



ORIGINAL

Perfil clínico de la hipercolesterolemia severa en 156.000 adultos en atención primaria



Teresa Gijón-Conde ^{a,b,c,*}, Carolina Ferré Sánchez ^a, Isabel Ibáñez Delgado ^a, Berenice Rodríguez Jiménez ^a y José R. Banegas ^d

^a Centro de Salud Universitario Cerro del Aire, Servicio Madrileño de Salud, Majadahonda, Madrid, España

^b Unidad Docente de Medicina de Familia, Departamento de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

^c Asociación MADrileña de Riesgo Enfermedad Vascular (AMAREVA), Madrid, España

^d Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad Autónoma de Madrid/Idi Paz; CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Madrid, España

Recibido el 28 de junio de 2023; aceptado el 29 de agosto de 2023

PALABRAS CLAVE

Dislipidemia;
Riesgo
cardiovascular;
Enfermedad
cardiovascular;
Prevalencia
hipercolesterolemia
familiar

Resumen

Objetivo: Estimar la frecuencia y el perfil clínico de la hipercolesterolemia severa (HS) y del fenotipo de hipercolesterolemia familiar (HF) en el ámbito de atención primaria, en un área sanitaria de la comunidad de Madrid (CAM).

Material y métodos: Estudio transversal, multicéntrico de sujetos con tarjeta sanitaria adscritos a 69 centros de salud (área NorOeste/CAM). Se definió HS como colesterol ≥ 300 mg/dl o colesterol-LDL ≥ 220 mg/dl en alguna analítica realizada (1-1-2018 a 30-12-2021), y fenotipo de HF como cLDL ≥ 240 mg/dl (≥ 160 mg/dl si tratamiento hipolipemiantes), con triglicéridos < 200 mg/dl y TSH < 5 μ IU/ml.

Resultados: Se analizaron 156.082 adultos ≥ 18 años con perfil lipídico disponible. 6.187 sujetos tenían HS (3,96% de las analíticas estudiadas; IC 95%: 3,87-4,06%). El tiempo medio de evolución del diagnóstico de hiperlipemia en la historia clínica informatizada fue 10,8 años; el 36,5% tenían hipertensión, el 9,5%, diabetes, y el 62,9%, sobrepeso/obesidad. El 83,7% tomaban hipolipemiantes (65,7% de baja/moderada y 28,6% de alta/muy-alta intensidad). El 6,1% tenían enfermedad cardiovascular (94,2% tratados con hipolipemiantes), con colesterol LDL < 55 , < 70 y < 100 mg/dl de 1,8%, 5,8% y 20,2%, respectivamente (vs 1%, 2,3% y 11,2% si no había enfermedad cardiovascular). Mil seiscientos sujetos tenían fenotipo de HF (IC 95%: 1,03%, 0,98-1,08%).

Conclusiones: Cuatro de cada 100 pacientes analizados en atención primaria tienen HS. Hay un elevado nivel de tratamiento farmacológico, pero de insuficiente intensidad, y escaso logro de objetivos terapéuticos. Uno de cada 100 tiene fenotipo de HF. La identificación de ambas situaciones por registros informatizados permitiría su detección más precisa y precoz y establecer estrategias preventivas cardiovasculares.

© 2023 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: tgijon@salud.madrid.org (T. Gijón-Conde).

KEYWORDS

Dyslipidaemia;
Cardiovascular risk;
Cardiovascular
disease;
Familial
hypercholesterolemia
prevalence

Clinical profile of severe hypercholesterolemia in 156,000 adults in primary care**Abstract**

Objective: To examine the frequency of severe hypercholesterolemia (HS) and its clinical profile, and the phenotype of familial hypercholesterolemia (FH), in the primary-care setting in a large health area of the Community of Madrid (CAM).

Material and methods: Multicenter study of subjects with a health card assigned to 69 health centers (Northwest/CAM area). HS was defined as cholesterol ≥ 300 mg/dL or LDL-cholesterol ≥ 220 mg/dL in any analysis performed (1-1-2018 to 12-30-2021); and FH phenotype as c-LDL ≥ 240 mg/dL (≥ 160 mg/dL if lipid-lowering treatment) with triglycerides < 200 mg/dL and TSH < 5 μ I.U/mL.

Results: 156,082 adults ≥ 18 years with an available lipid profile were analyzed. 6187 subjects had HS (3.96% of the laboratory tests studied, 95% CI: 3.87-4.06%). The mean evolution time of the diagnosis of hyperlipidemia in the computerized clinical record was 10.8 years, 36.5% had hypertension, 9.5% diabetes and 62.9% overweight/obesity. 83.7% were taking lipid-lowering drugs (65.7% low/moderate and 28.6% high/very high intensity). 6.1% had cardiovascular disease (94.2% treated with lipid-lowering agents), with LDL-cholesterol < 55 , < 70 and < 100 mg/dL of 1.8%, 5.8% and 20.2%, respectively (vs. 1%, 2.3% and 11.2% if no cardiovascular disease). 1600 subjects had FH phenotype (95% CI: 1.03%, 0.98-1.08%).

Conclusions: Four out of 100 patients analyzed in primary care have HS, with high treatment level, but insufficient intensity, and poor achievement of treatment goals. One in 100 have the FH phenotype. The identification of both dyslipidemias by computerized records would allow their more precise and early detection and establish cardiovascular preventive strategies.

© 2023 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) continúan siendo la principal causa de mortalidad en los países occidentales. En España representan el 24,3% de todas las muertes¹. La Encuesta de Salud de España de 2017 y la de Salud Europea de 2020 indican que el colesterol elevado es el segundo problema de salud crónico más frecuente en la población española ≥ 15 años, con solo un 15,4% de sujetos que conocen que su colesterol está elevado^{2,3}.

Se dispone de evidencia sólida de que el exceso de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) es una causa fundamental de ECV aterosclerótica y que, con tratamiento adecuado, se obtienen claros beneficios en la reducción de la morbimortalidad cardiovascular⁴⁻⁶. El estudio europeo EUROASPIRE-V refleja que solo un tercio de los pacientes con episodios coronarios cumplen objetivos de cLDL⁷, debido a la baja adherencia terapéutica y a la deficiente prescripción de tratamientos hipolipemiantes. En atención primaria (AP) en España, por ejemplo, en el estudio IBERICAN (Identificación de la población Española de Riesgo CArdiovascular y reNal) el 50% de los 8.000 estudiados tenían dislipemia⁸, y solo el 25,8% tenían un control adecuado.

Por otra parte, la prevalencia de hipercolesterolemia familiar (HF) en población general es de alrededor de 1 de cada 200-300 sujetos, pero la frecuencia es desconocida en el 90% de los países, y se diagnostica tarde y tiene

una elevada carga de ECV asociada⁹⁻¹¹. Datos españoles con registros de datos de laboratorio muestran una prevalencia de fenotipo de HF del 0,62%¹¹.

