg/dl (6,5 – 8,4 mmol/L)	5
- cLDL 190-249 mg/dl (5,0 – 6,4 mmol/L)	3
- cLDL 155-189 mg/dl (4-4,9 mmol/L)	1
Análisis genético	
Mutación funcional presente en gen LDLR, apoB o PCSK9	8
PUNTUACIÓN	
HF definida	>8
HF probable	6-8
HF posible	3-5
HF improbable	<3
cLDL: colesterol de lipoproteínas baja densidad; HF: hipercolesterolemia familiar	

(WHO ,1998.)

v. Abordaje terapéutico

El tratamiento actual de la hipercolesterolemia familiar (HF) ofrece a los pacientes la oportunidad de una esperanza de vida normal, pero la adherencia de por vida, tanto a las terapias hipolipemiantes como a las medidas de estilo de vida suponen un desafío a la hora de lograr los objetivos de control. En un análisis sistemático que trataba de identificar las características de las intervenciones educativas que promueven la adherencia al tratamiento en la HF, se encontraron 6 estudios relevantes, con un total de 619 pacientes con HF en el grupo de intervención. Los seis estudios mostraron un efecto positivo de la educación en la adherencia al tratamiento de la HF; sin embargo, solo dos observaron un efecto estadísticamente significativo. Las intervenciones educativas mejoran la adherencia al tratamiento a corto plazo en pacientes con HF. De ellas, las exitosas son aquellas que involucran a toda la familia, establecen tareas prácticas de resolución de problemas y utilizan técnicas para aumentar la autoeficacia de los pacientes (empoderar al paciente). Todo esto debe estar respaldado por la provisión de información escrita y apropiada para la edad. (Massey et al., 2023)

El diagnóstico y tratamiento temprano de esta enfermedad es muy importante. Estatinas, ezetimiba, secuestradores de ácidos biliares, niacina, inhibidores de PCSK9 (evolcumab y alirocumab), terapias basadas en ARN de interferencia (inclisiran), lomitapida, mipomersen y aféresis de LDL son algunas de las posibilidades de tratamiento disponibles que reducen los niveles de LDL-C. (Zubielién et al., 2022)

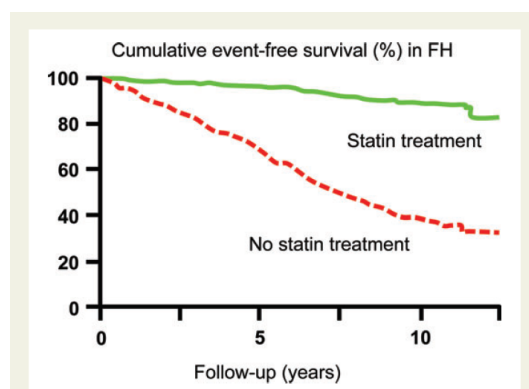


Figure 9 Kaplan–Meier curve estimates of cumulative CHD-free survival among individuals with familial hypercholesterolaemia according to statin treatment ($P < 0.001$ for difference). Based on 413 and 1537 Dutch subjects with heterozygous familial hypercholesterolaemia on or off statin treatment. CHD, coronary heart disease; FH, familial hypercholesterolaemia. Adapted from Versmissen et al.³

Debemos hacer énfasis en la importancia de que la disminución a tiempo de los niveles de LDL-C puede reducir el riesgo de eventos cardiovasculares y la mortalidad en estos pacientes. Por lo tanto, es esencial aumentar la conciencia sobre la HF.

Fenotipos de hipercolesterolemia familiar

i. Hipercolesterolemia familiar homocigota

Una revisión de 2,5 millones de historias clínicas electrónicas de Atención Primaria en Cataluña reveló que la prevalencia estimada de hipercolesterolemia familiar homocigota (HFho) fue de 1/425,774 individuos. Para todos los adultos, el fenotipo de HF homocigota (HFho-F) se definió como unos valores de c-LDL ≥ 500 mg/dl (Zamora et al., 2017).

Esta prevalencia estimada es muy similar a la estimada en población española con datos del Registro Español de Dislipemias de la Sociedad Española de Arteriosclerosis: 1:450 000 (Sánchez-Hernández et al., 2016). La HFHo es una enfermedad heterogénea que no siempre presenta el fenotipo clásico. Esta heterogeneidad parece depender en parte del defecto genético causal. Los niveles más altos de c-LDL se encuentran en pacientes homocigotos verdaderos portadores de alelos nulos, mientras que los niveles más bajos de c-LDL en sangre se observan en pacientes heterocigotos compuestos, portadores de alelos defectuosos y en pacientes doble heterocigotos. Este continuo también se observa con respecto a la aparición de ECV, que es más frecuente entre pacientes homocigotos verdaderos y menos común con en heterocigotos compuestos o dobles heterocigotos (46% vs 25%) (Sánchez-Hernández et al., 2016). La edad media al momento de la primera ECV entre los pacientes homocigotos verdaderos (32 años) era inferior a la de heterocigotos compuestos y dobles heterocigotos (34 y 43 años, respectivamente). En general, los resultados son similares con trabajos previos en pacientes con HFHo. Además, los hallazgos sugieren que el pronóstico clínico de estos pacientes ha mejorado gradualmente en los últimos años gracias a la disponibilidad de tratamientos hipolipemiantes más eficaces y a la introducción de la aféresis de LDL (Sánchez-Hernández et al., 2016).

Por otra parte, el fenotipo clínico de algunos casos de HFHo se solapa con el de algunos casos graves de HFHe, por lo que los autores sugieren que se debe reconsiderar los criterios utilizados para el diagnóstico diferencial de la HFHo. Entre todos los pacientes,

el 46,7% no cumplía el criterio clásico de HFHo de un nivel basal de cLDL >500 mg/dl. Este criterio no lo cumplían el 32,4% de los homocigotos verdaderos, el 64% de los heterocigotos compuestos y el 100% de los dobles heterocigotos. En cuanto a la distribución por sexos, los hombres estaban sobrerrepresentados en la mayoría de los grupos estudiados, excepto en los dobles heterocigotos (Sánchez-Hernández et al., 2016).

Un trabajo de los Países Bajos sobre prevalencia, relación genotipo-fenotipo y evolución clínica de la Hipercolesterolemia homocigota (HFho) encuentra que la prevalencia de HFho, cuando viene definida molecularmente, es mucho mayor, y el fenotipo clínico es más variable de lo que se suponía anteriormente (Sjouke et al., 2015b). Utilizando la base de datos del centro de diagnóstico molecular de pacientes homocigóticos para la Hipercolesterolemia familiar, a nivel nacional holandés, de un total de 104.682 individuos examinados por defectos moleculares, 49 fueron clasificados como HFho (0,05%); 20 eran homocigotos verdaderos, 25 eran heterocigotos compuestos para mutaciones en LDLR y 4 eran homocigotos para mutaciones en APOB. No se identificaron portadores de mutaciones bialélicas en PCSK9. En consecuencia, la prevalencia de HFho se estimó en ~1:300 000. Los niveles medios de LDL-C antes del tratamiento hipolipemiante eran: $12,9 \pm 5,1$ mmol/L (500 ± 197 mg/dl); rango 4,4-21,5 mmol/L (170-831 mg/dl). Sorprendentemente, solo el 50 % de los pacientes cumplían los criterios clínicos de HFho: LDL-C >13,0 mmol/L (> 500 mg/dl); El 29% de los pacientes sufrieron un evento CV.

Otro estudio retrospectivo en Francia, en un solo centro, incluyó 53 pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota seguidos $21,2 \pm 10$ años, hasta un máximo de 38 años (Bruckert et al., 2017); evaluando las complicaciones cardiovasculares. La media de colesterol total fue de $15,5 \pm 3,7$ mmol/L y de LDL-C $13,2 \pm 2,6$ mmol/L), seguidos más de 38 años ($21,2 \pm 10$ años). Veintiocho pacientes sufrieron un evento CV, de los cuales 8 fallecieron por complicaciones de cirugía mayor (4), infarto de miocardio (3) o ictus (1). Si bien los niveles de colesterol total al inicio fueron comparables en pacientes con y sin un evento (20 mmol/L), aquellos que posteriormente experimentaron un evento mostraron una disminución más lenta del colesterol total. El colesterol total acumulado (es decir, puntuación total del colesterol total en el año) se asoció en gran medida con la incidencia de un evento clínico adverso en una relación dosis-respuesta lineal. Un aumento de 100 mmol/L en el colesterol total acumulado (es decir, una exposición promedio de 10 mmol/L por 10 años o 20 mmol/L por 5 años) se asoció con una

duplicación del riesgo de un evento cardiovascular (cociente de tasas de incidencia ajustado por edad: 1,99, IC 95%, 1,16-3,41). En éste estudio se refuerza la importancia del diagnóstico temprano y el inicio del tratamiento máximo, incluida la aféresis de lipoproteínas, para garantizar la reducción a largo plazo de la carga de colesterol, y el riesgo de complicaciones cardiovasculares en HFHo.

ii. Hipercolesterolemia familiar heterocigota

Como en muchos países, la prevalencia de la HF en España es desconocida, pero se considera infradiagnosticada (Nordestgaard et al., 2013)(Vallejo-Vaz et al., 2021) (Zamora et al., 2017) . Una revisión de 2,5 millones de historias clínicas electrónicas de Atención Primaria en Cataluña (Zamora et al., 2017) , reveló que la prevalencia estimada de HF heterocigota (HFhe), ajustada por edad y sexo era del 0.52% (95% CI: 0.51–0.53; 1 por cada 192 sujetos, según los valores de corte de cLDL validados y ajustados por edad para la detección de HF (fenotipo HFhe)(Civeira, Ros, et al., 2008) . En adultos, el fenotipo de HF (HFhe-F) se definió como un cLDL no tratado >230 mg/dl para personas de 18 a 30 años; > 239 mg/dl para personas de 30 a 39 años; > 269 mg/dl para personas de 40 a 48 años y > 255 mg/dl para mayores de 48 años (Civeira, Ros, et al., 2008) . En niños y adolescentes (de 8 a 18 años), la HF se definió por valores de c-LDL \geq 190 mg/dl. (Ascaso et al., 2015)., estimando una prevalencia para este grupo de edad del 0,46% (IC 95% 0,41-0,52) 249 casos en 53,737 individuos.

En un programa de detección de hipercolesterolemia familiar, como parte de un programa de evaluación de la salud en donantes de sangre mayores de 16 años, realizado entre enero 2002 y diciembre 2016 (Jackson et al., 2019), se definió la hipercolesterolemia familiar utilizando los criterios de población general: colesterol sérico total sin ayuno de 270, 290, 340 y 360 mg/dL para donantes menores de 20 años, 20 a 29 años, 30 a 39 años y 40 años o más, respectivamente Para donantes repetidos, se utilizó el nivel máximo de colesterol total observado. El estudio incluyó 1 178 102 donantes individuales con un total de 3 038 420 donaciones de sangre. De todos los donantes individuales (nivel medio de colesterol total, 183 [rango intercuartílico (RIC), 157-212] mg/dL; edad media, 32 [RIC, 19-47] años; 619 583 [52,6 %] mujeres), un total de 3473 personas (0,29% o 1 de cada 339) cumplían los criterios de hipercolesterolemia familiar. Este grupo tenía una mediana (RIC) de colesterol total de 332 (297-377) mg/dL. La prevalencia estimada fue mayor en

edades más jóvenes (<30 años: 1:257) en comparación con edades mayores (≥ 30 años: 1:469; $p < 0,001$) y en hombres (1:327) en comparación con mujeres (1:351; $p = 0,03$). Entre 2219 donantes repetidos que cumplieron los criterios de hipercolesterolemia familiar al menos una vez, 3116 de 10 833 donaciones totales (28,8%) cumplieron los criterios de FH. El estudio concluyó con una prevalencia de hipercolesterolemia familiar utilizando los criterios MEDPED en una gran cohorte de donantes de sangre fue similar a la prevalencia estimada en la población general. El programa de detección de donantes de sangre podría ser una estrategia novedosa para detectar y notificar a las personas con posible hipercolesterolemia familiar, en particular a las personas más jóvenes en quienes la detección y el tratamiento tempranos son especialmente útiles, así como guiar la detección en cascada.

iii. Abordaje precoz del riesgo cardiovascular en el medio laboral.

