

HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR EN LA REPÚBLICA ARGENTINA: RELEVAMIENTO DEL CONSEJO ARGENTINO DE RESIDENTES DE CARDIOLOGÍA (CONAREC)

FAMILY HYPERCHOLESTEROLEMIA IN THE ARGENTINE REPUBLIC (HIFRA REGISTRY): SURVEY OF THE ARGENTINE COUNCIL OF CARDIOLOGY RESIDENTS (CONAREC)

CRISTHIAN E.. SCATULARO, LUCÍA ROSSI FRAIRE, FRANCO FACCIUTO, SEBASTIÁN GARCÍA ZAMORA, DARÍO IGOLNIKOF, PABLO CORRAL, Y COLS.; EN REPRESENTACIÓN DEL CONSEJO ARGENTINO DE RESIDENTES DE CARDIOLOGÍA

RESUMEN

Introducción: La hipercolesterolemia familiar (HF) es un trastorno genético frecuente que presenta un elevado riesgo de enfermedad coronaria prematura, pero no disponemos de datos de esta patología en nuestro país.

Objetivo: Analizar la prevalencia de la HF en pacientes internados por síndrome coronario agudo (SCA) precoz en la República Argentina.

Método: Estudio de corte transversal, prospectivo y multicéntrico, que incluirá pacientes mayores de 18 años y menores de 55 años en hombres o menores de 60 años en mujeres, internados por SCA en instituciones con residencia de Cardiología, entre marzo y noviembre del año 2019. La carga de datos se realizará online, a través de un formulario electrónico con clave de ingreso restringida a los autores de cada centro participante. Se describirán las características demográficas, clínicas y bioquímicas de los pacientes incluidos.

Conclusiones: La encuesta sobre Hipercolesterolemia Familiar en la República Argentina describirá las características demográficas, clínicas y bioquímicas de los pacientes con HF internados por SCA precoz a lo largo de todo la República Argentina

Palabras clave: hipercolesterolemia familiar, riesgo cardiovascular, prevalencia, síndrome coronario agudo.

ABSTRACT

Introduction: Familial Hypercholesterolemia (FH) is a frequent genetic disorder that presents a high risk of premature coronary artery disease, but we do not have data on this pathology in our country.

Objective: To analyze the prevalence of FH in patients admitted for early ACS in the Argentine Republic.

Method: Cross-sectional, prospective and multicenter study, which will include patients over 18 years of age and under 55 years in men or under 60 in women, hospitalized for acute coronary syndrome in institutions with Cardiology residency, between March and November of year 2019. The data will be uploaded online through an electronic form with access password restricted to the authors of each participating center. The demographic, clinical and biochemical characteristics of the patients included will be described.

Conclusions: The HIFRA survey will describe the demographic, clinical and biochemical characteristics of patients with FH hospitalized by early ACS throughout the Argentine Republic.

Keywords: Familial hypercholesterolemia, cardiovascular risk, prevalence, acute coronary syndrom.

REVISTA CONAREC 2019;34(151):XXX | [HTTPS://DOI.ORG/10.32407/RCON/2019151/XXX](https://doi.org/10.32407/RCON/2019151/XXX)

INTRODUCCIÓN

La hipercolesterolemia familiar (HF) es un trastorno genético frecuente que presenta como característica sobresaliente el alto riesgo de enfermedad coronaria prematura. Su prevalencia a nivel mundial es de 1/250 a 300 personas. La mayoría de estos pacientes no son adecuadamente diagnosticados y por ende están subtratados.

Si bien existen múltiples Registros Internacionales sobre esta patología tanto en enfermedad coronaria estable como en el síndrome coronario agudo (SCA), no disponemos de datos similares en nuestro país. Los registros de esta patología abordados dentro del territorio nacional ofrecen datos locales y restringidos a un área geográfica delimitada o bien a un único centro de salud. La pandemia de la cardiopatía isquémica, en sus múltiples formas de presentación, requiere por lo tanto que abordemos esta compleja enfermedad en todo el territorio nacional.