Debido a la importancia del problema y al control subóptimo de los factores de riesgo^{7,8}, es necesario conocer la frecuencia y las características en la práctica clínica real en AP de sujetos con hipercolesterolemia severa (HS), que se sitúan en un perfil de riesgo cardiovascular (RCV) al menos alto o muy alto si tienen ECV asociada. Algunos estudios a nivel internacional han analizado las características de sujetos con HS con registros electrónicos en AP^{12,13}, pero hasta donde sabemos, no existen estudios actuales en España en el ámbito de la AP sobre este colectivo de pacientes.

El objetivo primario de este trabajo es estimar la frecuencia e identificar el perfil clínico (comorbilidades, factores de riesgo, prescripción farmacológica y grado de control) de los pacientes con HS atendidos en AP, utilizando las fuentes de los registros informatizados. Ello permitiría sugerir estrategias para prevenir eventos cardiovasculares en este grupo de población con RCV tan elevado, tal como recomiendan las guías de práctica clínica^{14,15}. Como objetivo secundario se estiman la frecuencia de sujetos con fenotipo de posible HF. Dicha identificación permitiría desarrollar mecanismos de alerta para los profesionales y pacientes, un cribado poblacional, y profundizar en un diagnóstico más adecuado y su posterior derivación a unidades de lípidos si se precisara.

Metodología

Diseño y población a estudio

Estudio observacional y multicéntrico en 40 centros de salud y 29 consultorios locales de la Comunidad Autónoma de Madrid (CAM) que atienden a todos los sujetos con tarjeta sanitaria (TSI) (98,6% disponen de TSI emitida por la Consejería de Sanidad de la CAM)¹⁶, incluidos en el sistema informático de Atención Primaria de Madrid (AP-Madrid) y pertenecientes a la Dirección Asistencial Noroeste (DANO). DANO abarca los municipios de la zona noroeste de la CAM y totaliza 1.093.819 individuos¹⁶. Según los datos anteriores, la proporción de hombres y mujeres en tarjeta sanitaria utilizando la aplicación SIP-CIBELES es del 48% y del 52%, respectivamente, proporción que se ha mantenido constante en los últimos cinco años.

Se analizaron 930.002 adultos ≥ 18 años (85% de la población), de los que 156.082 acudieron al centro de salud y tenían analíticas con perfil lipídico disponible en el periodo estudiado (16,8%). Los equipos de AP del área sanitaria son atendidos por 541 médicos¹⁷.

Criterios de inclusión y exclusión

Pacientes ≥ 18 años que consultaron en los centros de salud del área sanitaria desde el 1 de enero de 2018 al 1 de enero de 2022 y que disponían de analítica. Se seleccionaron aquellos con colesterol total ≥ 300 mg/dl o cLDL ≥ 220 mg/dl en alguna de las analíticas realizadas en este periodo (a los que denominamos hipercolesterolemia severa [HS] de acuerdo a criterios de práctica clínica habitual, si bien no existe consenso sobre los límites a considerar). Se consideró este punto de corte porque según las Guías sobre dislipemias de las Sociedades Europeas de Cardiología y Aterosclerosis de 2019, los pacientes con un factor de riesgo marcadamente elevado, como el colesterol total ≥ 310 o el cLDL ≥ 190 se incluirían en la categoría de alto RCV¹⁴. Hemos considerado el punto de corte más restrictivo de cLDL (220 mg/dl), que representaría más del triple de la cifra objetivo en pacientes de riesgo alto en prevención primaria, y casi cuatro veces más en los sujetos en prevención secundaria^{14,15}.

Fuente de datos

Datos anonimizados de la base de datos AP-Madrid, que incluye datos de actividad clínica de los médicos de AP de la DANO, que permite acceso a datos sociodemográficos, codificación de los diagnósticos según la Clasificación Internacional en Atención Primaria segunda edición (CIAP-2)¹⁸, y a diferentes datos generales del paciente (DGP), como medidas antropométricas, datos de laboratorio y prescripciones farmacológicas según la clasificación ATC¹⁹.

Variables

Se seleccionaron las variables sociodemográficas, el código del centro de salud, el código de identificación del médico, la edad y el sexo.

Se analizaron las cifras de presión arterial (PA) sistólica y diastólica (mmHg), peso (kg), talla (cm), índice de masa corporal (IMC) (kg/m^2) (sobrepeso si $\text{IMC} \geq 25 \text{ kg}/\text{m}^2$ y obesidad si $\geq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$) en los sujetos donde estos datos estaban disponibles. Se consideró el tiempo de evolución del diagnóstico de hiperlipemia en la historia clínica informatizada. Para la descripción de los criterios de control se utilizó la última analítica dentro del periodo estudiado, considerando: glucosa basal (mg/dl), colesterol total (mg/dl), cLDL (mg/dl), colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) (mg/dl), triglicéridos (mg/dl), creatinina (mg/dl), hormona estimulante del tiroides (TSH) ($\mu\text{IU}/\text{ml}$), transaminasas ALT (U/l) y AST (U/l) y GGT (U/l). Se calculó el filtrado glomerular (ml/min/1,73 m^2) con la fórmula CKD-EPI²⁰. Estas variables analíticas se obtuvieron de muestras obtenidas en los centros de salud en condiciones basales de ayuno de 8 horas y remitidas a los dos laboratorios de referencia del área sanitaria. Para determinar el cLDL se usó la fórmula de Friedewald utilizada en los laboratorios de referencia; a partir de triglicéridos > 400 mg/dl no se utiliza dicha fórmula para el cálculo de cLDL²¹. Para analizar el espectro del control lipídico teniendo en cuenta las cifras de cLDL, ya que todos los pacientes son de alto o muy alto RCV, se consideraron diferentes dinteles de cifras de cLDL (< 55 , 70 o < 100 mg/dl) (en tratados y no tratados con hipolipemiantes y en los sujetos con LDL disponible por tener los triglicéridos < 400 mg/dl) y dependiendo de la presencia o no de ECV asociada. Se realizó análisis de las concentraciones de cLDL según tratamiento farmacológico por decenios de edad y se consideró la edad de 55 años un punto intermedio de comparación entre los grupos. En relación con el grado de control según el colesterol no-HDL (en tratados y no tratados con hipolipemiantes y en el total de los sujetos) se consideraron los objetivos de control si las concentraciones eran < 85 , 100 o < 130 mg/dl¹⁴⁻¹⁵.

Los factores de riesgo y las comorbilidades cardiovasculares considerados fueron identificados de las historias clínicas informatizadas de AP-Madrid, según códigos (CIAP-2)¹⁸. Se analizaron la diabetes (T90), la hiperlipemia (T93), el tabaco (P22), la hipertensión (K85, K86, K87), el ictus (K89, K90), la insuficiencia renal (U99), la enfermedad arterial periférica (K99), la fibrilación auricular (K78), la cardiopatía isquémica (K74, K76) y la insuficiencia cardiaca (K77).

La prescripción farmacológica se analizó según clasificación por grupos terapéuticos utilizados en AP-Madrid, que incorpora la clasificación anatómica, terapéutica y química (ATC), sistema europeo de codificación de sustancias farmacéuticas y medicamentos¹⁹.