Los datos sobre la prevalencia de HF suelen ser insuficientes en personas jóvenes y de mediana edad. Esta carencia se ve agravada por el hecho de que estas personas no suelen estar incluidas en los programas de prevención cardiovascular de los Servicios Públicos de Salud. Sin embargo, un programa preventivo podría brindar una oportunidad para la detección temprana de la HF. En este sentido, las personas en edad laboral, que suelen ser más jóvenes y más “sanas” que las poblaciones a las que se dirigen los Servicios Públicos de Salud, suelen acudir a los reconocimientos periódicos de salud laboral (RSL) que promueven sus empresas. Estos RSL facilitan la detección temprana de factores de riesgo cardiovascular, y permiten estratificar a las personas según su riesgo cardiovascular (RCV) (Sánchez-Chaparro MA et al., 2006) (Sanchez-Chaparro MA et al., 2008) (Sánchez Chaparro MA et al., 2011) (Casasnovas et al., 2012).

i. Estudios ICARIA e IBERSCORE en población laboral.

El estudio ICARIA (Ibermutuamur CARDiovascular RIsk Assesment) (Sánchez-Chaparro MA et al., 2006) se inició en 2004 con el objetivo global de mejorar la salud cardiovascular de los trabajadores afiliados a Ibermutuamur (hoy Ibermutua), una mutua colaboradora con la Seguridad Social, con representación en todas las Comunidades Autónomas (CCAA) del estado español, que realizaba 400.000 reconocimientos de salud laboral (RSL) anuales. Se establecieron como objetivos específicos: 1) identificar los trabajadores con factores de riesgo vascular (FRV) y/o con enfermedad vascular

establecida (ECV), determinando la prevalencia de FRV y ECV en la población laboral; 2) Calcular el riesgo cardiovascular global (RCV) en aquellos sin ECV conocida, estratificándolos, según el RCV a 10 años (modelo SCORE europeo) en bajo, moderado y alto, estableciendo el porcentaje de trabajadores en cada estrato; 3) Aportar recomendaciones preventivas, adaptadas al nivel de riesgo, derivadas de las guías europeas vigentes sobre prevención cardiovascular; informando a los trabajadores y, en el caso que estos así lo decidieran, a sus médicos de Atención Primaria sobre los FRV y el nivel de RCV alcanzado; 4) Seleccionar un grupo de trabajadores, con RCV moderado y alto, candidatos a ser incluidos en un programa de intervención preventiva telefónica que tenía como objetivo reforzar las recomendaciones preventivas remitidas a los trabajadores tras el RSL; 5) Estudiar la evolución del RCV en sucesivos RSL; 6) Servir de base a estudios epidemiológicos que, por el volumen de trabajadores afiliados a Ibermutuamur (hoy Ibermutua): más de 1 millón en 2004; y su distribución geográfica, abarcando todas las CCAA españolas, pudiera contribuir al conocimiento de la situación del RCV en nuestro país; 7) Servir de base a otros proyectos de investigación orientados a mejorar la capacidad de predicción del RCV (proyecto IBERSCORE) y, contribuir, por tanto, a una prevención cardiovascular precoz y más eficiente.

Todo ello ha permitido hasta el momento, conocer, entre otros aspectos, la prevalencia de los diversos FRV y de Síndrome metabólico por ocupaciones (Sánchez-Chaparro MA et al., 2006); (Sanchez-Chaparro MA et al., 2008); (Valdivielso p et al., 2009); (Goday-Arnó et al., 2013); (Cabrera M et al., 2014); de los estratos de filtrado glomerular en dos medidas separadas una media de un año (entre dos RSL) y, por tanto, de enfermedad renal crónica (Sánchez-Chaparro et al., 2014); conocer la prevalencia de los estratos de RCV: alto, moderado y bajo (Sánchez Chaparro et al., 2011); y la efectividad de un programa de intervención preventiva telefónica en aquellos trabajadores que alcanzaban un nivel de riesgo moderado-alto (Cabrera Sierra M. et al., 2010). También el efecto diferencial del RCV moderado- alto vs RCV bajo sobre la incidencia y duración de las bajas laborales por enfermedad común y accidentes laborales (Calvo-Bonacho et al., 2017) y la probabilidad de retorno al trabajo tras un accidente cerebrovascular (Catalina-Romero et al., 2015). Por otra parte ha permitido elaborar una ecuación específica para estimar el RCV en la población laboral a 10 años (Fernández-Labandera et al., 2021); que ha sido validada en Atención Primaria (Fernández-Labandera Ramos et al., 2024); y a lo largo de la vida (IBERLIFERISK) (Brotos et al., 2019). Por tanto, los proyectos ICARIA e

IBERSCORE están contribuyendo a una prevención CV precoz y eficiente en la población laboral, al conocer la prevalencia, detectar precozmente los FRV y estratificar el RCV con herramientas (IBERSCORE) más precisas, que permiten seleccionar los trabajadores de mayor riesgo, candidatos a intensificar las medidas preventivas.

ii. Estudio de salud de los trabajadores de Aragón (Aragon Workers Health Study).

Este estudio (AWHS) se diseñó para caracterizar los factores asociados con anomalías metabólicas y aterosclerosis subclínica en una población de mediana edad libre de enfermedad cardiovascular clínica (Casasnovas et al., 2012).

Se trata de un estudio de cohortes longitudinal (con un seguimiento previsto de 10 años) basado en los reconocimientos de salud laboral anuales (RSL) de 5.400 trabajadores de una planta de montaje de automóviles en Figueruelas (Zaragoza, España). Los participantes del estudio fueron reclutados durante un examen clínico estandarizado entre 2009 y 2010 (tasa de participación del 95,6 %). Los participantes del estudio se sometieron a RSL anuales, que incluyó exámenes clínicos y de laboratorio, y a la recolección trienal de materiales biológicos para biobancos y exámenes de imagen cardiovascular (ultrasonografía carotídea, femoral y abdominal, puntuación de calcio coronario e índice tobillo-brazo). Los datos basales (Casasnovas et al., 2012) mostraron una edad media (DE) de 49,3 (8,7) años, índice de masa corporal: 27,7 (3,6) kg/m² y circunferencia de la cintura 97,2 (9,9) cm en los hombres (N = 5.048) y , y 40,8 (11,6) años, 24,4 (3,8) kg/m² y 81,9 (9,9) cm, entre las mujeres (N = 351). Las prevalencias de sobrepeso, obesidad, tabaquismo actual, hipertensión, hipercolesterolemia y diabetes fueron 55,0, 23,1, 37,1, 40,3, 75,0 y 7,4%, , en hombres y 23,7, 8,3, 45,0, 12,1, 59,5 y 0,6% en las mujeres. En los 587 participantes del estudio inicial que completaron todos los exámenes por imágenes (94,5 % hombres), la prevalencia de placa carotídea, placa femoral, puntuación de calcio coronario >1 a 100 y >100 fue 30,3, 56,9, 27,0 y 8,8 %, respectivamente. El 67,7% de los participantes del estudio tenían al menos una placa en las arterias carótida o femoral. Por tanto, los datos basales del AWHS mostraron una alta prevalencia de factores de riesgo cardiovascular y de aterosclerosis subclínica en varones de mediana edad.

En el seguimiento, la dislipidemia fue el factor de riesgo más frecuente (85,2%), seguido de hipertensión arterial (42,0%). Sin embargo, el control de estos factores fue bajo: solo el 46,2% de los hipertensos, el 21,9% de los diabéticos y el 11,0% de los dislipidémicos

alcanzaron objetivos de control, a pesar de un aumento en la prescripción de tratamiento durante el seguimiento. El trabajo en turnos, especialmente el nocturno, se asoció con peor control de hipertensión y dislipidemia (Aguilar-Palacio et al., 2018)

En cuanto a la aterosclerosis subclínica, el 72% de los participantes presentaba placas en al menos un territorio vascular, siendo más frecuente en arterias femorales (54%) que en carótidas (34%) o en la presencia de calcio coronario (38%). La asociación con factores de riesgo fue más fuerte en el territorio femoral, y la detección de placas femorales mejoró la capacidad predictiva para enfermedad coronaria subclínica (Laclaustra et al., 2016)

Además, la adherencia a múltiples hábitos de vida saludables (dieta mediterránea, no fumar, consumo moderado de alcohol) se asoció con menor prevalencia de aterosclerosis subclínica (Uzhova et al., 2018) . Un mayor consumo de carbohidratos de alta calidad y menor consumo de alimentos ultraprocesados también se relacionaron con menor prevalencia de síndrome metabólico y aterosclerosis subclínica .(Muñoz-Cabrejas et al., 2021) (Muñoz-Cabrejas et al., 2024). Por tanto, el AWHs es otro destacado estudio preventivo en el medio laboral, evidenciando una alta carga de riesgo cardiovascular y aterosclerosis subclínica en trabajadores de mediana edad, con bajo grado de control de los factores de riesgo y una clara influencia de los hábitos de vida sobre la progresión de la enfermedad.(Montero-Salazar et al., 2020).

Es en este contexto preventivo en el medio laboral, del que los estudios ICARIA, IBERSCORE y AWHs son buenos ejemplos en nuestro país, en el que se ha desarrollado el trabajo que se presenta como aval de la tesis; un ejemplo más de cómo los reconocimientos periódicos de salud laboral (RSL), de modo sinérgico con los Servicios de Salud, pueden adelantar la detección y tratamiento de los factores de riesgo, la aterosclerosis subclínica y estratificar el riesgo cardiovascular de los trabajadores de modo más preciso; contribuyendo así a una prevención cardiovascular precoz y eficiente en un sector clave de la población, mayoritariamente joven y, por tanto, con un alto potencial preventivo

Los antecedentes expuestos justificaron establecer las siguientes hipótesis y objetivos de investigación, como bases del presente estudio:

HIPÓTESIS:

- 1) Los reconocimientos de salud laboral (RSL), en una población trabajadora activa y mayoritariamente joven, pueden contribuir a la identificación temprana de pacientes con HF.

- 2) El análisis comparativo de los trabajadores con y sin el fenotipo de hipercolesterolemia familiar (HF-F) podrá confirmar que aquellos con el HF-F asocian un riesgo cardiovascular significativamente superior al resto de población laboral sin dicho HF-F.

- 3). Por tanto, una estrategia preventiva, sinérgica con los Servicios de Salud, basada en los RSL (los informes se remiten al trabajador, recomendando participen de los resultados a su médico de Atención Primaria, con un modelo específico dirigido a este último), puede brindar una oportunidad para el tratamiento temprano de sujetos con alto riesgo cardiovascular (RCV) y, por tanto, reducir su RCV.

OBJETIVOS

- 1) Análisis de la prevalencia de hipercolesterolemia familiar (fenotipo de HF) en una amplia muestra laboral perteneciente al estudio ICARIA; así como

- 2) Análisis prospectivo y comparativo de la incidencia de eventos cardiovasculares durante un seguimiento de 10 años, entre aquellos trabajadores con y sin el fenotipo de HF.

MATERIAL Y MÉTODOS

- i. Diseño y población de estudio.

Ibermutuamur (ahora Ibermutua) es una mutua colaboradora (nº 274) con el sistema público de Seguridad Social y está presente en todas las comunidades autónomas de España. Ibermutua cubre a más de 1.100.000 trabajadores y realizaba (hasta 2018, fecha en la que por ley se separan las mutuas de los Servicios de Prevención laborales) más de 400.000 reconocimientos médicos al año. El Proyecto ICARIA, iniciado en 2004,

comprende un registro exhaustivo que almacena los datos de salud recopilados de estos trabajadores en cada reconocimiento médico de salud laboral (RSL). La metodología se describió previamente (Sánchez-Chaparro MA et al., 2006). En resumen, los participantes (edad media: 36,4 años, rango: 16-74 años; 73,1 % varones) se sometieron a RSL anuales rutinarios, que incluyeron un cuestionario estructurado (edad, sexo, tabaquismo, consumo de alcohol, enfermedades previas, incluyendo ECV, factores de riesgo cardiovascular, medicación y tipo de ocupación-empleo). una exploración física (peso corporal, talla, presión arterial sistólica y diastólica); y pruebas bioquímicas séricas estándar (glucemia, perfil lipídico sérico, pruebas hepáticas y renales) (Sánchez-Chaparro MA et al., 2006). La prevalencia de factores de riesgo cardiovascular y el riesgo cardiovascular estimado, con el porcentaje de trabajadores según el nivel de riesgo en esta población, se describieron previamente. (Sánchez-Chaparro MA et al., 2006); (Sánchez Chaparro et al., 2011) En el presente estudio de cohorte prospectivo con un seguimiento de 10 años, se incluyó a los trabajadores que participaron en el proyecto IberScore (Fernández-Labandera et al., 2021).. Estos trabajadores estaban incluidos en el registro ICARIA y se habían sometido a una exploración médica, realizada por el Servicio de Prevención de Ibermutuamur en toda España entre 2004 y 2007. Se reclutaron trabajadores sin antecedentes de enfermedad cardiovascular (ECV) en el momento de la inclusión en el estudio. Durante el período 2004-2007, 625.101 trabajadores se sometieron a un RSL y fueron seguidos durante un máximo de 10 años.