El Consejo Argentino de Residentes de Cardiología (CONAREC) se propone abordar la problemática de la HF en pacientes que se internen por SCA en centros de salud con Residencia de Cardiología Clínica en la República Argentina.

MARCO TEÓRICO

La HF es una enfermedad genética, caracterizada por niveles plasmáticos anormalmente elevados de colesterol LDL (cLDL) y por una alta tasa de morbilidad principalmente por enfermedad cardiovascular coronaria a temprana edad. Se transmite de forma autosómica dominante, y la causa más frecuente son mutaciones en el gen que codifica el receptor para la LDL (RLDL); menor prevalencia presenta aquella con origen en mutaciones en el gen de la apolipoproteína B100 (ApoB 100), en el gen de la proproteína convertasa de subtilisina/kexina 9 (PCSK9) o en el gen de la proteína adaptadora 1 del receptor de LDL (LDLRAP1), esta última con herencia autosómica recesiva.

La HF se puede manifestar de manera homocigótica (HFHo) cuando se heredan los dos alelos con mutaciones en alguno de los genes responsables, o de manera heterocigótica (HFHe) si solo uno de los alelos tiene la mutación y el otro es normal.

La HFHe presenta una prevalencia de 1/600.000 habitantes y se caracteriza por niveles de cLDL extremadamente altos, signos clínicos por depósitos subcutáneos de colesterol como xantomas, xantelas-

mas y arco corneal, enfermedad cardiovascular y compromiso valvular aórtico, manifestando la enfermedad entre los 10 y 30 años.

La HFHe se estima un caso por cada 250 a 300 personas y corresponde con niveles plasmáticos de cLDL habitualmente no tan altos como la forma homocigota, pero en general superan los 190 mg/dl; son menos frecuentes los signos clínicos, y los eventos coronarios se observan en edades entre los 30 y 50 años. En ambos casos, se suele encontrar una historia familiar de enfermedad coronaria prematura.

El diagnóstico se sospecha clínicamente, pero se han postulado diferentes criterios que incluyen datos clínicos, de laboratorio y genética para el diagnóstico definitivo de la patología. Uno de los más utilizados son los Criterios DUTCH y en los cuales basamos el diagnóstico para aplicarlo a nuestro protocolo (**Apéndice I**).

El tratamiento de esta entidad, además de cambios del estilo de vida, se basa en drogas hipolipemiantes como las estatinas (primera línea), aunque en muchas circunstancias el objetivo terapéutico es difícil de alcanzar y se necesita realizar combinaciones de drogas incluidas el ezetimibe o anticuerpos monoclonales anti-PCSK9.

Por lo mencionado anteriormente, dentro de la población joven que padece un SCA, uno de los factores de riesgo a tener en cuenta es la HF. Es un punto importante saber reconocer y tratar precozmente a la HF para evitar consecuencias que producen morbimortalidad en la población. Sin embargo, una vez establecido el evento coronario muchos pacientes se encuentran con un diagnóstico tardío por falta de controles médicos, por desestimar la patología o el inadecuado tratamiento para la misma.

En este trabajo, buscaremos determinar la prevalencia de esta patología en población con SCA precoz que requiere tratamiento intenso para controlar los valores de lípidos y generar un disparador para pesquisar a familiares de primer grado que pueden padecerla y no presentar un diagnóstico oportuno.

OBJETIVOS

Objetivo general. Analizar la prevalencia de la HF en pacientes internados por SCA precoz en la República Argentina.

Objetivos específicos:

- Primario. Analizar la relación entre la HF y el SCA en Instituciones de la Salud (públicas y privadas) de la República Argentina con Residencia de Cardiología Clínica adherida al CONAREC.
- Secundario.
 - Evaluar el manejo farmacológico de la HF.
 - Evaluar el perfil de eventos cardiovasculares de los pacientes con HF.
 - Evaluar la percepción del paciente y los médicos acerca del carácter genético de la patología y la necesidad de *screening* familiar.