Se analizó el grupo de fármacos hipolipemiantes (C10, agentes modificadores de los lípidos) con los siguientes subgrupos: C10AA01-C10AA08 (inhibidores de la HMG CoA reductasa), C10AB (fibratos), C10AC (secuestradores de ácidos biliares), C10AX (otros agentes modificadores de los lípidos: omega-3, ezetimiba), y el grupo C10B (agentes modificadores de los lípidos en combinación). No se han podido evaluar la presencia de tratamiento con inhibidores de la PCSK9 al ser de dispensación en farmacia hospitalaria y no estar disponibles en los registros de AP. Se clasificó la intensidad del tratamiento hipolipemante basada en la clasificación de Masana et al.²² en tratamiento de baja,

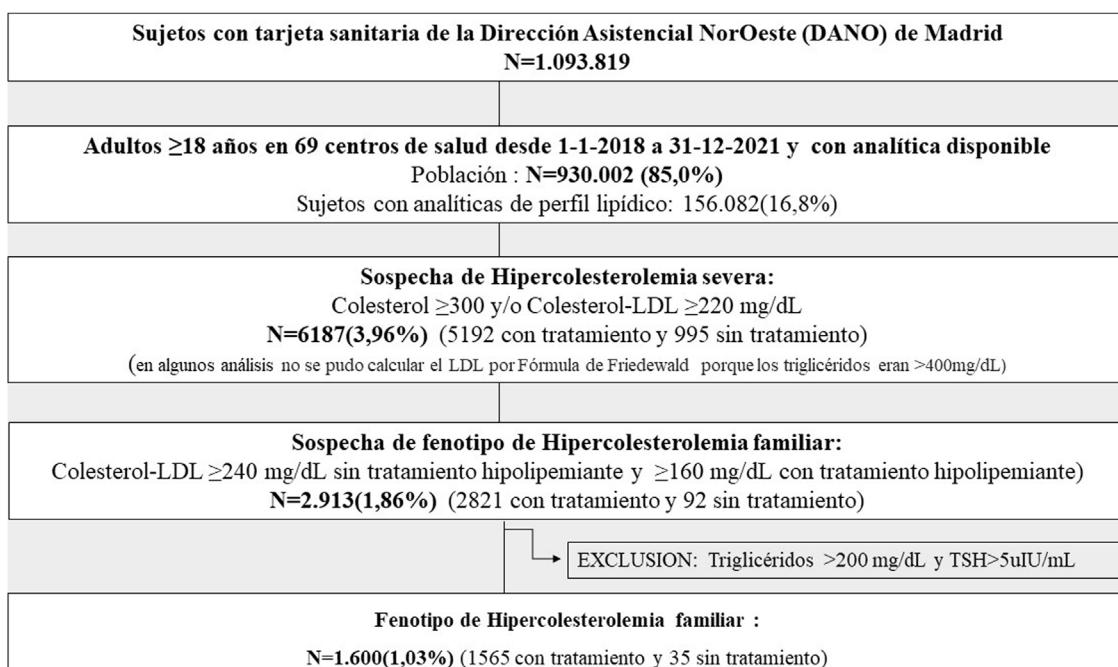


Figura 1 Algoritmo del desarrollo del estudio.

moderada, alta y muy alta intensidad, según la estatina utilizada, la dosis y el tipo de combinación²².

Se consideró fenotipo de HF según puntos de corte en adultos sugestivos de HF si las concentraciones de cLDL eran ≥ 240 mg/dL (≥ 160 mg/dL si tratamiento hipolipemiante) según aproximación a los criterios definidos por la Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA)-Proyecto ARIAN para detección automatizada de HF, siempre que los triglicéridos fueran < 200 mg/dL y la TSH < 5 μIU/ml en la última analítica del periodo estudiado^{11,23}.

Análisis de datos

Se realizó un estudio descriptivo de todas las variables para detectar valores anómalos u otras inconsistencias. Las variables cualitativas se presentaron con su distribución de frecuencias y porcentaje e intervalo de confianza al 95% (IC 95%), y las variables cuantitativas con la media, desviación estándar (DE) e IC 95%, si las variables siguieran una distribución normal; si muestran una distribución asimétrica se presentan con mediana y rango intercuartílico (P25-75). La asociación entre variables cualitativas se realiza con el test chi-cuadrado o prueba exacta de Fisher (si > 25% de los casos esperados fueran < 5). Las comparaciones de medias se realizan mediante el test t de Student, previa realización del test de homogeneidad de varianzas de Levene, si las variables siguieran una distribución normal en los grupos a comparar; para las variables asimétricas se utilizará el test no paramétrico de la U de Mann-Whitney.

El análisis estadístico se realiza con el Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows v.24 (IBM, Armonk, NewYork, EE.UU.).

Aspectos éticos

Los datos se solicitaron a la Unidad de Apoyo Técnico del Servicio Madrileño de Salud (SERMAS) procedentes de una base de datos única, centralizada y anonimizada. Con ello, se respetaron las normas internacionales de protección de datos y de la legislación española vigente. En la base de datos hay disociación entre datos identificativos y datos clínicos, respetando la autonomía del paciente y los derechos y las obligaciones de información y documentación clínica, y únicamente los investigadores tuvieron acceso a la información.

El estudio recibió el informe favorable por la Comisión Local de Investigación Noroeste de Madrid (código 04/2022).

Resultados

De los 1.093.819 sujetos en el área estudiada, 930.002 adultos eran ≥ 18 años. Se analizaron 156.082 sujetos con perfil lipídico disponible. Un total de 6.187 sujetos tenían HS (3,96% de las analíticas estudiadas; IC 95%: 3,87-4,06%). En la figura 1 se muestra el algoritmo de inclusión en el estudio. La proporción de mujeres en la población estudiada fue más del doble que la de varones, y con una edad significativamente mayor (62,3 vs 54,7 años) (p < 0,001) (tabla 1). Las comorbilidades más frecuentes fueron: hipertensión (36,5%) con diagnóstico previo en la historia clínica, diabetes (9,5%) y sobrepeso/obesidad (62,9%). La proporción de diabetes y sobrepeso/obesidad fue significativamente mayor en varones. El tiempo medio de evolución de la hipercolesterolemia fue de 10,8 años. El 83,7% tomaban tratamiento hipolipemiante. Las cifras de presión arterial son las medias que corresponden a 4.300 sujetos en los que este dato estaba disponible. Los datos de sobrepeso y obesidad son de 2.000 pacientes con datos disponibles de peso y talla, y la media

Tabla 1 Características generales de los sujetos con hipercolesterolemia severa, según sexo