Se excluyeron los sujetos con triglicéridos en ayunas superiores a 400 mg/dl ($n = 7331$ [1,17%]) y aquellos con datos incompletos (información faltante sobre alguna variable al inicio o durante el seguimiento: $n = 41.055$, 6,57%).

Finalmente, el presente estudio incluyó a 576.724 trabajadores activos (36 ± 10 años, 411.006 hombres, 165.718 mujeres, con un seguimiento promedio de 6,6 años (desviación estándar [DE] $\pm 3,6$), mediana: 8,5 años (4.123.927 años-persona).

ii. Definición de Fenotipo de HF

Se definió la HF según los umbrales validados de cLDL ajustados por edad (Civeira, Ros, et al., 2008),(Catapano et al., 2016) según lo propuesto por Zamora et al., derivados de una población española (Zamora et al., 2017). El fenotipo de HF se definió como HF sin tratamiento con cLDL >190 mg/dl para participantes <18 años; >230 mg/dl para participantes de 18 a 29 años; >239 mg/dl para participantes de 30 a 39 años; >269 mg/dl

para participantes de 40 a 48 años; y >255 mg/dl para participantes >48 años. El fenotipo de HFHo se definió como HF con cLDL >500 mg/dl, independientemente de la edad (Ascaso et al., 2015). Los participantes se agruparon en aquellos con fenotipo de HF (HF-P) y aquellos sin fenotipo de HF (no HF).

iii. Variables estudiadas y definición de eventos

El resultado primario fue un primer evento cardiovascular (mortal o no) durante el período de seguimiento. Los resultados secundarios incluyeron eventos cardiovasculares no mortales y mortales, evaluados por separado. También exploramos las muertes no relacionadas con enfermedades cardiovasculares. En cuanto a las enfermedades comunes (EC), no relacionadas con el trabajo, Ibermutua recibe información diaria del Sistema Nacional de Salud (SNS) sobre sus trabajadores asegurados que causan baja laboral (BL) y su causa. Esto permite evaluar el impacto de las EC y las relacionadas con el trabajo en una amplia muestra de trabajadores; así como la carga económica asociada para la sociedad. Todos los eventos se obtuvieron de los registros oficiales de bases de datos de BL por enfermedad (enfermedades comunes o enfermedades profesionales) y se clasificaron según la Clasificación Internacional de Enfermedades de 2002, 9.^a revisión, modificación clínica (CIE-9MC), como se describió previamente (Calvo-Bonacho et al., 2014). Se incluyeron los siguientes eventos según los códigos CIE-9MC: eventos coronarios (410-414); insuficiencia cardíaca (428); enfermedades cerebrovasculares (431-438, excepto: 432.1, 437.2, 437.3, 437.7); y enfermedad arterial periférica (440-444, excepto: 442, 443.0, 443.1). Los eventos mortales se obtuvieron del Instituto Nacional de Estadística (“INE. Instituto Nacional de Estadística,” n.d.). Para los eventos mortales, además de los códigos anteriores, se incluyeron las muertes por enfermedades hipertensivas (401-405) y arritmias (426-427, excepto 427.5).

iv. Análisis estadístico

Se verificó la normalidad de los datos cuantitativos y se expresaron como media \pm DE o mediana (rango intercuartil), según correspondiera. Los datos cualitativos se expresan como frecuencias absolutas y relativas (%). Las comparaciones entre grupos se realizaron con la prueba de χ^2 o la prueba t de Student, según correspondiera. Se calcularon las tasas de incidencia (IR) para los grupos con y sin HF, la cohorte general y los grupos

estratificados por sexo y edad. Se estimó tanto la fracción atribuible en el grupo con HF y en la población total.

Siendo k igual al número de eventos CV en el grupo con HF, se estimó la probabilidad binomial esperada de observar k o más eventos CV si no hubiera diferencias entre los grupos con HF y sin HF. Se realizaron análisis de supervivencia a los 10 años de seguimiento, con los participantes censurados en el momento de su última visita (para seguimientos más cortos) o en el primer evento, según correspondiera. Se comprobó la igualdad de la función de tiempo hasta el evento (supervivencia) entre los grupos con y sin HF mediante diversas pruebas (bajo diferentes supuestos), incluyendo las pruebas de log-rank, Wilcoxon-Breslow-Gehan y Peto-Peto-Prentice. Se realizaron análisis no paramétricos con curvas de Kaplan-Meier para visualizar las diferencias entre los grupos. Se estimaron los cocientes de riesgos instantáneos (HR) y los intervalos de confianza (IC) del 95% con un modelo de Cox (tras confirmar que no se incumplía el supuesto de riesgos proporcionales), ajustado por posibles variables de confusión, como sexo, edad, tabaquismo, presión arterial y diabetes; o mediante un modelo de riesgos proporcionales de supervivencia paramétrico flexible de Royston-Parmar. Este modelo incluía una especificación para controlar las mismas variables de confusión utilizadas en el modelo de Cox. Valores de $p < 0,01$ se consideraron estadísticamente significativos debido al enorme tamaño muestral. Todos los análisis estadísticos se realizaron con STATA 16 MP (StataCorp LLC).

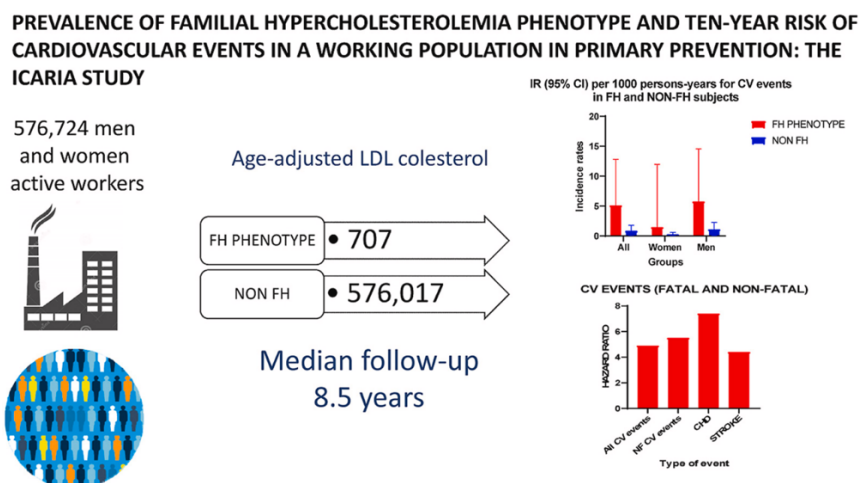
v. Aspectos éticos

Se obtuvo el consentimiento informado por escrito, incluido como parte de la historia laboral de cada participante, de cada sujeto incluido en el estudio; el protocolo del estudio cumplió con las pautas éticas establecidas en la Declaración de Helsinki. El estudio ICARIA fue aprobado por el Comité Ético Científico de Ibermutua, el 2 de marzo de 2005 (ref. 2005/1), y por el Comité Ético de Investigación Clínica de Málaga (“Comité de Ética de la Investigación Clínica de Malaga”), del Servicio Andaluz de Salud, España, el 18 de abril de 2012 (ref. 2012/18).

RESULTADOS

Entre los 576.724 trabajadores sin ECV incluidos en el estudio (edad 36 ± 10 años, 70 % hombres), 707 (0,12 % o 1 de cada 816 personas) cumplían los criterios para el fenotipo HeFH. Ningún sujeto tenía HoFH (LDL-C >500 mg/dL).

La siguiente figura resume gráficamente los principales resultados del trabajo.



La siguiente tabla, que en el artículo que sirve de aval figura como Supplementary Table 1, muestra la distribución de individuos en las diferentes categorías de diagnóstico de FH.

Supplementary Table 1 Distribution of the HeFH phenotype among different age groups of subjects with FH

Age category, years	N	HeFH phenotype			
		Definition by LDL-c	N	Prevalence (%)	Frequency (%) within overall HeFH group
16- <18	4463	LDL-c >190 mg/dL	6	0.132	0.85
18-29	191,330	LDL-c >230 mg/dL	187	0.097	26.45
30-39	188,136	LDL-c >239 mg/dL	302	0.160	42.72
40-48	111,208	LDL-c >269 mg/dL	75	0.067	10.61
>48	81,587	LDL-c >255 mg/dL	137	0.167	19.38
Overall	576,724	-	707	0.122%	100%

FH = familial hypercholesterolaemia; HeFH = heterozygous familial hypercholesterolaemia phenotype; LDL-c = low-density lipoprotein cholesterol. To obtain SI units multiply cholesterol by 0.02586 (mmol/L)

La siguiente tabla, que figura en el artículo como Supplementary table 2 resume las características clínicas y bioquímicas de los sujetos FH y no FH. Brevemente, en comparación con los individuos sin HF, aquellos con HF eran algo mayores, más frecuentemente hombres, tenían una mayor prevalencia de hipertensión y dislipidemia, tomaban terapia con estatinas con mayor frecuencia, tenían un IMC más alto y tenían niveles más altos de presión arterial sistólica y diastólica. Como era de esperar por las definiciones de grupo, el grupo FH tenía niveles medios más altos de colesterol total, LDL-C y triglicéridos que el grupo sin FH. En el grupo de HF teníamos datos de tratamiento en 626 sujetos, y entre ellos, 49 (7,8%) estaban tratados con hipolipemiantes. En cambio, en el grupo sin HF teníamos datos de 521.945 sujetos, y 9.335 estaban tratados con hipolipemiantes (1,7%; $p < 0,001$).

Supplementary Table 2: Main demographic, clinical, and biochemical characteristics of non-FH and FH cohorts

Characteristic	Non-FH (N = 576,017)	FH (N = 707)	Total (N = 584,055)	p-value
Age (years)	35.7 (10.7)	37.2 (10.5)	35.7 (10.7)	<0.001
BMI (kg/m ²)	25.7 (4.3)	27.2 (4.2)	25.7 (4.3)	<0.001
Systolic blood Pressure (mmHg)	125.3 (16.5)	131.2 (17.4)	125.5 (16.6)	<0.001
Diastolic blood Pressure (mmHg)	75.7 (10.8)	79.7 (11.3)	75.8 (10.9)	<0.001
Cholesterol (mg/dL)	193.8 (39.7)	343.2 (32.7)	194.6 (40.6)	<0.001
LDL cholesterol (mg/dL)	120.0 (34.4)	261.0 (18.9)	120.0 (34.8)	<0.001
HDL cholesterol (mg/dL)	53.6 (13.9)	54.0 (14.3)	53.5 (13.9)	0.411
Triglycerides (mg/dL)	101.2 (58.7)	144.0 (66.2)	107.1 (80.4)	<0.001
Glucose (mg/dL)	89.3 (18.2)	97.9 (36.7)	89.5 (18.9)	<0.001
Creatinine (mg/dL)	1.0 (0.2)	1.1 (0.3)	1.0 (0.2)	<0.001
Sex (male)	410,404 (71.3%)	602 (85.1%)	448,041 (71.7%)	<0.001
Smoking	279,891 (48.6%)	374 (52.9%)	305,552 (48.9%)	0.022
Hypertension	117,225 (20.8%)	224 (32.7%)	129,869 (21.4%)	<0.001
Dyslipidaemia	34,719 (6.8%)	237 (37.7%)	39,158 (7.1%)	<0.001
Lipid-lowering drugs	9335 (1.8%)	49 (7.8%)	10,476 (1.9%)	<0.001
Triglycerides				<0.001
<200 mg/dL	529,946 (92.8%)	572 (81.1%)	547,400 (91.2%)	
>200 mg/dL	41,222 (7.2%)	133 (18.9%)	52,671 (8.8%)	

Data are the mean \pm SD or n (%); FH = Familial hypercholesterolaemia; BMI = body mass index; LDL = low-density lipoprotein; HDL = high-density lipoprotein. To obtain SI units multiply cholesterol by 0.02586 (mmol/L), triglycerides by 0.01129 (mmol/L), creatinine by 76.26 (μ mol/L) and glucose by 0.05551 (mmol/L)

La mediana de seguimiento fue de 8,5 años (4.123.927 años-persona). Un total de 345.368 (55,3%) participantes completaron 10 años de seguimiento. Los que no completaron un seguimiento de 10 años (por ejemplo, por traslados a otro trabajo, país o compañía de seguros, pérdida de trabajo o jubilación, entre otras causas) eran con mayor frecuencia hombres, fumadores y con diabetes, en comparación con aquellos con un seguimiento de 10 años. Estos grupos no fueron estadísticamente significativos en otros factores de riesgo.