SUJETOS Y MÉTODO

DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio de corte transversal, prospectivo y multicéntrico.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Pacientes adultos mayores de 18 años, y menores de 55 años en hombres o menores de 60 años en mujeres.
- Internados por SCA en Unidad Coronaria y/o que consulten a guardia de Cardiología en instituciones de salud de la República Argentina con Residencia de Cardiología Clínica adherida al CONAREC.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Pacientes que no deseen participar del presente protocolo, independientemente del motivo.
- Pacientes que no se encuentren en condiciones de prestar consentimiento informado verbal:
 - bajo ventilación mecánica.
 - deterioro cognitivo significativo.
 - sujetos que no estén en uso pleno de sus facultades, y que posean una curatela o tutoría.

RECOLECCIÓN DE DATOS

Durante los meses de marzo a noviembre del año 2019 se llevará a cabo la inclusión de pacientes participantes, mediante entrevista personal o realización del cuestionario de forma auto- o heteroadministrada (**Apéndice II**).

El cargado de datos se realizará *online* a través de un formulario electrónico (eCRF: *electronic case report form*) diseñado especialmente con acceso exclusivo a través de una clave individual. De manera automática e inmediata los datos serán incorporados a la base central.

DEFINICIONES OPERATIVAS

Las definiciones de las variables relevadas en el presente se encuentran detalladas en el **Apéndice IV**.

AUDITORÍA

Debido a las características de este relevamiento, no se realizará auditorías en terreno. Sin embargo, si se detectase el falseamiento total o parcial de la información remitida, voluntaria o involuntariamente, se procederá a eliminar la información completa del centro al que pertenezcan el/los colaboradores involucrados, y se revocará su condición de co-autor del presente estudio.

FINANCIAMIENTO

El presente estudio no presenta financiamiento alguno.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables continuas serán expresadas como media y desvío estándar o mediana y rango intercuartílico, dependiendo de su distribución. La normalidad de las mismas será evaluada mediante herramientas gráficas (histogramas, gráficos de distribución normal, etc.) y el test de Shapiro-Wilk. Las variables categóricas se expresarán mediante números y porcentajes.

Para las comparaciones entre grupos de las variables continuas que se distribuyan normalmente se utilizará el test de Student. Si la distribución fuera no normal se aplicará el test de suma de rangos de Wilcoxon. Las comparaciones entre proporciones serán efectua-

das mediante el *test* de Chi cuadrado o el *test* exacto de Fisher dependiendo de la frecuencia de valores esperados. En todos los casos se asumirá un error alfa del 5% para establecer la significación estadística.

ASPECTOS ÉTICOS

Se considerará que todos aquellos individuos que acepten participar de la encuesta, al ser esta expresamente voluntaria y tener libre acceso al presente protocolo, habrán prestado su conformidad para la misma. Se dispondrá de un consentimiento informado a tal fin.

AUTORÍA

La publicación de los resultados del objetivo primario y secundario se realizará bajo la autoría del CONAREC; los nombres de los investigadores individuales serán consignados según la contribución global que hayan realizado al estudio. A los centros participantes se les entregará una certificación institucional como participantes del estudio, y a los investigadores y colaboradores de cada centro se les dará una certificación como coautores del estudio.

Es uno de los objetivos del CONAREC que se generen trabajos de investigación a partir de los datos obtenidos de todas sus investigaciones. Para ello, se cuenta con un reglamento para solicitar y realizar análisis secundarios de los datos, disponible en nuestro sitio web (<http://www.conarec.org/index.php/2016-02-23-20-16-24/registro/conarec-1-al-20/296-como-realizar-un-trabajo-cientifico-de-los-registros-de-conarec>).

CONFLICTOS DE INTERÉS

El Consejo Argentino de Residentes de Cardiología no presenta ningún tipo de conflictos de intereses.