	Total n=6187	Varones n=1971 (31,8%)	Mujeres n=4216 (68,2%)	p
Edad (años) (DE)	59,9 (14,1)	54,7 (12,3)	62,3 (14,3)	< 0,001
≥ 65 años, n (%)	2.091 (33,8)	363(18,4)	1.728(41,0)	< 0,001
Hipertensión, n (%)	2.259(36,5)	707(35,9)	1.552(36,8)	0,473
Diabetes, n (%)	590(9,5)	248(12,6)	342(8,1)	< 0,001
Sobrepeso/obesidad, n (%)	3.891(62,9)	1.531(77,7)	2.352(55,8)	< 0,001
IMC (kg/m ²) (DE)	28,9 (2,1)	28,5 (2,2)	29,1 (2,4)	0,861
PAS (mmHg) (DE)	131,5 (33,0)	130,0 (34,6)	131,4 (26,0)	0,704
PAD (mmHg) (DE)	77,4 (11,8)	80,3 (11,9)	76,1 (11,4)	< 0,001
Glucosa (mg/dl) (DE)	97,1 (33,5)	102,4 (40,2)	94,5 (29,5)	< 0,001
Colesterol (mg /dl) (DE)	268,8 (67,4)	270,6 (70,4)	268,0 (65,9)	< 0,172
cLDL (mg/dl) (DE)	181,1 (220,1)	190,1 (211,7)	177,1 (224,8)	< 0,035
cHDL (mg/dl) (DE)	62,6 (21,1)	52,5 (15,7)	67,3 (21,6)	< 0,001
Triglicéridos (mg/dl) (DE)	194,7 (239,4)	263,8 (365,2)	162,5 (135,9)	< 0,001
Colesterol no-HDL	205,3 (64,3)	217,4 (69,8)	199,6 (60,7)	< 0,001
FGe (ml/min/1,73 m ²) (DE)	90,1 (16,5)	93,9 (16,7)	88,3 (16,0)	< 0,001
GPT (U/l) (DE)	30,6 (17,1)	42,1(18,7)	25,3 (18,3)	< 0,001
GGT (U/l) (DE)	66,7 (25,4)	104,0 (27,2)	48,9 (21,3)	< 0,001
TSH (μIU/ml) (DE)	3,9 (11,0)	3,9 (22,0)	3,8 (15,2)	0,913
Hipolipemiantes, n (%)	5.178 (83,7)	1.667(84,6)	3.511(83,3)	0,138
Evolución HC (años) (DE)	10,8 (6,7)	9,8 (6,4)	11,2 (6,9)	< 0,001
ECV, n (%)	378 (6,1)	141 (7,2)	237 (5,6)	0,019

CHDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; DE: desviación estándar; ECV: enfermedad cardiovascular; FGe: filtrado glomerular estimado; GGT: gamma glutamil transpeptidasa; GOT: transaminasa glutamicooxalacética; GPT: transaminasa glutamicopirúvica; HC: hipercolesterolemia; IMC: índice masa corporal; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; TSH: *thyroid-stimulating hormone*.

de TSH corresponde a 5.390 sujetos en los que la cifra estaba disponible.

En la [tabla 2](#) se presenta la distribución según categorías de cLDL en los 5.827 sujetos con datos disponibles de cLDL por tener triglicéridos < 400 mg/dl. El 15,8% de los sujetos no tomaban ningún tratamiento hipolipemiantes. Las concentraciones de cLDL con los diferentes umbrales fue peor en los grupos de edad más jóvenes, con o sin tratamiento hipolipemiantes. En los sujetos sin tratamiento farmacológico hipolipemiantes (923 sujetos), el 51% de los individuos < 55 años (559 sujetos) tenían cLDL > 190 mg/dl vs el 41,5% en los ≥ 55 (364 sujetos) años (p < 0,001). En los sujetos con tratamiento farmacológico hipolipemiantes (4.904 sujetos), el 50,3% de los pacientes < 55 años (1.294 sujetos) tenían cLDL ≥ 190 mg/dl vs 39,5% en los > 55 años (3.610 sujetos) (p < 0,001).

El 75,8% de los sujetos tomaban estatinas en monoterapia; el 12,6%, estatinas con ezetimiba en combinación; el 4,3%, fibratos, y el 7,3%, secuestradores ácidos biliares, combinaciones de ezetimiba y omega-3. En la [tabla 3](#) se presenta la proporción de sujetos con tratamiento farmacológico según la intensidad del tratamiento hipolipemiantes. El 54% de los sujetos tratados tomaban tratamiento hipolipemiantes de moderada intensidad, y el 28,6%, de alta/muy-alta intensidad. Hubo significativamente mayor proporción de sujetos con tratamientos de intensidad alta y muy-alta en presencia de ECV (p < 0,001). El 7,1% de los sujetos con ECV y el 5,6% de aquellos sin ECV no tomaban tratamientos con estatinas.

El 6,1% de los sujetos con HS tenían ECV asociada. En aquellos con 55-69 años, la comorbilidad más frecuente fue la cardiopatía isquémica y el ictus, y en los > 85 años, la fibrilación auricular (FA), el ictus y la insuficiencia cardiaca ([fig. 2](#)).

En la [figura 3](#) se muestra la distribución de los diferentes umbrales de cLDL (n = 5.827 sujetos con cifras disponibles de cLDL al tener triglicéridos < 400 mg/dl), tanto en tratados como en no tratados. En los sujetos con ECV (6,1%), el 94,2% tomaban tratamiento hipolipemiantes. Más de un tercio de los sujetos con ECV, de forma global, tenían cLDL ≥ 190 mg/dl, y en aquellos sin ECV casi el 60% tenían cLDL ≥ 160 mg/dl.

En la [figura 4](#) se muestran los diferentes umbrales de cLDL en sujetos con tratamiento hipolipemiantes (5.827 sujetos con cifras disponibles por tener triglicéridos < 400) ([fig. 4A](#)) y de colesterol no-HDL en el total de los sujetos ([fig. 4B](#)). En sujetos con ECV y tratados (94,2%), las cifras objetivo de cLDL < 55, 70 y 100 mg/dl se alcanzaron en el 1,8%, el 5,8% y el 20,2%, respectivamente. El 83,3% de los sujetos sin ECV tomaban hipolipemiantes, y considerando sujetos con cLDL disponible por tener triglicéridos < 400 mg/dl y niveles de cLDL < 70 y < 100 mg/dl, el control fue del 2,3% y del 11,2%, respectivamente. Las proporciones de control considerando umbrales de colesterol no-HDL fue algo mejor que considerando las cifras de cLDL.

Finalmente, 1.600 sujetos tenían fenotipo de HF, que representa un 1,03% (IC 95%: 0,98-1,08%) en relación con el número de sujetos con analítica y perfil lipídico disponible.