Durante el seguimiento, 23 de 707 (3,25 %) sujetos del grupo FH y 3297 de 576 017 (0,57 %) sujetos del grupo sin FH sufrieron un evento cardiovascular mortal o no mortal. La siguiente tabla, que figura el artículo como Table 1, muestra las incidencias de eventos cardiovasculares y muertes de causa no cardiovascular en ambos grupos durante el seguimiento.

Table 1

Cardiovascular events (fatal and non-fatal) and non-cardiovascular deaths in the FH and non-FH cohorts, adjusted by antihypertensive and lipid-lowering drugs.

Event	Total (N = 576,017)	Non-FH (N = 575,310)	FH (N = 707)	Hazard Ratio (95% CI),	p-value
Fatal and non-fatal CV events	3762 (0.6%)	3297 (0.6%)	23 (3.3%)	4.9 (2.7–8.9)	<0.001
Non-fatal CV events	3034 (0.5%)	2665 (0.5%)	21 (3.0%)	5.5 (2.9–10)	<0.001
Type of non-fatal CV event					
CHD	1770 (0.3%)	1533 (0.3%)	15 (2.1%)	7.4 (3.5–15.1)	<0.001
Stroke	892 (0.1%)	795 (0.1%)	6 (0.8%)	4.4 (1.2–16.0)	<0.004
Heart failure	89 (0.0%)	77 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0–0)	0.989
PAD	283 (0.0%)	260 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0–0)	
Fatal CV events	742 (0.1%)	645 (0.1%)	2 (0.3%)	2.8 (0.4–17.1)	0.178
Non-CV death	7319 (1.2%)	6566 (1.1%)	7 (1.0%)	0.8 (0.3–2.3)	0.616

FH = familiar hypercholesterolaemia; CV = cardiovascular; CHD: coronary heart disease; PAD: peripheral artery disease.

El resultado primario (eventos cardiovasculares fatales y no fatales) y los eventos cardiovasculares no fatales ocurrieron con mayor frecuencia en el grupo FH que en el grupo no FH (ambos $p < 0,001$). El número de eventos cardiovasculares fatales fue bajo en ambos grupos (0,1% y 0,3% en los grupos no FH y FH, respectivamente; $p = 0,175$). No hubo diferencia en las muertes de causa no cardiovascular entre ambos los grupos ($p = 0,707$).

La siguiente figura, que aparece citada en el artículo como figure 1, muestra las curvas de Kaplan-Meier para el resultado primario, estratificado por estado de FH. El grupo FH pasó significativamente menos tiempo libre de eventos, en comparación con el grupo sin FH (log-rank test, $p < 0,0001$). También se realizaron pruebas adicionales (bajo diferentes suposiciones; por ejemplo, la prueba de Wilcoxon-Breslow-Gehan, la prueba de Peto-Peto-Prentice) para probar la función de tiempo hasta el evento ("supervivencia") en los

grupos FH y no FH. Todas las pruebas mostraron una diferencia significativa entre los grupos ($p < 0,0001$). El modelo de regresión de Cox no ajustado mostró que el grupo FH tenía un mayor riesgo de experimentar el resultado primario, en comparación con el grupo sin FH (HR: 5,7, IC del 95 %: 3,33–9,78). Además, el HR fue de 4,7 (IC 99%: 2,62-8,58) tras ajustar por sexo, edad, tabaquismo, presión arterial y diabetes (ver siguiente tabla, que aparece en el artículo como Table 2). Finalmente, ajustamos un modelo de riesgos de Royston-Parmar a los datos para evaluar el tiempo hasta el evento en diferentes grupos de edad y sexo. Este modelo también se ajustó por sexo, edad, tabaquismo, presión arterial y diabetes.

Fig. 1. Kaplan-Meier curves for the primary outcome (fatal and non-fatal cardiovascular events), stratified by FH status.

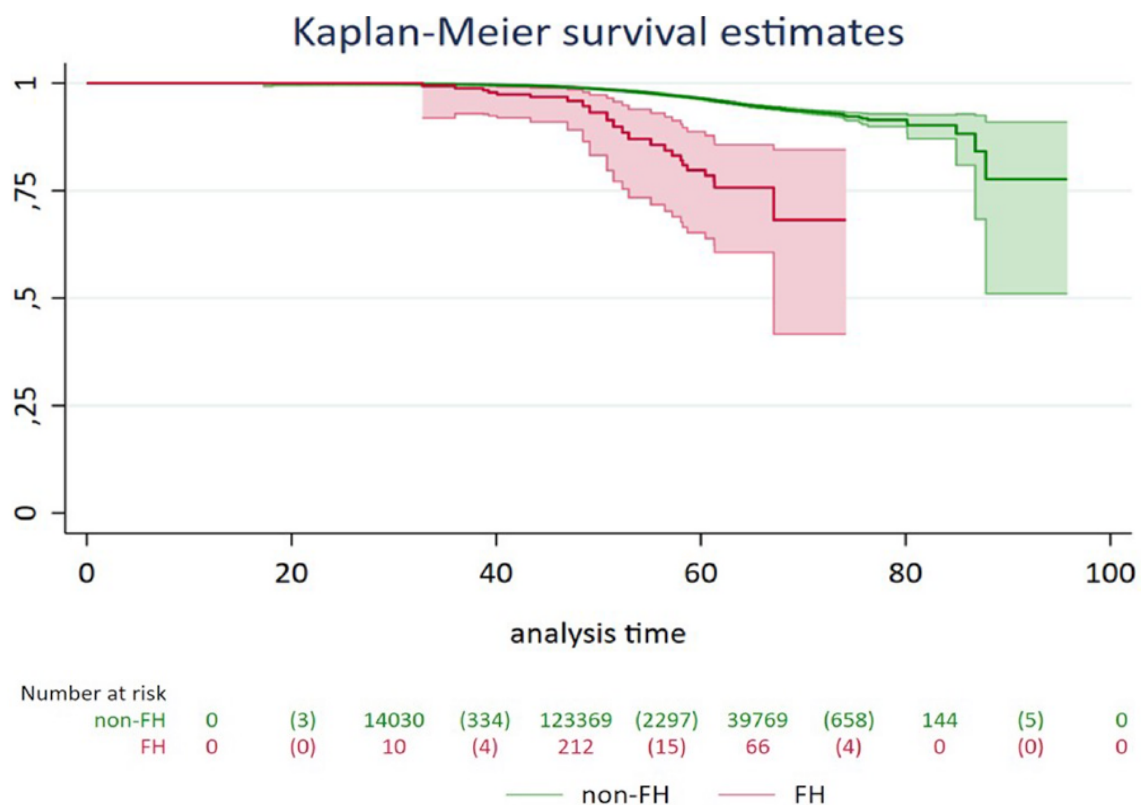


Table 2
Hazard ratios for a first cardiovascular event in the FH group.

	N	HR	p-value	AIC	BIC	D	R ²
Null model	521,910	5.7 (3.16–10.36)	<0.001	21112.1	21154.0	0.47	0.049
Model 2	500,333	5.1 (2.84–9.32)	<0.001	18940.5	19017.9	1.26	0.273
Model 3	495,186	4.7 (2.58–8.50)	<0.001	18739.2	18828.4	1.28	0.281
Model 4	491,060	1.8 (0.99–3.42)	0.011	18454.6	18555.5	1.39	0.315

FH-P = Familial hypercholesterolaemia phenotype; AIC = Akaike information criterion; BIC = Bayesian information criterion; Null = unadjusted; Model 2 = adjusted for sex, age, smoking, systolic blood pressure, HDL cholesterol and diabetes; Model 3 = model 2 plus dyslipidaemia and body mass index; Model 4 = model 3 plus triglycerides and low-density lipoprotein cholesterol. All models adjusted by antihypertensive and lipid-lowering drugs.

La siguiente figura, que aparece en el artículo como figure 2., muestra la supervivencia para el riesgo de experimentar el resultado primario (eventos cardiovasculares fatales y no fatales); que fue significativamente menor en el grupo FH, en comparación con el grupo sin FH, tanto para hombres como para mujeres, pero la magnitud del efecto fue mayor. entre hombres que entre mujeres ($p < 0,001$).

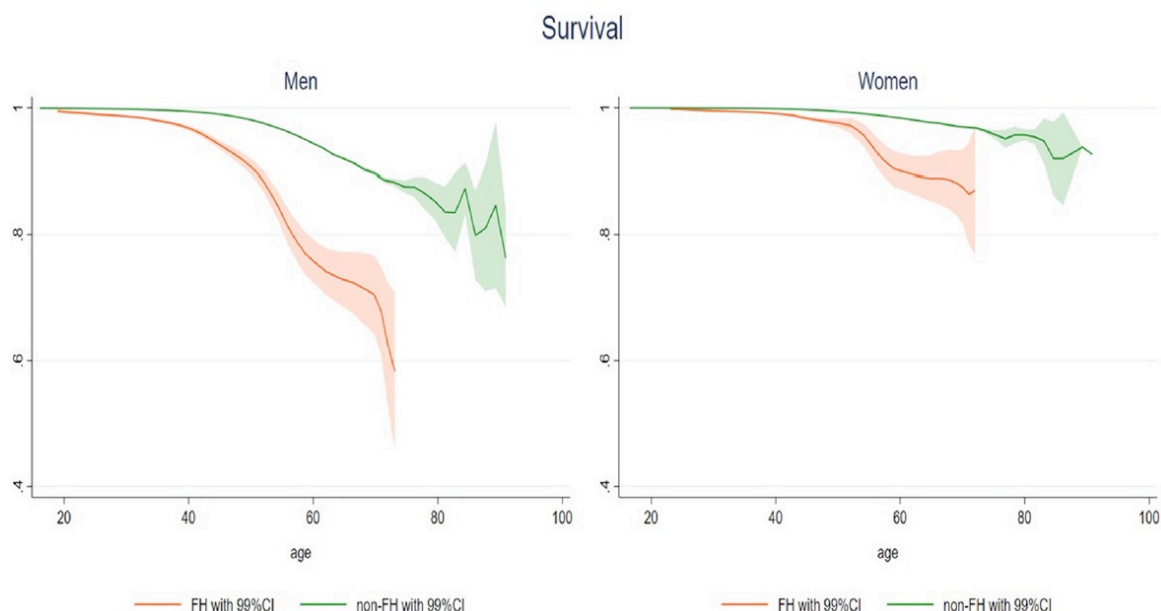


Fig. 2. Survival (over age) curves for each group of patients (by FH and gender) for the risk of experiencing the primary outcome (fatal and non-fatal cardiovascular events). (A) Men; (B) women; red: FH group; green: non-FH group. (For interpretation of the references to colour in this figure legend, the reader is referred to the Web version of this article.)

En la siguiente tabla, que figura en el artículo como Table 3, se muestra la distribución de eventos, según edad, sexo y estado de HF, y las correspondientes razones de incidencias (RI). En general, la RI aumentó con la edad y fue mayor en hombres que en mujeres. Sin embargo, para cada estrato, fue de 3 a 15 veces mayor en el grupo FH que en el grupo sin FH. La fracción atribuible en el grupo FH fue 0,831 (IC 99 %: 0,69, 0,9), lo que indica que el 83,1 % de los 23 eventos cardiovasculares que ocurrieron en el grupo FH (es decir, 19 eventos) se debieron a FH. La fracción atribuible en la población total fue de 0,006, lo que indica que el 0,6% de los 3320 eventos cardiovasculares (es decir, 19 eventos) se debieron a la HF.

Table 3
Incidence rates per 1000 person-years for cardiovascular events in FH and non-FH groups.