CONCLUSIÓN

Es de gran valor conocer las características demográficas, clínicas y bioquímicas de los pacientes con HF internados por SCA precoz a lo largo de toda la República Argentina, a fin de poder actuar en este aspecto y reducir la morbimortalidad de causa cardiovascular.

APÉNDICE I. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE DUTCH.

Tabla 1. Criterios de Dutch.

HISTORIA FAMILIAR	
Familiar de primer grado con enfermedad cardiovascular precoz (<55 años en hombres y <60 años en mujeres).	1
Historia familiar de primer grado con cLDL >200 mg/dl.	1
Familiar de primer grado con xantomas tendinosos o arco corneal.	2
Niños <18 años con cLDL > percentil 95.	2
HISTORIA PERSONAL	
Historia de enfermedad coronaria precoz (<55 años en hombres y <60 años en mujeres).	2
Historia de enfermedad cerebrovascular o arterial periférica precoz (<55 años en hombres y <60 años en mujeres).	1
EXAMEN FÍSICO	
Xantomas tendinosos.	6
Arco corneal en pacientes <45 años.	4
DATOS BIOQUÍMICOS (cLDL en mmol/l – mg/dl)	
>8,5 (330)	8
6,5 – 8,4 (250 – 329)	5
5 – 6,4 (190 – 249)	3
4 – 4,9 (155 – 189)	1
ANÁLISIS GENÉTICO DE ADN	
Mutación funcional en los genes LDLR, APOB o PCSK9.	8
Diagnóstico de HF: Definitivo: 8 puntos Probable: 6-7 puntos Posible: 3-5 puntos Improbable: <3 puntos	

APÉNDICE II. ENCUESTA.

Tabla 2. Formulario de encuesta.

DATOS FILIATORIOS (Completar)

Inicial Nombre y apellido

Edad

Sexo

Peso

Talla

IMC

ANTECEDENTES (Marque con una X)

TBQ

Alcohol

HTA

DM

DLP

DLP familiar

Enfermedad cardiovascular previa ACV / CI /Enf periférica.....

Enferm cardiovasc familiar 1º grado
(<60 años fem y <50 años masc)

DIAGNÓSTICO DE INGRESO (Marque con una X)

SCACEST

SCASEST

AI

EXAMEN FÍSICO (Marque con una X)

Arco corneal

Xantomas

LABORATORIO (Complete los valores)

CT Clearance de Cr

LDL GOT

HDL GPT

TG FAL

Lipoproteína A BT

Creatinina TSH

Orina completa Proteinuria

ECOCARDIOGRAMA (Marque con una X)

Estenosis aórtica

Leve Moderada Severa

Insuficiencia aórtica

Leve Moderada Severa

TRATAMIENTO PREVIO (Completar)

Grupo de fármaco Droga y dosis

Estatinas

Ezetimibe

PCSK9

Fibratos

USO PREVIO DE FÁRMACOS (Marque con una X)

Ciclosporina Anabólicos

Andrógenos Inhibidores de proteasas

Progesterona Lanzaprina

APÉNDICE III: CORRECCIÓN DEL DOSAJE DE LDL-C EN PACIENTES CON TRATAMIENTO HIPOLIPEMIANTE PREVIO

Tabla 3. Factor múltiplo de corrección del dosaje de LDL-C en pacientes con tratamiento hipolipemiante antes de la inclusión al estudio según dosis y fármaco utilizado (multiplicar el factor por el valor dosado para obtener el LDL-C teórico)

Ezetimibe		Atorvastatina	
10	1,2	10	1,6
Pravastatina		20	
10	1,2	40	2,0
20	1,3	80	2,2
40	1,5	Atorvastatina + Ezetimibe	
Pravastatina + Ezetimibe		10 + 10	
10 + 10	1,5	20 + 10	2,2
20 + 10	1,6	40 + 10	2,2
40 + 10	1,7	80 + 10	2,5
Simvastatina		Rosuvastatina	
10	1,4	5	1,8
20	1,6	10	1,9
40	1,7	20	2,1
80	1,9	40	2,4
Simvastatina + Ezetimibe		Rosuvastatina + Ezetimibe	
10 + 10	1,9	10 + 10	2,5
20 + 10	2,0	20 + 10	2,7
40 + 10	2,3	40 + 10	3,3
80 + 10	2,4		