Tabla 2 Distribución de sujetos con hipercolesterolemia severa (sujetos con cLDL disponible por tener triglicéridos < 400 mg/dl), y según categorías de cLDL en la última analítica disponible, decenios de edad y tratamiento farmacológico hipolipemiante

Edad (años)	< 25 n = 35	25-34 n = 174	35-44 n = 516	45-54 n = 1.129	55-64 n = 1.954	65-74 n = 1.164	75-84 n = 508	>85 n = 347	Total ^a n = 5.827
<i>Con tratamiento hipolipemiante (n)</i>	11	84	307	892	1.729	1.083	471	327	4.904 (84.2%)
LDL > 190 mg/dl, n (%)	6 (54,5)	56 (66,8)	172 (56,0)	417 (46,7)	721 (41,7)	413 (38,1)	174 (36,9)	119 (36,4)	2.078 (42,4)
LDL > 220 mg/dl, n (%)	4 (36,4)	31 (36,9)	93 (30,3)	196 (22,0)	332 (19,2)	201 (18,6)	78 (16,6)	71 (21,7)	1.006 (20,5)
LDL > 250 mg/dl, n (%)	1 (9,1)	16 (19,0)	37 (12,1)	51 (5,7)	96 (5,6)	57 (5,3)	27 (5,7)	25 (7,6)	310 (6,3)
LDL > 330 mg/dl, n (%)	0 (0,0)	5 (5,9)	4 (1,3)	6 (0,7)	13 (0,7)	14 (1,3)	12 (2,5)	5 (1,5)	59 (1,2)
<i>Sin tratamiento hipolipemiante (n)</i>	24	90	211	234	222	82	38	22	923 (15,8%)
LDL > 190 mg/dl, n (%)	17 (70,8)	46 (51,1)	96 (45,5)	126 (53,8)	97 (43,7)	34 (41,5)	14 (36,8)	6 (27,3)	436 (47,2)
LDL > 220 mg/dl, n (%)	11 (45,8)	27 (30,0)	43 (20,4)	56 (23,9)	35 (15,8)	14 (17,1)	12 (31,6)	1 (4,5)	199 (21,6)
LDL > 250 mg/dl, n (%)	5 (20,8)	18 (20,0)	15 (7,1)	19 (8,1)	7 (3,2)	6 (7,3)	5 (13,2)	0 (0,0)	75 (8,1)
LDL > 330 mg/dl, n (%)	3 (12,5)	10 (11,1)	3 (1,4)	9 (3,8)	2 (0,9)	5 (6,1)	3 (7,9)	0 (0,0)	35 (3,8)

cLDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad.

^a Sujetos con LDL disponible por tener triglicéridos < 400 mg/dl; por ello, el 84,2% están tratados en vez del 83,7% de la [tabla 1](#) (todos los sujetos).

Tabla 3 Tratamiento farmacológico hipolipemiante según su intensidad y presencia de enfermedad cardiovascular

	Total, tratados n = 5.178	Con ECV n = 357	Sin ECV n = 4.821	p
Intensidad				
Baja (%)	606 (11,7)	45 (12,6)	561 (11,6)	< 0,001
Moderada (%)	2.797 (54,0)	128 (35,9)	2.669 (55,4)	< 0,001
Alta (%)	1.204 (23,3)	114 (31,9)	1.090 (22,6)	< 0,001
Muy alta (%)	276 (5,3)	44 (12,3)	232 (4,8)	< 0,001
Otros ^a (%)	295 (5,7)	26 (7,3)	269 (5,6)	< 0,001

Intensidad del tratamiento hipolipemiante (referencia 22):

Baja: simvastatina 10 mg, pravastatina 10-20 mg, lovastatina 10-20 mg, fluvastatina 40 mg, pitavastatina 1 mg, ezetimiba 10 mg en monoterapia.

Moderada: atorvastatina 10-20 mg, rosuvastatina 5-10 mg, simvastatina 20-40 mg, pravastatina 40 mg, lovastatina 40 mg, fluvastatina 80 mg en monoterapia y combinaciones de ezetimiba 10 mg con pitavastatina 2-4 mg, simvastatina 10 mg, pravastatina 20 mg, lovastatina 20 mg, fluvastatina 40 mg, pitavastatina 1 mg.

Alta: atorvastatina 40-80 mg, rosuvastatina 20-40 mg en monoterapia y combinaciones de ezetimiba 10 mg con atorvastatina 10-20 mg, rosuvastatina 5-10 mg, simvastatina 20-40 mg, pravastatina 40 mg, lovastatina 40 mg, fluvastatina 80 mg, pitavastatina 2-4 mg.

Muy alta: atorvastatina 40-80 + ezetimiba 10 rosuvastatina 20-40 + ezetimiba 10.

No disponibles datos de PCSK9.

^a Otros: fibratos, resinas, omega-3.

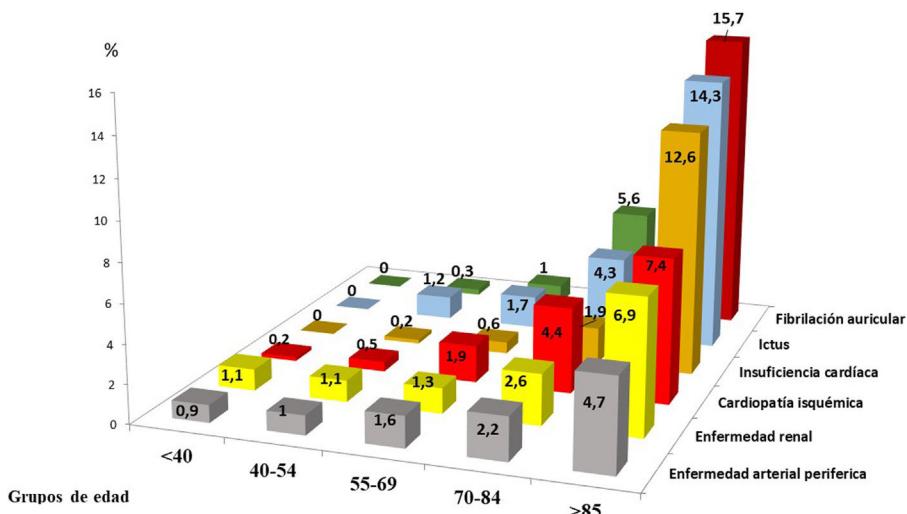


Figura 2 Comorbilidades cardiovasculares en pacientes con hipercolesterolemias severas por grupos de edad.

Discusión

El presente estudio, realizado en práctica clínica real, aporta una representación actual de la magnitud y de las características clínicas de la HS y de la estimación del fenotipo de HF en una amplia muestra de cerca de un millón de adultos atendidos en AP en el noroeste de la comunidad de Madrid. La HS representa el 3,96% del total de las analíticas con perfil lipídico disponible en el periodo estudiado, lo cual es más alto que en estudios previos en nuestro medio, que consideran límites de cLDL más restrictivos (250 mg/dl)¹², pero inferior a otros estudios que consideran límites más laxos de cLDL (190 mg/dl)¹³. Hay una presencia importante de factores de RCV asociados, especialmente hipertensión (36,5%) y exceso de peso (62,9%), infratratamiento moderado (16,3%), escasa prescripción de hipolipemiantes potentes en este grupo de alto RCV (uso solo en 1/3), y una muy escasa consecución de objetivos terapéuticos en

sujetos con tratamiento hipolipemiante, tanto en preventión primaria (2,3-11,2%) como en secundaria (1,8-20,2%).