Age, y	Sex	FH phenotype				Non-FH phenotype			
		Person-years	Events	IR	95% CI	Person-years	Events	IR	95% CI
	All	4494,549	23	5.11731	3.4 - 7.7	3,803,328	3297	0.8668725	0.84 - 0.9
	Women	675,6222	1	1.480117	0.2 - 10.5	1,117,908	317	0.2835654	0.25 - 0.32
	Men	3818,927	22	5.760781	3.8 - 8.8	2,683,774	2980	1.110377	1.07 - 1.15
<18	Women	9,921971	0			3969,15	0	0	
	Men	36,19165	0			22,846,76	2	0.0875398	0.021 - 0.350
18-29	Women	245,4127	0			373,302,7	40	0.1071517	0.078 - 0.146
	Men	878,3354	2	2.277035	0.56 - 9.10	796,155,6	123	0.1544924	0.129 - 0.184
30-39	Women	208,9336	0			399,664,3	77	0.1926617	0.154 - 0.240
	Men	1834,242	5	2.725921	1.13 - 6.54	875,953,8	441	0.5034512	0.458 - 0.552
40-49	Women	62,48049	0			243,424,6	112	0.4601013	0.382 - 0.553
	Men	470,8528	7	14.86664	7.08-31.18	619,210,6	1113	1.79745	1.694 - 1.906
50-59	Women	130,2259	1	7.678966	1.08-54.51	86,827,45	75	0.8637822	0.688 - 1.083
	Men	532,9966	7	13.13329	6.26-27.54	315,047,1	1096	3.478845	3.278 - 3.691
≥60	Women	18,6475	0			10,719,8	13	1.21271	0.704 - 2.088
	Men	66,30801	1	15.08113	2.12-107.06	54,559,96	205	3.757334	3.276 - 4.308

IR = incidence ratio; FH = familial hypercholesterolaemia.

Observamos 23 eventos CV en el grupo FH. La probabilidad binomial esperada de observar 23 eventos CV (o más), si no hubiera diferencias entre los grupos FH y no FH, fue $p < 0,001$. Esto indicó que las personas con HF tenían un mayor riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares. De hecho, observamos que la razón de tasas de incidencias ajustada por LLD y variación de las tasas en el tiempo) fue 5,1 veces mayor en el grupo FH que en el grupo no FH. En otras palabras, solo esperaríamos 4 eventos cardiovasculares en el grupo de HF, si la HF no tuviera ningún efecto sobre los eventos cardiovasculares.

DISCUSIÓN

Los resultados del presente estudio mostraron, por primera vez en una amplia muestra de trabajadores activos, sin antecedente de enfermedad cardiovascular y mayoritariamente jóvenes, que la prevalencia de fenotipo HF (HF-F) fue del 0,12%: con una incidencia acumulada de eventos cardiovasculares a 10 años del 3,25% en los sujetos con HF-F frente a 0,57% en no HF; y un cociente de riesgo (HR) ajustado de 4,7 (IC 99%: 2,62-8,58). Es decir, los trabajadores con fenotipo HF-F tenían un riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular en el seguimiento de 8,5 años, cinco veces superior respecto al resto de la muestra no-HF-F. Además, sólo una pequeña proporción de pacientes recibían tratamiento hipolipemiante, lo que refuerza la importancia y necesidad de detectar y tratar precozmente a estos sujetos de alto riesgo vascular. En este sentido, los reconocimientos médicos de salud laboral (RSL), y los registros electrónicos en grandes bases de datos, suponen una oportunidad óptima para identificar precozmente a los

sujetos con HF; adelantando, a veces en décadas, su diagnóstico y, de modo sinérgico con los Servicios de Salud, el tratamiento temprano.

En la práctica se utilizan comúnmente tres métodos para la detección temprana de la HF: el cribado poblacional, el cribado familiar en cascada a partir de un caso índice y, como en nuestro estudio, el cribado oportunista, cuando los sujetos interactúan con el sistema sanitario (Arrobas Velilla et al., 2021).

Este estudio fue el primero en describir la HF en una cohorte muy amplia, en prevención cardiovascular primaria, en trabajadores muy jóvenes, activos y con una mediana de seguimiento de 8,5 años. Además, este estudio enfatizó la oportunidad brindada por una base de datos de registros de salud electrónicos para el cribado de grandes poblaciones; y el uso de reconocimientos médicos de salud laboral periódicos (RSL) para identificar de manera oportunista a las personas con HF.

Para identificar a los trabajadores con HF, utilizamos los niveles umbral de colesterol LDL descritos por (Civeira, Ros, et al., 2008) en una cohorte española de 459 pacientes con diagnóstico de HF, en base a un análisis genético; y validado en una segunda cohorte de 440 individuos con HF reclutados de otras seis unidades de lípidos. Los umbrales de colesterol LDL fueron específicos para la edad y mostraron un buen poder predictivo para un diagnóstico genético positivo de HF en sujetos sin antecedentes personales o familiares de xantomas tendinosos. A diferencia de nuestra cohorte, su cohorte tenía una prevalencia de ECV del 16,4 %. (ninguna en nuestro estudio). Además, no informaron de datos de presión arterial o prevalencia de hipertensión. En nuestro estudio, el grupo HF era de mayor edad y tenía más factores de riesgo cardiovascular que el grupo sin HF, en particular hipertensión; lo que puede haber influido en la incidencia de eventos cardiovasculares durante el seguimiento. De hecho, un estudio previo sobre una cohorte de 14.283 pacientes con HFHe definida molecularmente identificó el sexo masculino, la edad avanzada, el aumento del IMC, el tabaquismo, la hipertensión, la diabetes, el C-LDL elevado y el C-HDL bajo como factores de riesgo independientes de ECV (Besseling et al., 2014). En concreto, se encontró hipertensión en el 11% de los pacientes de esa cohorte (con una edad media similar a la nuestra). Esa proporción fue claramente inferior a la encontrada en nuestros trabajadores con HF (32%). De acuerdo con ese hallazgo, en nuestra cohorte, los niveles de presión arterial fueron más elevados en el grupo FH en

comparación con el grupo sin FH. Otro factor potencialmente influyente fue que nuestros trabajadores con HF tenían un IMC medio más elevado que el observado previamente en una población holandesa con HF (27,3 % frente a 23,7 %). Por otro lado, no podemos descartar la posibilidad de que un porcentaje de nuestros trabajadores con HF hayan tenido hiperlipidemia mixta o hiperlipidemia familiar combinada, ambas conocidas por estar asociadas a una mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular (ver más abajo). Curiosamente, los datos agrupados de 6 grandes cohortes de población de EE. UU. con fenotipo FH (n = 68.565, colesterol LDL >190 mg/dL) mostraron más hipertensión, tabaquismo y niveles elevados de triglicéridos cuando se comparaban con aquellos con LDL colesterol <130 mg/dL, como controles (Perak et al., 2016); el uso de umbrales de colesterol LDL basados en la edad más estrictos en este trabajo reduce la prevalencia a un nivel tan bajo como 0,2 a 0,4 %, más cercano a lo observado en nuestro estudio, sin afectar materialmente las estimaciones de riesgo de enfermedad coronaria (HR hasta 8,0, IC del 95 % 1,0 a 61,6) (Perak et al., 2016).

La diabetes tipo 2 empeora el pronóstico en pacientes con HF (Climent et al., 2020.). En una cohorte holandesa, se sugirió que la FH podría tener un efecto protector contra la diabetes tipo 2 (Besseling et al., 2015). Un hallazgo similar se informó en pacientes con HF incluidos en el Registro Español de Dislipidemia (Climent et al., 2017). Sin embargo, en nuestro estudio, la diabetes mellitus no fue significativamente más frecuente en el grupo FH respecto al grupo no FH. en concordancia con una cohorte española descrita en el estudio SAFEHEART (Pérez De Isla et al., 2017) y en otra cohorte holandesa (Besseling et al., 2014). Sin embargo, en un estudio realizado en centros de atención primaria, la diabetes fue significativamente mayor en el grupo FH que en el grupo no FH (Zamora et al., 2017) Sin embargo, esa cohorte de estudio tenía una edad promedio de $61,5 \pm 15,6$ años; y en nuestra cohorte, la edad promedio fue de 36 ± 10 años. Es de destacar que nuestro grupo con FH también tenía un nivel medio más alto de triglicéridos séricos, y más individuos con triglicéridos superiores a 200 mg/dL que el grupo sin FH, lo que sugiere que algunos de los sujetos con FH podrían haber tenido hiperlipidemia mixta, o quizás, hiperlipidemia familiar combinada (Civeira, Jarauta, et al., 2008). No obstante, aunque el hallazgo distintivo de la HF es una disminución en el catabolismo de las partículas de LDL, también se ha documentado un aumento en la producción de VLDL en estos pacientes (Sniderman et al., 2022).

La alta prevalencia de fumadores en nuestra cohorte (casi la mitad de todos los trabajadores fumaban al menos un cigarrillo en el mes anterior al examen médico) sugirió que una proporción significativa de trabajadores con HF probablemente desconocían su estado de alto riesgo y, por tanto, no seguían (o no cumplían) las recomendaciones preventivas habituales para sujetos con HF. Es necesario tener en cuenta que en 2003, cerca del inicio de nuestro estudio prospectivo (2004), España se encontraba entre los países europeos con mayores prevalencias de tabaquismo. La prevalencia fue del 42% para la población general entre 25 y 44 años, que incluye la edad promedio de nuestra cohorte (Banegas et al., 2006).

Nuestro estudio mostró una prevalencia de HF del 0,12%, muy inferior a la prevalencia del 0,58% encontrada por Zamora et al. en centros de atención primaria de Cataluña (Zamora et al., 2017), en base a los mismos umbrales que nosotros utilizamos. Algún sesgo de selección podría haber influido en esta discrepancia. De hecho, el 17,5% de la población con HF del estudio de Zamora et al. tenía ECV previa, lo que fue un criterio formal de exclusión en nuestro estudio. Además, aunque ambos estudios utilizaron niveles de LDL-C ajustados por edad para diagnosticar HF, Zamora et al. mostraron que la prevalencia era dependiente de la edad. Informaron una mayor prevalencia de HF en sujetos mayores de 55 años, y la edad promedio de su cohorte de HF fue de $61,5 \pm 15,6$ años, lo que contrasta claramente con la edad promedio de 36 ± 10 años en la nuestra con FH. Esta diferencia no era de extrañar, ya que nuestra población eran trabajadores activos, y una proporción muy baja de individuos tenía más de 55 años; poco menos del 4% tenía más de 60 años.

Durante el seguimiento, la incidencia de ECV fue de 5,11 por 1000 persona-años en el grupo FH, en comparación con 0,86 por 1000 en el grupo sin FH, lo que representó un aumento de 6 veces. En ambos grupos, la incidencia aumentó con la edad. Como era de esperar, la razón de riesgo de un evento cardiovascular fue mayor en edades jóvenes (11,7 en el grupo de edad de 18 a 29 años frente a 4,02 en el grupo de edad > 60 años). No obstante, llama la atención que la tasa de incidencia de ECV en nuestro grupo de HF fuera inferior a las reportadas previamente en centros de atención primaria (p. ej., 62 años, IR: 14,9 por 1000 persona-años en un grupo de prevención primaria) (Masana et al., 2019), pero similar a lo informado en la cohorte SAFEHEART (45 años, IR: 5,6 por persona-años) (Pérez De Isla et al., 2017). En nuestra cohorte, solo el 7,8% de los pacientes con HF tomaban hipolipemiantes al inicio del estudio. Por el contrario, el 86% de los sujetos

con HF tomaba hipolipemiantes en el estudio de Zamora et al. estudio y en casi un 100 % en la cohorte SAFEHEART. No hace falta decir que los fármacos hipolipemiantes redujeron notablemente el HR de ECV en la cohorte de FH en el estudio de atención primaria (Masana et al., 2019).

En nuestra cohorte, las mujeres tenían un riesgo de ECV notablemente menor que los hombres (Tabla 3 y Fig. 2B). Esto fue cierto para nuestra población general y también entre sujetos con HF, como se informó previamente, en otros registros españoles (Civeira, Ros, et al., 2008) (Pérez De Isla et al., 2017) (Alonso et al., 2002)(Perez-Calahorra et al., 2019).