APÉNDICE IV: DEFINICIONES OPERATIVAS

- **HF.** Es una enfermedad genética, caracterizada por niveles plasmáticos anormalmente elevados de colesterol LDL (cLDL) y por una alta tasa de morbimortalidad principalmente por enfermedad cardiovascular especialmente coronaria a temprana edad. Se transmite de forma autosómica dominante, y la causa más frecuente son mutaciones en diferentes genes.
- **Síndrome coronario agudo precoz.** Se define como aquellos eventos, en pacientes menores de 55 años en hombres y 60 en mujeres, que se caracterizan por síntomas de isquemia en cualquier modalidad de presentación, ya sea SCASEST, SCACEST o angina inestable.
- **Síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST.** Evento caracterizado por elevación de biomarcadores y síntomas de isquemia acompañado de nueva elevación del ST en dos derivaciones contiguas del electrocardiograma de superficie o nuevo bloqueo completo de rama izquierda.
- **Infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST.** Se define como elevación de biomarcadores y síntomas de isquemia, en ausencia de nueva elevación del segmento ST.
- **Angina inestable.** Hace referencia a aquel síndrome coronario agudo caracterizado por síntomas de isquemia, sin elevación de biomarcadores ni del segmento ST.
- **Angina crónica estable.** Pacientes con estenosis coronaria, con síntomas de isquemia de más de tres meses de evolución y que no presentan cambios en su duración, frecuencia o intensidad. Se produce como consecuencia de un episodio de desbalance reversible entre la demanda y el aporte miocárdico de oxígeno, lo que genera hipoxia celular, siendo habitualmente inducidos por el estrés físico o emocional.
- **Estenosis aórtica.** Es la obstrucción al flujo de sangre del tracto de salida del ventrículo izquierdo (VI) a nivel de la válvula aórtica, lo que representa una sobrecarga de presión para esta cavidad, y que determina la aparición de un gradiente sistólico de presión entre el VI y aorta. El grado de severidad dependerá de parámetros hemodinámicos según lo indican las guías nacionales e internacionales realizadas a tal fin.
- **Insuficiencia aórtica.** Se caracteriza por la regurgitación de sangre desde la aorta hacia el VI, lo que representa una sobrecarga de volumen para esta cavidad, producida por una alteración funcional o estructural de la válvula aórtica. El grado de severidad dependerá de parámetros hemodinámicos según lo indican las guías nacionales e internacionales realizadas a tal fin.
- **Alcoholismo.** Se define como la ingesta diaria de alcohol mayor a 50 gramos en mujeres y 70 gramos en hombres.
- **Antecedentes familiares.** Hace referencia a las patologías mencionadas del espectro cardiovascular que hayan padecido familiares de primer grado, es decir madre, padre, hermanos.