La proporción de sujetos con fenotipo de HF es del 1,03% en relación con el número de sujetos con perfil lipídico disponible, lo cual se presenta solo como ilustración y con la debida precaución, ya que la muestra estudiada no es representativa de la población. En todo caso, podría representar a alrededor de unas 9.703 personas con fenotipo de HF referidas al total de la población en Madrid con analítica disponible en el periodo estudiado (basado en población de Madrid con TSI en 2021 = 6.794.867; 85% > 18 años = 5.775.636, 16,8% con analítica disponible). La identificación de estos sujetos podría ayudar a diseñar estrategias para establecer un diagnóstico correcto de HF¹¹⁻¹³.

Específicamente, cabe destacar la proporción de sujetos sin tratamiento hipolipemiante o con tratamientos de baja o moderada intensidad, a pesar de tener HS, valores de cLDL muy lejos de alcanzar los objetivos recomendados

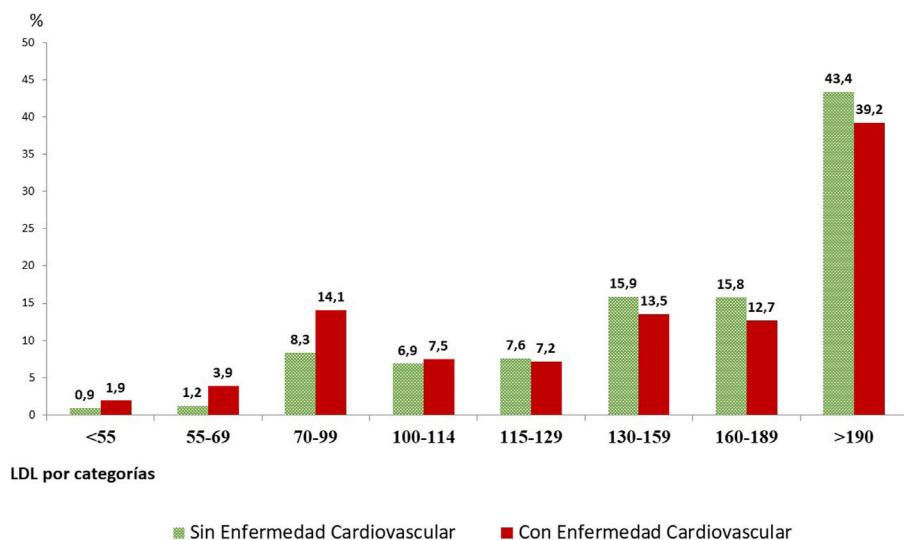


Figura 3 Distribución de los sujetos por categorías de cLDL según presencia de enfermedad cardiovascular en el total de sujetos con hipercolesterolemias severas y cLDL disponible por tener triglicéridos < 400 mg/dl (n = 5.827).
cLDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad.

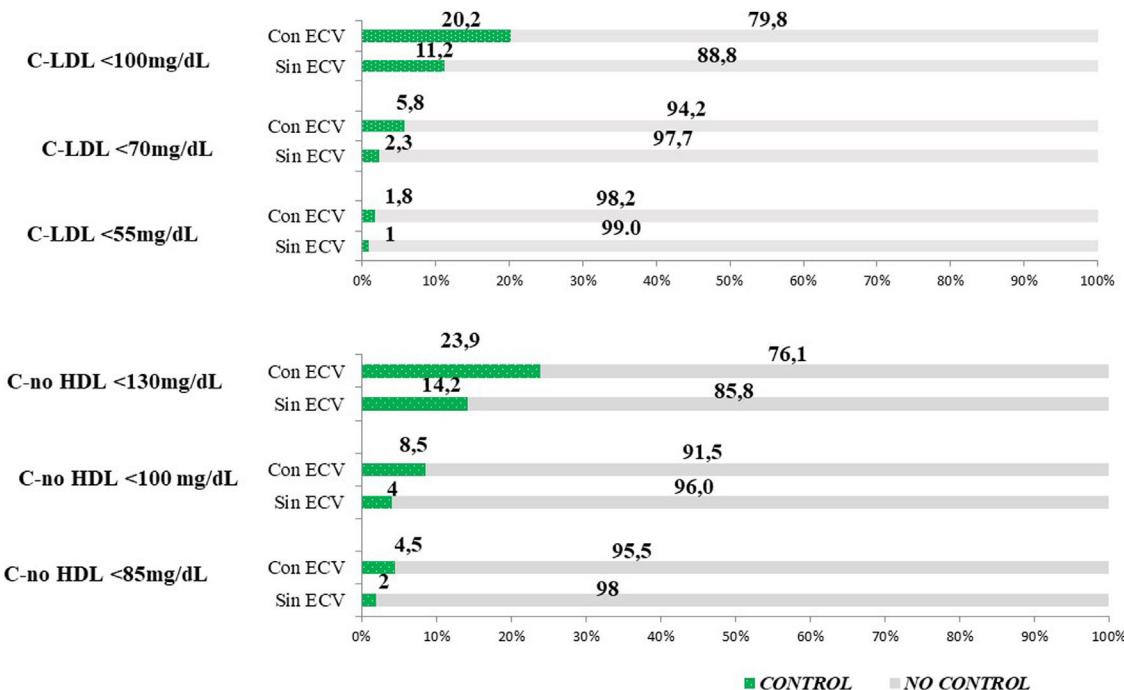


Figura 4 Nivel de control en sujetos tratados con hipolipemiantes según categorías de cLDL (n = 5.827) y colesterol no-HDL (n = 6.187) según presencia de enfermedad cardiovascular.

4A: categorías según cifras de cLDL; 4B: categorías según cifras de colesterol no-HDL.

cLDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; c-no HDL: colesterol no ligado a lipoproteínas de alta densidad; ECV: enfermedad cardiovascular.

por las guías ESC/EAS y consensos nacionales e internacionales, tanto en prevención primaria (2,3% en alto riesgo, con cLDL < 70 mg/dl) como secundaria (1,8% con cLDL < 55 mg/dl)^{14,15,24-27}. No obstante, estos datos son concordantes con estudios previos en los que el grado de control es claramente subóptimo, en especial en pacientes de RCV muy elevado, en los que la reducción de riesgo absoluto es más importante²⁸⁻³⁰. Esta situación puede deberse en

parte al desconocimiento por médicos y pacientes de la importancia del tratamiento y de la consecución de objetivos terapéuticos en hipercolesterolemia, que puede generar inercia terapéutica con falta de iniciación o intensificación del tratamiento, sin olvidar los problemas de cumplimiento terapéutico por parte de los pacientes^{7,31}.

Es también destacable la ausencia de estudios específicamente en el ámbito de la AP en España de este colectivo

de pacientes de HS con alto RCV. Se han publicado recientemente resultados en el ámbito hospitalario, a través de consulta informática de cLDL a los diferentes sistemas de información de laboratorio¹², que muestran una proporción de HS (cLDL > 250 mg/dl) de 0,14%, muy inferior a la que encontramos en nuestro estudio (0,69-0,71%), posiblemente porque los criterios de inclusión son diferentes y nosotros hemos considerado cifras de cLDL > 220 o colesterol total > 300 mg/dl. Igualmente, el periodo estudiado también es diferente (un solo año 2018 en ese estudio, 4 años en el nuestro, de 2018 a 2021). Elegimos ese periodo para ampliar el número de sujetos susceptibles de cumplir los criterios de inclusión, dado que este periodo incluye la pandemia por COVID-19, donde presumiblemente el número de determinaciones analíticas fue más reducido.