Entre los participantes de nuestro estudio, 279.742 (44,7%) abandonaron el estudio prematuramente. Las deserciones tempranas fueron intrínsecas a la población objetivo, muy dinámica, debido a las transferencias a otro trabajo, país o mutua laboral, pérdida de un trabajo, incapacidad permanente, Jubilación; o la muerte. Estos abandonos afectaron nuestro conteo de eventos cardiovasculares observados y el tiempo de análisis; censuramos los abandonos para estimar la supervivencia. Por lo tanto, fueron responsables de una reducción de la tasa de verdaderos positivos y un aumento de la tasa de falsos negativos, lo que afectó principalmente a las estimaciones posteriores al diagnóstico del modelo. Por lo tanto, los trabajadores que completaron el seguimiento podrían haber tenido una probabilidad similar o algo menor de observar un evento, en comparación con los trabajadores que no completaron el seguimiento. Al comparar los valores imputados (ausentes) con los valores observados, descubrimos que el modelo de imputación no pudo imputar valores altos, precisamente aquellos que podrían haber tenido la mayor influencia en el riesgo cardiovascular. Sin embargo, un análisis de sensibilidad reveló que las diferencias eran insignificantes entre un modelo de riesgo derivado de una muestra con valores faltantes y un modelo de riesgo derivado de una muestra imputada.

La prevalencia de hipercolesterolemia familiar (HF) en un estudio más reciente en población general japonesa, que incluyó a más de 4 millones de individuos sin antecedente de ECV (prevención primaria), se sitúa en torno al 0,29% (aproximadamente 1 de cada 344 personas), utilizando criterios fenotípicos y registros de salud general (Tada et al., 2024). La población general japonesa era mayor (mediana 44 años) y más

equilibrada en la distribución por género (57% hombres) respecto a la población laboral de nuestro estudio (36 años y 70% varones). Se definió el fenotipo HF (HF-F) como colesterol LDL ≥ 250 mg/dl o colesterol LDL ≥ 175 mg/dl. si recibían tratamiento hipolipemiente; asumiendo que dicho tratamiento reducía el colesterol LDL en un 30 %; con un cociente de riesgo (HR) ajustado de 1,38 (4,7 en nuestro estudio) para eventos cardiovasculares mayores, incluyendo insuficiencia cardíaca y fibrilación auricular, además de enfermedad coronaria y accidente cerebrovascular (Tada et al., 2023) Todo ello, junto a un menor seguimiento (3,5 vs 8,5 años), puede contribuir a explicar las diferencias observadas en la prevalencia e incidencia entre ambas poblaciones.

Datos globales del registro Familial Hypercholesterolemia Studies Collaboration (HFSC) de la European Atherosclerosis Society muestran que la prevalencia de enfermedad coronaria en adultos con HF heterocigota es del 17,4%, incrementándose con la edad y con concentraciones más elevadas de LDL no tratadas; y que la mayoría de los pacientes no alcanzan los objetivos de LDL recomendados por guías, especialmente con monoterapia (Vallejo-Vaz et al., 2021b) . El riesgo es mayor en hombres y en los casos índice; y la incidencia de infarto agudo de miocardio en HF con mutación genética puede duplicar la de la población general (Hovland et al., 2022) (Tada et al., 2023).

Este estudio tiene algunas limitaciones. Las pruebas genéticas, que validan el diagnóstico de trastornos monogénicos (Hegele et al., 2020), no estaban disponibles en nuestra cohorte. No obstante, Sniderman et al. (Sniderman et al., 2022) plantean un debate sobre la visión convencional de la HF, que postula una fuerte relación entre la presencia de variantes patogénicas de HF, las características clínicas y la presencia de hipercolesterolemia grave. Se basan en estudios poblacionales recientes a gran escala que demuestran que una minoría de pacientes con variantes patogénicas para la HF presentan el síndrome clínico de HF, mientras que dichas variantes patogénicas no pueden identificarse en la gran mayoría de los pacientes con niveles de c-LDL compatibles con un diagnóstico clínico de HF (Plana et al., 2017). Si bien aceptan que los individuos con variantes de HF probablemente tienen un riesgo cardiovascular más alto que aquellos que no las tienen, cuestionan si la diferencia en el riesgo es lo suficientemente grande como para justificar restringir el acceso al cribado familiar en cascada o a las terapias más nuevas y costosas, basándose únicamente en la presencia o ausencia de una variante patogénica (Sniderman et al., 2022). Argumentan que el riesgo cardiovascular ya es

extremadamente alto en todos los pacientes con hipercolesterolemia grave ($\text{pej} \geq 190$ mg/dl.); y proponen que las decisiones de tratamiento deben basarse en los niveles de LDL-C y los factores de riesgo asociados, independientemente del estado genético (Sniderman et al., 2022) Esta “nueva visión” de la HF reforzaría la importancia de la detección de sujetos de alto riesgo lipídico basados en el fenotipo HF (Sánchez-Ramos et al., 2021) y (Tada et al., 2024).

Por otra parte, debido a que la base de datos ICARIA no incluía información sobre antecedentes familiares de ECV prematura, la presencia de xantomas o pruebas genéticas, no realizamos el diagnóstico en función de la puntuación completa de la escala MEDPED-Red de Clínicas de Lípidos Holandesa (DLCN). Además, no pudimos excluir efectos potenciales debido al hipotiroidismo o al síndrome nefrótico. También carecíamos de información sobre los niveles de Lp(a), un marcador de mayor riesgo de ECV en sujetos con HF. Debido a que no registramos específicamente el fármaco y la dosis de estatinas al inicio del estudio, no pudimos calcular los niveles de colesterol LDL previos al tratamiento en aquellos que estaban recibiendo medicación hipolipemiente. Finalmente, los criterios de FH utilizados para identificar a los pacientes en nuestro estudio tuvieron mayor especificidad que sensibilidad; por lo tanto, la prevalencia real de HF puede estar infraestimada.

En conclusión, nuestro estudio mostró que los controles de salud regulares en una población trabajadora activa y en su mayoría joven, podrían contribuir a la detección temprana de HF. Nuestros hallazgos confirmaron la alta incidencia de ECV en este grupo, cuando no se trata. Este enfoque puede brindar la oportunidad de un tratamiento temprano.

CONCLUSIONES

- El presente estudio demostró, por primera vez en una amplia muestra laboral, mayoritariamente joven y en prevención primaria cardiovascular, que la prevalencia de trabajadores con fenotipo HF (HF-F) fue del 0,12%.
- Del mismo modo, nuestro estudio confirmó una alta incidencia acumulada de eventos cardiovasculares en el seguimiento de 10 años (mediana 8,5 años): 3,25% en los sujetos con HF-F frente al 0,57% en no HF; especialmente en los no tratados; multiplicado por cinco el riesgo de sufrir un evento cardiovascular en el seguimiento respecto a la población no HF-F, confirmando el alto riesgo cardiovascular de estos sujetos si no son identificados y tratados precozmente.
- Si bien la definición de la HF en base al fenotipo HF puede suponer una limitación, que podría infraestimar su prevalencia, es preciso tener en cuenta, a la hora de plantear el cribado y la intensidad de tratamiento, los resultados de estudios poblacionales a gran escala, que muestran la variabilidad en la expresión fenotípica de portadores de variantes patogénicas de HF y, por otra parte, el muy alto riesgo asociado a la hipercolesterolemia grave, independientemente de la presencia o ausencia de variantes patogénicas.
- Los reconocimientos médicos periódicos de salud laboral, y sus registros electrónicos en grandes bases de datos, suponen una oportunidad óptima para la identificación precoz y, de modo sinérgico con los Servicios de Salud, el tratamiento temprano de estos sujetos con alto riesgo cardiovascular.

BIBLIOGRAFIA

- Abifadel, M., and C. Boileau, 2023, Genetic and molecular architecture of familial hypercholesterolemia: *Journal of internal medicine*, v. 293, no. 2, p. 144–165, doi:10.1111/JOIM.13577.
- Aguilar-Palacio, I., S. Malo, C. Feja, M. J. Lallana, M. León-Latre, J. A. Casasnovas, M. Rabanaque, and E. Guallar, 2018, Risk factors control for primary prevention of cardiovascular disease in men: Evidence from the Aragon Workers Health Study (AWHS): *PloS one*, v. 13, no. 2, doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0193541.
- Alonso, R. et al., 2002, Hipercolesterolemia familiar heterocigota en España. Estudio descriptivo de 819 casos no relacionados: *Medicina Clínica*, v. 118, no. 13, p. 487–492, doi:10.1016/S0025-7753(02)72428-7.
- Arrobas Velilla, T. et al., 2021, Implantación de un programa de cribado bioquímico y genético de hipercolesterolemia familiar. Colaboración entre el laboratorio clínico y las unidades de lípidos: diseño del Proyecto ARIAN: *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*, v. 33, no. 6, p. 289–295, doi:10.1016/J.ARTERI.2021.03.004.
- Ascaso, J. F., P. Mata, C. Arbona, F. Civeira, P. Valdivielso, and L. Masana, 2015, Hipercolesterolemia familiar homocigota: Adaptación a España del documento de posición del grupo de consenso sobre hipercolesterolemia familiar de la Sociedad Europea de Arteriosclerosis. Documento de Consenso de la Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA) y la Fundación Hipercolesterolemia Famil: *Clinica e Investigacion en Arteriosclerosis*, v. 27, no. 2, p. 80–96, doi:10.1016/j.arteri.2015.01.002.
- Banegas, J. R., F. Villar, A. Graciani, and F. Rodríguez-Artalejo, 2006, Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares en España: *Revista Española de Cardiología*, v. 6, no. 7, p. 3G-12G, doi:10.1016/S1131-3587(06)75324-9.
- Beheshti, S. O., C. M. Madsen, A. Varbo, and B. G. Nordestgaard, 2020, Worldwide Prevalence of Familial Hypercholesterolemia: Meta-Analyses of 11 Million Subjects: *Journal of the American College of Cardiology*, v. 75, no. 20, p. 2553–2566, doi:10.1016/J.JACC.2020.03.057.
- Besseling, J., J. J. P. Kastelein, J. C. Defesche, B. A. Hutten, and G. K. Hovingh, 2015, Association Between Familial Hypercholesterolemia and Prevalence of Type 2 Diabetes Mellitus: *JAMA*, v. 313, no. 10, p. 1029–1036, doi:10.1001/JAMA.2015.1206.
- Besseling, J., I. Kindt, M. Hof, J. J. P. Kastelein, B. A. Hutten, and G. K. Hovingh, 2014. Severe heterozygous familial hypercholesterolemia and risk for cardiovascular disease: A study of a cohort of 14,000 mutation carriers: *Atherosclerosis*, v. 233, no. 1, p. 219–223, doi:10.1016/j.atherosclerosis.2013.12.020.
- Brotons, C., I. Moral, D. Fernández, M. Puig, E. Calvo Bonacho, P. Martínez Muñoz, C. Catalina Romero, and L. J. Quevedo Aguado, 2019, Estimation of Lifetime Risk of Cardiovascular Disease (IBERLIFERISK): A New Tool for Cardiovascular Disease Prevention in Primary Care: *Revista Española de Cardiología (English Edition)*, v. 72, no. 7, p. 562–568, doi:10.1016/j.rec.2018.05.028.
- Bruckert, E. et al., 2017, Long-term outcome in 53 patients with homozygous familial hypercholesterolaemia in a single centre in France: *Atherosclerosis*, v. 257, p. 130–137, doi:10.1016/J.ATHEROSCLEROSIS.2017.01.015.
- Cabrera, M., M. A. Sánchez-Chaparro, P. Valdivielso, L. Quevedo-Aguado, C. Catalina-Romero, C. Fernández-Labandera, M. Ruiz-Moraga, P. González-Santos, and E. Calvo-Bonacho, 2014, Prevalence of atherogenic dyslipidemia: Association