- **Tabaquismo y extabaquismo.** Se define tabaquismo a cualquier intensidad de consumo actual de tabaco. Se considerará extabaquista a aquel paciente que ha dejado de consumir tabaco hace más de un año.
- **Arco corneal.** Opacidad anular que aparece situada en la periferia corneal, ligeramente separada del limbo esclerocorneal, producida por el depósito de sustancias lipoides en el estroma corneal. Se considerará como estigma de HCF cuando se presente en individuos menores de 45 años.
- **Xantoma.** Afección cutánea caracterizada por la formación de placas o nódulos amarillos, ligeramente elevados y de tamaño diverso, producidos por el acúmulo de macrófagos espumosos en la dermis y tendones donde se producen masas tumorales (xantomas). Las xantelasmas son lesiones similares localizadas en párpados.
- **Enfermedad vascular coronaria.** A los efectos del presente trabajo, se considerará enfermedad coronaria a la presencia de placas de ateroma con estenosis severa en el territorio coronario detectadas por algún método de imágenes validado a tal efecto (estenosis luminal mayor a 70%, excepto en tronco coronario que será mayor a 50%).
- **Accidente cerebrovascular (ACV).** Síndrome clínico caracterizado por disfunción cerebral focal y aguda con síntomas que duren más de 24 horas o lleven a la muerte. Su causa es isquémica (*stroke*) en un 80% (disminución del flujo, trombosis o embolia) y hemorrágica en un 20% de los casos.
- **Accidente isquémico transitorio (AIT).** Síndrome clínico caracterizado por disfunción cerebral focal y aguda con síntomas que duren menos de 24 horas. Típicamente su causa es isquémica (disminución del flujo, trombosis o embolia), aunque su origen puede ser metabólico transitorio.
- **Enfermedad vascular carotídea.** A los efectos del presente trabajo, se considerará enfermedad carotídea la presencia de placas de ateroma en el territorio de carótida común o interna detectadas por algún método de imágenes validado a tal efecto que produzcan una estenosis luminal mayor a 70%.
- **Enfermedad vascular periférica.** A los efectos del presente trabajo, se considerará enfermedad vascular periférica a la presencia de placas de ateroma en las arterias de los miembros inferiores detectadas por algún método de imágenes validado a tal efecto que produzcan una estenosis luminal mayor a 70%.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hirotschi O, Yoshifumi F, Atsushi M, Koichiro N, Yohei K, Toshiaki E, et al. Estimated Prevalence of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia in Patients With Acute Coronary Syndrome. Multicenter Registration Study in Japan. *Int Heart J* 2017;58(1):88-94.
2. Pang J, Poulter EB, Bell DA, Bates TR, Jefferson VL, Hillis GS, et al. Frequency of familial hypercholesterolemia in patients with early-onset coronary artery disease admitted to a coronary care unit. *J Clin Lipidol* 2015;9(5):703-8.
3. Gencer B, Nanchen D. Identifying familial hypercholesterolemia in acute coronary syndrome. *Curr Opin Lipidol* 2016;27(4):375-81.
4. Harada-Shiba M, Ako J, Arai H, Hirayama A, Murakami Y, Nohara A, et al. Prevalence of familial hypercholesterolemia in patients with acute coronary syndrome in Japan: Results of the EXPLORE-J study. *Atherosclerosis* 2018;277:362-8.
5. Al-Rasadi K, Al-Zakwani I, Alsheikh-Ali AA, Almahmeed W, Rashed W, Ridha M, et al. Prevalence, management, and outcomes of familial hypercholesterolemia in patients with acute coronary syndromes in the Arabian Gulf. *J Clin Lipidol* 2018;12(3):685-92.
6. Chemaly P, Nallet O, Delarche N, Legagneur C, Boulestreau R, Reibel I, et al. Dépi-stage de l'hypercholestérolémie familiale à partir du LDL cholestérol à l'admission en unité de soins intensifs cardiologiques. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie* 2018;67(5):300-9.
7. Corral P, Sáenz B, Sánchez Grossi JM, Parodi Rudenick N, Terren A, Schreier L. Xantomias y dislipemias, una asociación que no debe pasar desapercibida. *Rev Fed Arg Cardiol* 2016;45(2):110-3.
8. Corral P. Arco corneal: ¿signo del paso del tiempo o de riesgo cardiovascular? *Rev Fed Arg Cardiol* 2015;44(2):78-81.
9. Haralambos K, Whatley SD, Edwards R, Gingell R, Townsend D, Ashfield-Watt P, et al. Clinical experience of scoring criteria for Familial Hypercholesterolaemia (FH) genetic testing in Wales. *Atherosclerosis* 2015;240(1):190-6.