La proporción de sujetos con fenotipo HF es algo superior a la encontrada en estudios previos^{10,23}, si bien en nuestro estudio pudiera existir un sesgo de selección, ya que al incluir al periodo de la pandemia por COVID 19, podría haber menos analíticas de las que se hacen de forma habitual y/o realizarlas a sujetos más graves o con falta de adherencia terapéutica por la pandemia, lo que no se ha podido evaluar. A pesar de la existencia de consensos nacionales e internacionales sobre el diagnóstico y tratamiento de la HF^{10,32,33}, existen múltiples barreras para su adecuado diagnóstico y seguimiento³⁴.

La identificación de sujetos con RCV tan elevado por la HS podría permitir comunicar a los pacientes su situación de riesgo. Igualmente se podría comunicar a los profesionales de AP dicha situación, para que se tomen medidas como la intensificación de medidas farmacológicas y la modificación de los estilos de vida; todo ello para reducir la carga de RCV y con el objetivo final de prevenir el desarrollo de ECV o sus repercusiones en cantidad y calidad de vida y para adecuar la dispensación de fármacos hipolipemiantes según las recomendaciones y guías de práctica clínica actuales.

Fortalezas y limitaciones

El presente trabajo tiene las limitaciones propias de los estudios transversales y registros, impidiendo obtener relaciones de causalidad. En nuestro estudio, el sesgo de selección, comparado con otros estudios que usan muestras aleatorias de médicos o de pacientes, es minimizado al analizar el total de población en un registro (con datos disponibles), lo cual representa mejor la realidad en la práctica clínica.

Cabe reseñar el posible sesgo producido en la codificación diagnóstica, pues si bien esta se realiza de acuerdo a una clasificación internacionalmente aceptada y los diagnósticos están habitualmente documentados por informes de ingresos hospitalarios o pruebas complementarias, pueden existir sesgos en aquellos pacientes que no han precisado ingresos, por no estar en situaciones agudas, lo cual podría afectar especialmente a la insuficiencia renal, la arteriopatía periférica y la insuficiencia cardíaca en sus formas menos sintomáticas. No obstante, aportamos la información total disponible, tanto en AP como en el hospital, y al tratarse de una serie tan importante en número, puede dar una aproximación a la realidad de la atención al paciente con hipercolesterolemia severa en la Comunidad de Madrid,

donde la inmensa mayoría de sujetos disponen de tarjeta sanitaria.

Además, los registros permiten realizar razonablemente análisis, comparaciones y controles evolutivos en el tiempo. Hay que reseñar también el sesgo por seleccionar pacientes que disponen de analítica, pero el cuadro que presentamos es lo más aproximado a la práctica clínica real.

Puede existir infraestimación en la frecuencia de HS al haber considerado un criterio más restrictivo con LDL de 220 mg/dl. También podrían existir sesgos en la estimación de HF al considerar cifras de LDL diferentes en sujetos tratados y no tratados con hipolipemiantes. No obstante, se han considerado *a priori* unas concentraciones de cLDL alrededor de un 35% inferiores en los sujetos tratados basándose en criterios propuestos por la SEA, si bien este criterio es arbitrario.

Por último, al no disponer de datos sobre adherencia terapéutica, no se puede cuantificar en qué medida el déficit de control es por esta razón o por inercia terapéutica.

Conclusiones

La frecuencia de HS en AP no es desdeñable: 4 de cada 100 pacientes en una amplia muestra tienen HS, con moderado infratratamiento pero de insuficiente intensidad, y escaso logro de objetivos terapéuticos tanto en prevención primaria como en secundaria; además, 1 de cada 100 pacientes tiene fenotipo de HF. La identificación de ambas situaciones por registros informatizados permitiría establecer estrategias preventivas cardiovasculares y su detección de forma más precisa y precoz. Este análisis puede servir de base para comparar con otros estudios realizados en España y otros países, y en otros ámbitos de atención, así como establecer la metodología para identificar y monitorizar a estos pacientes que son de alto o muy alto RCV. Sería importante homogeneizar los criterios diagnósticos para poder facilitar la realización de comparaciones. Globalmente, se precisan estudios que analicen si la detección automatizada de la HS y la HF en el ámbito de la atención primaria puede mejorar el pronóstico de estos pacientes.

Financiación

Ninguna.

Conflictos de intereses

No lo hay.

Agradecimientos

A la Unidad de Apoyo Técnico del Servicio Madrileño de Salud (SERMAS).

Bibliografía

1. Defunciones según la causa de muerte en España. Año 2020. Instituto Nacional de Estadística (INE) [consultado 7 Ene 2022]. Disponible en: INEbase/Sociedad/Salud/Estadística de defunciones según la causa de muerte/Últimos datos.