- with risk factors and cardiovascular risk in Spanish working population. "ICARIA" study: *Atherosclerosis*, v. 235, no. 2, p. 562–569, doi:10.1016/J.AATHEROSCLEROSIS.2014.05.960.
- Cabrera Sierra, M., E. Calvo Bonacho, A. Garcia Garcia, M. Ruiz Moraga, J. C. Sainz Gutierrez, A. Chama Barrientos, and M. A. Sánchez-Chaparro, 2010, Effectiveness of a preventive intervention strategy based on structured telephone interviews in a working population with a moderate to high cardiovascular risk: *Atencion Primaria*, v. 42, no. 10, p. 498–505, doi:10.1016/j.aprim.2010.05.003.
- Calvo-Bonacho, E., C. Catalina-Romero, M. Cabrera, C. Fernández-Labandera, M. Á. Sánchez Chaparro, C. Brotons, and L. M. Ruilope, 2017, Asociación entre la mejora en el perfil de riesgo cardiovascular y los cambios en la incapacidad temporal: resultados del estudio ICARIA: *Revista Española de Cardiología*, v. 70, no. 11, p. 941–951, doi:10.1016/J.RECESP.2017.02.004.
- Calvo-Bonacho, E., L. M. Ruilope, M. A. Sánchez-Chaparro, C. Cerezo, C. Catalina-Romero, P. Martínez-Muñoz, J. R. Banegas, B. Waeber, A. Gonzalez-Quintela, and A. Zanchetti, 2014, Influence of high cardiovascular risk in asymptomatic people on the duration and cost of sick leave: results of the ICARIA study: *European heart journal*, v. 35, no. 5, p. 299–306, doi:10.1093/EURHEARTJ/EHT156.
- Casasnovas, J. A. et al., 2012, Aragon workers' health study - design and cohort description: *BMC Cardiovascular Disorders*, v. 12, doi:10.1186/1471-2261-12-45.
- Catalina-Romero, C., L. M. Ruilope, M. A. Sánchez-Chaparro, P. Valdivielso, M. Cabrera-Sierra, C. Fernández-Labandera, M. Ruiz-Moraga, A. Gonzalez-Quintela, and E. Calvo-Bonacho, 2015, Factors influencing return-to-work after cerebrovascular disease: The importance of previous cardiovascular risk: *European Journal of Preventive Cardiology*, v. 22, no. 9, p. 1220–1227, doi:10.1177/2047487314544961.
- Catapano, A. L. et al., 2016, 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: *European heart journal*, v. 37, no. 39, p. 2999–3058, doi:10.1093/EURHEARTJ/EHW272.
- Catapano, F. et al., 2023, Effectiveness of clinical scores in predicting coronary artery disease in familial hypercholesterolemia: a coronary computed tomography angiography study: *Radiologia Medica*, v. 128, no. 4, p. 445–455, doi:10.1007/s11547-023-01610-z.
- Cenarro, A. et al., 2016, The p.Leu167del Mutation in APOE Gene Causes Autosomal Dominant Hypercholesterolemia by Down-regulation of LDL Receptor Expression in Hepatocytes: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, v. 101, no. 5, p. 2113–2121, doi:10.1210/JC.2015-3874.
- Civeira, F., E. Ros, et al., 2008, Comparison of genetic versus clinical diagnosis in familial hypercholesterolemia: *The American journal of cardiology*, v. 102, no. 9, doi:10.1016/J.AMJCARD.2008.06.056.
- Civeira, F. et al., 2004, Guidelines for the diagnosis and management of heterozygous familial hypercholesterolemia: *Atherosclerosis*, v. 173, no. 1, p. 55–68, doi:10.1016/J.AATHEROSCLEROSIS.2003.11.010.
- Civeira, F., E. Jarauta, A. Cenarro, A. L. García-Otín, D. Tejedor, D. Zambón, M. Mallen, E. Ros, and M. Pocoví, 2008, Frequency of low-density lipoprotein receptor gene mutations in patients with a clinical diagnosis of familial combined hyperlipidemia in a clinical setting: *Journal of the American College of Cardiology*, v. 52, no. 19, p. 1546–1553, doi:10.1016/J.JACC.2008.06.050.

- Climent, E. et al., 2017, Effect of LDL cholesterol, statins and presence of mutations on the prevalence of type 2 diabetes in heterozygous familial hypercholesterolemia: *Scientific Reports* 2017 7:1, v. 7, no. 1, p. 1–8, doi:10.1038/s41598-017-06101-6.
- Climent, E., S. Pérez-Calahorra, D. Benaiges, X. Pintó, M. Suárez-Tembra, N. Plana, R. M. Sánchez-Hernández, P. Valdivielso, J. F. Ascaso, and J. Pedro-Botet, 2020, Clinical and genetic differences between heterozygous familial hypercholesterolemia patients with and without type 2 diabetes: *Revista Española de Cardiología (English Edition)*, v. 73, no. 9, p. 718–724, doi:10.1016/J.REC.2019.09.001.
- Daniels, S. R., S. S. Gidding, and S. D. De Ferranti, 2011, Pediatric aspects of Familial Hypercholesterolemias: Recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia: *Journal of Clinical Lipidology*, v. 5, no. 3, p. S30–S37, doi:10.1016/J.JACL.2011.03.453.
- F Civeira, and A Cenarro, 2016, Hipercolesterolemias, in M.-N. C. J. Pedro-Botet, ed., *Lipidología Clínica*. Permanyer.: p. 58–99.
- Fernández-Labandera, C., E. Calvo-Bonacho, P. Valdivielso, L. Quevedo-Aguado, P. Martínez-Munoz, C. Catalina-Romero, L. M. Ruilope, and M. A. Sánchez-Chaparro, 2021, Prediction of fatal and non-fatal cardiovascular events in young and middle-Aged healthy workers: The IberScore model: *European Journal of Preventive Cardiology*, v. 28, no. 2, p. 177–186, doi:10.1177/2047487319894880.
- Fernández-Labandera Ramos, C., I. Moral, C. Brotons, L. Quevedo Aguado, I. Coca Prieto, P. Valdivielso, and M. Á. Sánchez Chaparro, 2024, Validation of the IberScore model in a primary care population: *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*, v. 36, no. 3, p. 101–107, doi:10.1016/J.ARTERI.2023.12.003.
- Fleming, J. K., R. M. Sullivan, D. Alfego, N. T. Leach, T. J. Richman, and J. Rafalko, 2025, A strategy to increase identification of patients with Familial Hypercholesterolemia: Application of the Simon Broome lipid criteria in a large-scale retrospective analysis: *American Journal of Preventive Cardiology*, v. 21, doi:10.1016/j.ajpc.2025.100930.
- Garcés, C., F. Rodríguez Artalejo, A. Serrano, J. González Bonillo, F. Almagro, J. A. Garrido, M. Zúñiga, and M. De Oya, 2000, Manifestaciones clínicas de la hipercolesterolemia familiar heterocigota en España. Estudio de 301 casos de la zona centro y norte: *Medicina Clínica*, v. 114, no. 2, p. 50–51, doi:10.1016/S0025-7753(00)71186-9.
- Goday-Arnó, A. et al., 2013, Alta prevalencia de obesidad en una población laboral en España: *Endocrinología y Nutrición*, v. 60, no. 4, p. 173–178, doi:10.1016/J.ENDONU.2012.10.007.
- Hegele, R. A. et al., 2020, Rare dyslipidaemias, from phenotype to genotype to management: a European Atherosclerosis Society task force consensus statement: *The lancet. Diabetes & endocrinology*, v. 8, no. 1, p. 50–67, doi:10.1016/S2213-8587(19)30264-5.
- Hovland, A., L. J. Mundal, M. B. Veierød, K. B. Holven, M. P. Bogsrud, G. S. Tell, T. P. Leren, and K. Retterstøl, 2022, The risk of various types of cardiovascular diseases in mutation positive familial hypercholesterolemia; a review: *Frontiers in Genetics*, v. 13, p. 1072108, doi:10.3389/FGENE.2022.1072108/FULL.
- Hu, P., K. I. Dharmayat, C. A. T. Stevens, M. T. A. Sharabiani, R. S. Jones, G. F. Watts, J. Genest, K. K. Ray, and A. J. Vallejo-Vaz, 2020, Prevalence of Familial Hypercholesterolemia among the General Population and Patients with Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis:

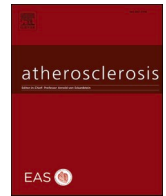
- Circulation, v. 141, no. 22, p. 1742–1759, doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044795.
- Huang, C. C., and M. J. Charng, 2020, Genetic Diagnosis of Familial Hypercholesterolemia in Asia: *Frontiers in genetics*, v. 11, doi:10.3389/FGENE.2020.00833.
- INE. Instituto Nacional de Estadística, n.d.: <<https://www.ine.es/>> (accessed August 20, 2025).
- Jackson, C. L., J. Z. Keeton, S. J. Eason, Z. A. Ahmad, C. R. Ayers, M. O. Gore, D. K. McGuire, M. H. Sayers, and A. Khera, 2019, Identifying Familial Hypercholesterolemia Using a Blood Donor Screening Program With More Than 1 Million Volunteer Donors: *JAMA cardiology*, v. 4, no. 7, p. 685–689, doi:10.1001/JAMACARDIO.2019.1518.
- Laclaustra, M. et al., 2016, Femoral and Carotid Subclinical Atherosclerosis Association With Risk Factors and Coronary Calcium: The AWHs Study: *Journal of the American College of Cardiology*, v. 67, no. 11, p. 1263–1274, doi:10.1016/J.JACC.2015.12.056.
- Lee, S., L. E. Akioyamen, S. Aljenedil, J. B. Rivière, I. Ruel, and J. Genest, 2019, Genetic testing for familial hypercholesterolemia: Impact on diagnosis, treatment and cardiovascular risk: *European journal of preventive cardiology*, v. 26, no. 12, p. 1262–1270, doi:10.1177/2047487319829746.
- Marco-Benedí, V., A. M. Bea, A. Cenarro, E. Jarauta, M. Laclaustra, and F. Civeira, 2022, Current causes of death in familial hypercholesterolemia: Lipids in health and disease, v. 21, no. 1, doi:10.1186/S12944-022-01671-5.
- Marduel, M. et al., 2013, Description of a large family with autosomal dominant hypercholesterolemia associated with the APOE p.Leu167del mutation: *Human mutation*, v. 34, no. 1, p. 83–87, doi:10.1002/HUMU.22215.
- Marmontel, O. et al., 2023, Additive Effect of APOE Rare Variants on the Phenotype of Familial Hypercholesterolemia: Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology, v. 43, no. 7, p. E270–E278, doi:10.1161/ATVBAHA.123.319146.
- Marquina, C. et al., 2022, Population genomic screening of young adults for familial hypercholesterolaemia: a cost-effectiveness analysis: *European heart journal*, v. 43, no. 34, p. 3243–3254, doi:10.1093/EURHEARTJ/EHAB770.
- Masana, L. et al., 2019, 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: *Journal of Clinical Medicine* 2019, Vol. 8, Page 1080, v. 8, no. 7, p. 1080, doi:10.3390/JCM8071080.
- Massey, H., B. Jennings, and Z. Miedzybrodzka, 2023, Understanding how educational interventions improve treatment adherence in patients with familial hypercholesterolaemia: a systematic review: *Journal of community genetics*, v. 14, no. 1, doi:10.1007/S12687-022-00620-0.
- Mata, P. et al., 2015, [Diagnosis and treatment of familial hypercholesterolemia in Spain: consensus document]: *Atencion primaria*, v. 47, no. 1, p. 56–65, doi:10.1016/J.APRIM.2013.12.015.
- McKay, A. J., L. H. Gunn, and K. K. Ray, 2022, Assessing the external validity of the SAFEHEART risk prediction model in patients with familial hypercholesterolaemia in an English routine care cohort: *Atherosclerosis*, v. 358, p. 68–74, doi:10.1016/j.atherosclerosis.2022.07.011.