2. Instituto Nacional de Estadística (INE). Encuesta Nacional de Salud. Resultados. Año 2017. [consultado Ene 2022]. Disponible en: Problemas o enfermedades crónicas o de larga evolución en los últimos 12 meses en población adulta según sexo y comunidad autónoma. Población de 15 y más años (ine.es).
3. Instituto Nacional de Estadística (INE). Encuesta Europea de Salud en España. Últimos datos. Año 2020 [consultado Ene 2022]. Disponible en: Notas de prensa INE.
4. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: Prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet.* 2005;366:1267-78, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67394-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67394-1).
5. Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S, Pedersen TR, LaRosa JC, Nestel PJ, et al. Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins: a meta-analysis. *JAMA.* 2012;307:1302-9, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2012.366>.
6. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J.* 2017;38:2459-72, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehx144>.
7. Kotseva K, de Backer G, de Bacquer D, Rydén L, Hoes A, Grobbee D, et al. Lifestyle and impact on cardiovascular risk factor control in coronary patients across 27 countries: Results from the European Society of Cardiology ESC-EORP EUROASPIRE V registry. *Eur J Prev Cardiol.* 2019;26:824-35, <http://dx.doi.org/10.1177/2047487318825350>.
8. Cinza-Sanjurjo S, Micó-Pérez RM, Velilla-Zancada S, Prieto-Díaz MA, Rodríguez-Roca GC, Barquilla García A, et al. Factores asociados al riesgo cardiovascular y enfermedad cardiovascular y renal en el estudio IBERICAN (Identificación de la población Española de Riesgo CArdiovascular y reNal): resultados definitivos [Factors associated with cardiovascular risk and cardiovascular and renal disease in the IBERICAN study: Final results]. *Semergen.* 2020;46:368-78, <http://dx.doi.org/10.1016/j.semerg.2020.06.027>.
9. Mata P, Alonso R, Pérez-Jiménez F. Screening for familial hypercholesterolemia: a model for preventive medicine. *Rev Esp Cardiol (Eng Ed).* 2014;67:685-8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rec.2014.01.015>.
10. EAS Familial Hypercholesterolemia Studies Collaboration (FHSC). Global perspective of familial hypercholesterolemia: A cross-sectional study from the EAS Familial Hypercholesterolemia Studies Collaboration (FHSC). *Lancet.* 2021;398:1713-25, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01122-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01122-3).
11. Zamora A, Paluzie G, García-Vilches J, Alonso Gisbert O, Méndez Martínez AI, Plana N, et al. Massive data screening is a second opportunity to improve the management of patients with familial hypercholesterolemia phenotype [El rastreo masivo de datos es una segunda oportunidad para mejorar el manejo de los pacientes con fenotipo de hipercolesterolemia familiar]. *Clin Investig Arterioscler.* 2021;33:138-47, <http://dx.doi.org/10.1016/j.arteri.2020.11.001>.
12. Arrobas Velilla T, Varo Sánchez G, Romero García I, Melguizo Madrid E, Rodríguez Sánchez FI, León Justel A. Prevalence of severe hypercholesterolemia observed in different hospitals in Andalusia and Ceuta [Prevalencia de hipercolesterolemias severas observadas en los distintos hospitales de Andalucía y Ceuta]. *Clin Investig Arterioscler.* 2021;33:217-23, <http://dx.doi.org/10.1016/j.arteri.2020.12.009>.
13. Eid WE, Sapp EH, McCreless T, Nolan JR, Flerlage E. Prevalence and characteristics of patients with primary severe hypercholesterolemia in a multidisciplinary healthcare system. *Am J Cardiol.* 2020;132:59-65, <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.07.008>.
14. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020;41:111-88, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>.
15. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2021;42:3227-337, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>.
16. Servicio Madrileño de Salud. Consejería de Sanidad de Madrid. Memorias e Informes del Servicio Madrileño de Salud. Disponible en: <https://www.comunidad.madrid/servicios/salud/memorias-e-informes-servicio-madrileño-salud>
17. Dirección General de Recursos Humanos del Servicio Madrileño de Salud. Consejería de Sanidad de Madrid. Plantillas orgánicas de los centros sanitarios del Servicio Madrileño de Salud. Disponible en: <https://www.comunidad.madrid/servicios/salud/plantillas-organicas-centros-sanitarios-servicio-madrileño-salud>
18. WONCA International Classification Committee. International Classification of Primary Care, 2nd edition (ICPC-2). Oxford: Oxford University Press; 1998.
19. Guidelines for ATC classification. Oslo: Nordic Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology; 1991.
20. Levey AS, Coresh J, Tighiouart H, Greene T, Inker LA. Measured and estimated glomerular filtration rate: Current status and future directions. *Nat Rev Nephrol.* 2020;16:51-64.
21. Martin SS, Blaha MJ, Elshazly MB, Brinton EA, Toth PP, McEvoy JW, et al. Friedewald-estimated versus directly measured low-density lipoprotein cholesterol and treatment implications. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:732-9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2013.01.079>.
22. Masana L, Ibarretxe D, Plana N. Reasons why combination therapy should be the new standard of care to achieve the LDL-cholesterol targets: Lipid-lowering combination therapy. *Curr Cardiol Rep.* 2020;22:66, <http://dx.doi.org/10.1007/s11886-020-01326-w>.
23. Sociedad Española de Arteriosclerosis. Disponible en: Unidades de lípidos (se-arteriosclerosis.org) [consultado 1 Jun 2023].
24. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies. With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2022;75:429, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rec.2022.04.003>.
25. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2019;139:e1082-143, <http://dx.doi.org/10.1161/CIR.0000000000000625>.
26. Brotons C, Camafort M, Castellanos MM, Clarà A, Cortés O, Diaz Rodriguez A, et al. Comentario del CEIPV a las nuevas Guías Europeas de Prevención Cardiovascular 2021 [Statement of the Spanish Interdisciplinary Vascular Prevention Committee on the updated European Guidelines on Cardiovascular

- Disease Prevention]. *Hipertens Riesgo Vasc.* 2022;39:69-78, <http://dx.doi.org/10.1016/j.hipert.2022.02.003>.
27. Mostaza JM, Pintó X, Armario P, Masana L, Real JT, Valdivielso P, et al. SEA 2022 standards for global control of cardiovascular risk [Estándares SEA 2022 para el control global del riesgo cardiovascular]. *Clin Investig Arterioscler.* 2022;34:130-79, <http://dx.doi.org/10.1016/j.arteri.2021.11.003>.
28. De Backer G, Jankowski P, Kotseva K, Mirrakhimov E, Reiner Ž, Rydén L, et al. Management of dyslipidaemia in patients with coronary heart disease: Results from the ESC-EORP EUROASPIRE V survey in 27 countries. *Atherosclerosis.* 2019;285:135-46, <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.03.014>.
29. Ray KK, Molemans B, Schoonen WM, Giovas P, Bray S, Kiru G, et al. EU-wide cross-sectional observational study of lipid-modifying therapy use in secondary and primary care: the DA VINCI study. *Eur J Prev Cardiol.* 2021;28:1279-89, <http://dx.doi.org/10.1093/eurjpc/zwaa047>.
30. González-Juanatey JR, Millán J, Alegria E, Guijarro C, Lozano JV, Vitale GC. Prevalencia y características de la dislipemia en pacientes en prevención primaria y secundaria tratados con estatinas en España. Estudio DYSIS-España. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64:286-94, <http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2010.10.030>.
31. Blasco M, Pérez-Martínez P, Lahoz C. Decalogue of the Spanish Society of Arteriosclerosis to reduce therapeutic inertia [Decálogo de la Sociedad Española de Arteriosclerosis para disminuir la inercia terapéutica]. *Clin Investig Arterioscler.* 2017;29:218-23, <http://dx.doi.org/10.1016/j.arteri.2017.06.003>.
32. Representatives of the Global Familial Hypercholesterolemia Community, Wilemon KA, Patel J, Aguilar-Salinas C, Ahmed CD, Alkhnifawi M, Almahmeed W, et al. Reducing the clinical and public health burden of familial hypercholesterolemia: A global call to action. *JAMA Cardiol.* 2020;5:217-29, <http://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2019.5173>.
33. Mata P, Alonso R, Ruiz A, Gonzalez-Juanatey JR, Badimón L, Díaz-Díaz JL, et al. Diagnóstico y tratamiento de la hipercolesterolemia familiar en España: documento de consenso [Diagnosis and treatment of familial hypercholesterolemia in Spain: Consensus document]. *Aten Primaria.* 2015;47:56-65, <http://dx.doi.org/10.1016/j.aprim.2013.12.015>.
34. Alonso R, Perez de Isla L, Muñiz-Grijalvo O, Mata P. Barriers to early diagnosis and treatment of familial hypercholesterolemia: Current perspectives on improving patient care. *Vasc Health Risk Manag.* 2020;16:11-25, <http://dx.doi.org/10.2147/VHRM.S192401>.