- Meriño-Ibarra, E. et al., 2007, Hyperlipoproteinaemia(a) is a common cause of autosomal dominant hypercholesterolaemia: *Journal of inherited metabolic disease*, v. 30, no. 6, p. 970–977, doi:10.1007/S10545-007-0585-Z.
- Montero-Salazar, H., C. Donat-Vargas, B. Moreno-Franco, H. Sandoval-Insausti, F. Civeira, M. Laclaustra, and P. Guallar-Castillón, 2020, High consumption of ultra-processed food may double the risk of subclinical coronary atherosclerosis: the Aragon Workers' Health Study (AWHS): *BMC medicine*, v. 18, no. 1, doi:10.1186/S12916-020-01678-8.
- Muñoz-Cabrejas, A., M. Laclaustra, P. Guallar-Castillón, J. A. Casasnovas, E. Jarauta, H. Sandoval-Insausti, C. Donat-Vargas, and B. Moreno-Franco, 2021, High-quality intake of carbohydrates is associated with lower prevalence of subclinical atherosclerosis in femoral arteries: The AWHS study: *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*, v. 40, no. 6, p. 3883–3889, doi:10.1016/J.CLNU.2021.04.049.
- Muñoz-Cabrejas, A., M. Laclaustra, P. Guallar-Castillón, J. A. Casasnovas, V. Marco-Benedí, N. Calvo-Galiano, and B. Moreno-Franco, 2024, Low-Quality Carbohydrate Intake Is Associated With a Higher Prevalence of Metabolic Syndrome: The AWHS Study: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, v. 109, no. 9, p. e1768–e1775, doi:10.1210/CLINEM/DGAD706.
- Nordestgaard, B. G. et al., 2013, Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: Guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: *European Heart Journal*, v. 34, no. 45, doi:10.1093/eurheartj/eh273.
- Oosterveer, D. M., J. Versmissen, M. Yazdanpanah, T. H. Hamza, and E. J. G. Sijbrands, 2009, Differences in characteristics and risk of cardiovascular disease in familial hypercholesterolemia patients with and without tendon xanthomas: a systematic review and meta-analysis: *Atherosclerosis*, v. 207, no. 2, p. 311–317, doi:10.1016/J.ATHEROSCLEROSIS.2009.04.009.
- Paquette, M., D. Brisson, R. Dufour, É. Khoury, D. Gaudet, and A. Baass, 2017, Cardiovascular disease in familial hypercholesterolemia: Validation and refinement of the Montreal-FH-SCORE: *Journal of Clinical Lipidology*, v. 11, no. 5, p. 1161-1167.e3, doi:10.1016/J.JACL.2017.07.008.
- Perak, A. M., H. Ning, S. D. De Ferranti, H. C. Gooding, J. T. Wilkins, and D. M. Lloyd-Jones, 2016, Long-term risk of atherosclerotic cardiovascular disease in US adults with the familial hypercholesterolemia phenotype: *Circulation*, v. 134, no. 1, p. 9–19, doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022335/-/DC1.
- Pérez De Isla, L. et al., 2017, Predicting Cardiovascular Events in Familial Hypercholesterolemia: The SAFEHEART Registry (Spanish Familial Hypercholesterolemia Cohort Study): *Circulation*, v. 135, no. 22, p. 2133–2144, doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024541.
- Perez-Calahorra, S. et al., 2019, Effect of lipid-lowering treatment in cardiovascular disease prevalence in familial hypercholesterolemia: *Atherosclerosis*, v. 284, p. 245–252, doi:10.1016/j.atherosclerosis.2019.02.003.
- Plana, N., C. Rodríguez-Borjabad, D. Ibarretxe, and L. Masana, 2017, Hipercolesterolemia familiar en la infancia y la adolescencia: una realidad oculta: *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*, v. 29, no. 3, p. 129–140, doi:10.1016/J.ARTERI.2016.11.002.
- Rosenson RS, D. P., n.d., Familial hypercholesterolemia in adults: Overview.: *UpToDate*. Freeman MW, Botkin NF (Eds), Wolters Kluwer (consultado el 15 agosto 2025)

- Sánchez Chaparro, M. A. et al., 2011, High cardiovascular risk in Spanish workers: Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases, v. 21, no. 4, p. 231–236, doi:10.1016/J.NUMECD.2009.10.001.
- Sánchez-Chaparro, M. A. et al., 2014, Estimating the glomerular filtration rate in the Spanish working population: Chronic kidney disease prevalence and its association with risk factors: Journal of Hypertension, v. 32, no. 10, p. 1970–1978, doi:10.1097/HJH.0000000000000267.
- Sanchez-Chaparro, M. A. et al., 2008, Occupation-related differences in the prevalence of metabolic syndrome: Diabetes Care, v. 31, no. 9, p. 1884–1885, doi:10.2337/dc08-0431.
- Sánchez-Chaparro, Miguel A. et al., 2006, Prevalencia de factores de riesgo vascular en la población laboral española: Revista Española de Cardiología, v. 59, no. 5, p. 421–430, doi:10.1157/13087894.
- Sánchez-Hernández, R. M. et al., 2016, Homozygous Familial Hypercholesterolemia in Spain: Prevalence and Phenotype-Genotype Relationship: Circulation: Cardiovascular Genetics, v. 9, no. 6, p. 504–510, doi:10.1161/CIRCGENETICS.116.001545.
- Sánchez-Ramos, A., C. Fernández-Labandera, A. Vallejo-Vaz, E. C. Bonacho, L. Quevedo-Aguado, C. Catalina-Romero, P. Valdivielso, and M. Á. Sánchez-Chaparro, 2021, Prevalence of familial hypercholesterolemia phenotype and ten-year risk of cardiovascular events in a working population in primary prevention: The ICARIA study: Atherosclerosis, v. 338, p. 39–45, doi:10.1016/j.atherosclerosis.2021.11.007.
- Singh, S., and V. Bittner, 2015, Familial hypercholesterolemia--epidemiology, diagnosis, and screening: Current atherosclerosis reports, v. 17, no. 2, doi:10.1007/S11883-014-0482-5.
- Sjouke, B. et al., 2015, Homozygous autosomal dominant hypercholesterolaemia in the Netherlands: prevalence, genotype-phenotype relationship, and clinical outcome: European heart journal, v. 36, no. 9, p. 560–565, doi:10.1093/EURHEARTJ/EHU058.
- Sniderman, A. D., T. Glavinovic, and G. Thanassoulis, 2022, Key Questions About Familial Hypercholesterolemia: JACC Review Topic of the Week: Journal of the American College of Cardiology, v. 79, no. 10, p. 1023–1031, doi:10.1016/J.JACC.2022.01.010.
- Tada, H. et al., 2024, Familial hypercholesterolemia is related to cardiovascular disease, heart failure and atrial fibrillation. Results from a population-based study: European journal of clinical investigation, v. 54, no. 2, doi:10.1111/EJC.14119.
- Tada, H., A. Nohara, S. Usui, K. Sakata, M. aki Kawashiri, and M. Takamura, 2023, Impact of the severe familial hypercholesterolemia status on atherosclerotic risks: Scientific Reports, v. 13, no. 1, doi:10.1038/s41598-023-47147-z.
- Uzhova, I., R. Mateo-Gallego, B. Moreno-Franco, E. Molina-Montes, M. Leon-Latre, J. A. Casasnovas Lenguas, F. Civeira, and J. L. Peñalvo, 2018, The additive effect of adherence to multiple healthy lifestyles on subclinical atherosclerosis: Insights from the AWHs: Journal of clinical lipidology, v. 12, no. 3, p. 615–625, doi:10.1016/J.JACL.2018.03.081.
- Valdivielso, P. et al., 2009, Association of moderate and severe hypertriglyceridemia with obesity, diabetes mellitus and vascular disease in the Spanish working population: Results of the ICARIA study: Atherosclerosis, v. 207, no. 2, p. 573–578, doi:10.1016/J.ATHEROSCLEROSIS.2009.05.024.

- Vallejo-Vaz, A. J. et al., 2021, Global perspective of familial hypercholesterolaemia: a cross-sectional study from the EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC): *The Lancet*, v. 398, no. 10312, p. 1713–1725, doi:10.1016/S0140-6736(21)01122-3.
- Wilemon, K. A. et al., 2020, Reducing the Clinical and Public Health Burden of Familial Hypercholesterolemia: A Global Call to Action: *JAMA cardiology*, v. 5, no. 2, p. 217–229, doi:10.1001/JAMACARDIO.2019.5173.
- WHO, 1998. Familial hypercholesterolaemia (FH) : report of a second WHO consultation, Geneva, 4 September 1998.
- Zamora, A., L. Masana, M. Comas-Cufí, À. Vila, N. Plana, M. García-Gil, L. Alves-Cabrato, J. Marrugat, I. Roman, and R. Ramos, 2017, Familial hypercholesterolemia in a European Mediterranean population—Prevalence and clinical data from 2.5 million primary care patients: *Journal of Clinical Lipidology*, v. 11, no. 4, p. 1013–1022, doi:10.1016/j.jacl.2017.05.012.
- Zubielienė, K., G. Valterytė, N. Jonaitienė, D. Žaliaduonytė, and V. Zabiela, 2022, Familial Hypercholesterolemia and Its Current Diagnostics and Treatment Possibilities: A Literature Analysis: *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, v. 58, no. 11, doi:10.3390/MEDICINA58111665.

ANEXO 1. Trabajo presentado como aval



Prevalence of familial hypercholesterolemia phenotype and ten-year risk of cardiovascular events in a working population in primary prevention: The ICARIA study

Andrea Sánchez-Ramos^{a,1}, Carlos Fernández-Labandera^{b,1}, Antonio J. Vallejo-Vaz^{c,g,h},
Eva Calvo Bonacho^d, Luis Quevedo-Aguado^b, Carlos Catalina-Romero^b, Pedro Valdivielso^{a,e,f,*},
Miguel Ángel Sánchez-Chaparro^{a,e,f}

^a Internal Medicine Unit, Hospital Universitario Virgen de La Victoria, Málaga, Spain

^b Ibermutua, Mutua Colaboradora con La Seguridad Social Number 274, Madrid, Spain

^c Imperial Centre for Cardiovascular Disease Prevention, Department of Primary Care and Public Health, School of Public Health, Imperial College London, London, United Kingdom

^d Department of Health Science, Universidad de La Rioja, Madrid, Spain

^e Department of Medicine and Dermatology, University of Málaga, Málaga, Spain

^f Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA), Málaga, Spain

^g Department of Medicine, Faculty of Medicine, University of Seville, Seville, Spain

^h Clinical Epidemiology and Vascular Risk, Instituto de Biomedicina de Sevilla, IBIS/Hospital Universitario Virgen del Rocío/Universidad de Sevilla/CSIC, Seville, Spain

ARTICLE INFO

Keywords:

Familial hypercholesterolemia
Cardiovascular diseases
Risk assessment
Prospective studies
Follow-up studies
Risk factors

ABSTRACT

Background and aims: We aimed to assess the prevalence of familial hypercholesterolaemia (FH) and to determine the incidence of cardiovascular events during a 10-year follow up in individuals with FH, compared to unaffected individuals in a working, middle-aged/young population.

Methods and results: 576,724 active workers (36 ± 10 years-old, 70% men) without cardiovascular disease were given regular health check-ups and followed for a median of 8.5 years (i.e., 4,123,927 person-years). The FH phenotype was defined according to validated low-density lipoprotein-cholesterol thresholds, adjusted for age and sex. The primary outcome was a first cardiovascular event, whether fatal or non-fatal. We found that 707 workers (0.12% or 1 in 816 individuals) met the criteria for a heterozygous FH phenotype. During the follow-up, cardiovascular events occurred in 23 of 707 (3.25%) subjects with the FH phenotype and in 3297 of 576,017 (0.57%) subjects without the FH phenotype ($p < 0.001$). The hazard ratio (HR, assessed with a Cox regression model) for the primary outcome was 5.7 (99% CI 3.33–9.78), before adjustments, and 4.7 (99% CI 2.62–8.58) after adjusting for sex, age, smoking, blood pressure, and diabetes. The HRs were significant for both men and women, but the magnitude of the effect was greater for men than for women.

Conclusions: Our findings confirmed the high incidence of cardiovascular disease in individuals with untreated FH. We showed that regular health check-ups in an active, and mostly young, working population could contribute to the early identification of FH. Therefore, this approach may provide an opportunity for early treatment.

1. Introduction

Familial hypercholesterolaemia (FH) is an autosomal genetic disorder that causes premature coronary artery disease. FH is produced by mutations in genes involved in the metabolism of low-density

lipoprotein cholesterol (LDL-C), including the LDL receptor gene (*LDLR*) and, less frequently, the apolipoprotein B (*APOB*) and proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (*PCSK9*) genes. Recent studies in the general population have estimated that the prevalence of FH was 1/300 individuals for the heterozygous form (HeFH) [1,2] and 1/160,000–300,

* Corresponding author. Department of Medicine and Dermatology, School of Medicine, University of Málaga. Boulevard Luis Pasteur 10. Málaga 29010, Spain.
E-mail addresses: valdivielso@uma.es, pedro.valdivielso@gmail.com (P. Valdivielso).

¹ These authors contributed equally to this work.

<https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2021.11.007>

Received 14 July 2021; Received in revised form 7 October 2021; Accepted 4 November 2021

Available online 11 November 2021

0021-9150/© 2021 Elsevier B.V. All rights reserved.

