

¿Existen desigualdades de género en la hipercolesterolemia familiar?

La visión desde el manejo masivo de datos

Alberto Zamora^{1,2,3}, Luis Masana^{4,5}, Núria Plana^{4,5}, Marc Comas-Cufi⁶, María Gil⁶, Celia Rodríguez-Borjabad^{4,5} y Rafael Ramos^{6,7}

¹Laboratorio de Medicina Traslacional, Departamento de Ciencias Médicas, Facultad de Medicina, Universidad de Girona, Girona

²Xarxa de Unitats de Lípids de Catalunya, Girona

³Unidad de Lípidos, Hospital de Blanes, Blanes (Girona)

⁴Unidad de Lípidos y Arteriosclerosis, Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario San Joan de Reus, Institut d'Investigació Sanitària Pere Virgili, Universidad Rovira i Virgili, Reus (Tarragona)

⁵CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas (CIBERDEM)

⁶Grup d'Investigació en Salut Cardiovascular de Girona, Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol, Girona

⁷Institut d'Investigació Biomèdica de Girona Dr. Josep Trueta, Institut Català de la Salut, Salt (Girona)

Resumen

La hipercolesterolemia familiar (HF) es la enfermedad autosómica dominante más frecuente, con una frecuencia estimada en torno a 1/250 habitantes, y es la mayor causa de enfermedad coronaria precoz. En la HF es fundamental un diagnóstico precoz, así como el inicio de una terapia hipolipidemiante temprana e intensiva. El objetivo del presente trabajo es analizar la existencia de desigualdades de sexo o género a través del análisis masivo de datos. Se analizan 2.554.644 sujetos (1.343.973 mujeres y 1.210.671 hombres) con determinación de colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (C-LDL). Tras aplicar los puntos de corte de C-LDL por edad definidos en población española se detectan

14.699 sujetos con fenotipo de HF (7952 mujeres y 6747 hombres). Se analizan las prevalencias de HF, la presencia de enfermedad cardiovascular (ECV) y el tratamiento realizado por grupos de edad y sexo. Se utilizan criterios diagnósticos homogéneos sin considerar las diferencias fisiológicas entre sexos, lo que puede llevar a un retraso en el diagnóstico en las mujeres respecto a los varones. Se observa una mayor asociación de ECV en los hombres respecto a las mujeres con HF, pero al comparar la prevalencia de ECV respecto a la población sana no se observan diferencias por sexo. Se detecta un menor uso de estatinas de potencia elevada y una menor utilización de terapia combinada en las mujeres que en los hombres. La aproximación a la HF a través del análisis masivo de datos del mundo real refleja diferencias de sexo y probablemente de género.

Palabras clave: *big data*, desigualdad de género, diferencias de sexo, hipercolesterolemia familiar, *smart data*.

Introducción

La enfermedad cardiovascular (ECV), especialmente la enfermedad coronaria (EC), es la causa más frecuente de muerte en la población española y la principal causa de invalidez y disminución de la calidad de vida¹. Tradicionalmente, la EC se ha considerado una enfermedad sobre todo de hombres, lo que ha llevado a una infrarrepresentación de las mujeres en los estudios, así como a su infradiagnóstico e infratratamiento en ellas². En los últimos años se está observando una disminución de la mortalidad por EC en las mujeres, excepto, sorprendentemente, en las

jóvenes³. La hipercolesterolemia familiar (HF) es la enfermedad autosómica dominante más habitual, con una frecuencia estimada en torno a 1/250 habitantes, sin diferencias por sexos. La HF es la causa más frecuente de EC precoz. Se calcula que, sin tratamiento, el 60% de los hombres menores de 50 años y el 30% de las mujeres menores de 60 años con HF presentarán un evento coronario⁴. Es fundamental, por tanto, establecer un diagnóstico y un tratamiento hipolipidemiante precoces. No obstante, se considera que solo estarían diagnosticados un 10% de los pacientes, y que en muchos casos está infratratada⁵.

El análisis masivo de los datos sanitarios puede complementar la información derivada de los ensayos y estudios clínicos, que representan en torno al 4% de los/las pacientes, y ayudar a obtener una visión global del mundo real. Esta nueva visión de los datos (*real-world-evidence*) puede facilitar una mejor comprensión de las diferencias de sexo y género, y ayudar a establecer políticas sociales y sanitarias que contribuyan a disminuir las inequidades en salud⁶.

El objetivo del presente trabajo es analizar la HF desde la perspectiva de género mediante el análisis de más de seis millones de pacientes.

Método

Estudio observacional utilizando una base de datos de práctica clínica real. Como fuente de información se utiliza el Sistema de Información para el Desarrollo de la Investigación en Atención Primaria (SIDIAP), base de datos clínicos de registros longitudinales anónimos que contiene la información de 6.177.972 pacientes entre 2006 y 2014. El SIDIAP incluye información sobre la actividad clínica de 3414 médicos de 274 centros de

atención primaria del Instituto Catalán de la Salud, entidad pública que da cobertura sanitaria al 85% de la población de Cataluña. Incluye diagnósticos (Clasificación Internacional de Enfermedades [CIE-10]), información de alta hospitalaria (CIE-9/10), pruebas de laboratorio y medicamentos dispensados por farmacias comunitarias. La calidad de los datos del SIDIAP ha sido previamente documentada para estudiar la epidemiología de las ECV⁷. El presente estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica del SIDIAP.

En el estudio se incluyeron todos los registros del SIDIAP para individuos mayores de 8 años vivos en diciembre de 2014 y con al menos una medición de colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) entre 2006 y 2014. Se excluyeron los pacientes menores de 8 años, con antecedentes de hipotiroidismo, síndrome nefrótico o triglicéridos basales ≥ 400 mg/dl.

Variables

Se consideró que los participantes recibían terapia hipolipidemiante si sus registros mostraban al menos una

retirada de estatina o ezetimiba de la oficina de farmacia en los 6 meses previos al análisis con determinación del C-LDL, y no tratados en caso contrario. En los pacientes bajo tratamiento hipolipidemiante se calculó el valor basal del C-LDL mediante un algoritmo de imputación según la metodología descrita por Jogersen et al.⁸. La adherencia al tratamiento se calculó de acuerdo con la *Medication Possession Ratio* (MPR), es decir, la proporción de días de un periodo de 6 meses que quedan cubiertos por la dispensación de tratamiento hipolipidemiante observada en la farmacia. Los tratamientos hipolipidemiantes se clasificaron en función de su capacidad de reducción del C-LDL: baja, <30%; moderada, 30-50%; alta, 50-60%; y muy alta, >60%.

Se ha definido el fenotipo de HF de acuerdo con los puntos de corte del C-LDL ajustados por edad utilizados para la población adulta española: >18-30 años, >230 mg/dl; 31-39 años, >238 mg/dl; 40-48 años, >260 mg/dl; y >49 años, >255 mg/dl⁹.

El diagnóstico de ECV, incluyendo enfermedad arterial periférica, EC e

ictus isquémico, y la presencia de diabetes *mellitus*, hipertensión, hipercolesterolemia y tabaquismo, se determinaron a partir de la CIE-10 y la CIE-9 en los registros de atención primaria y hospitalaria.

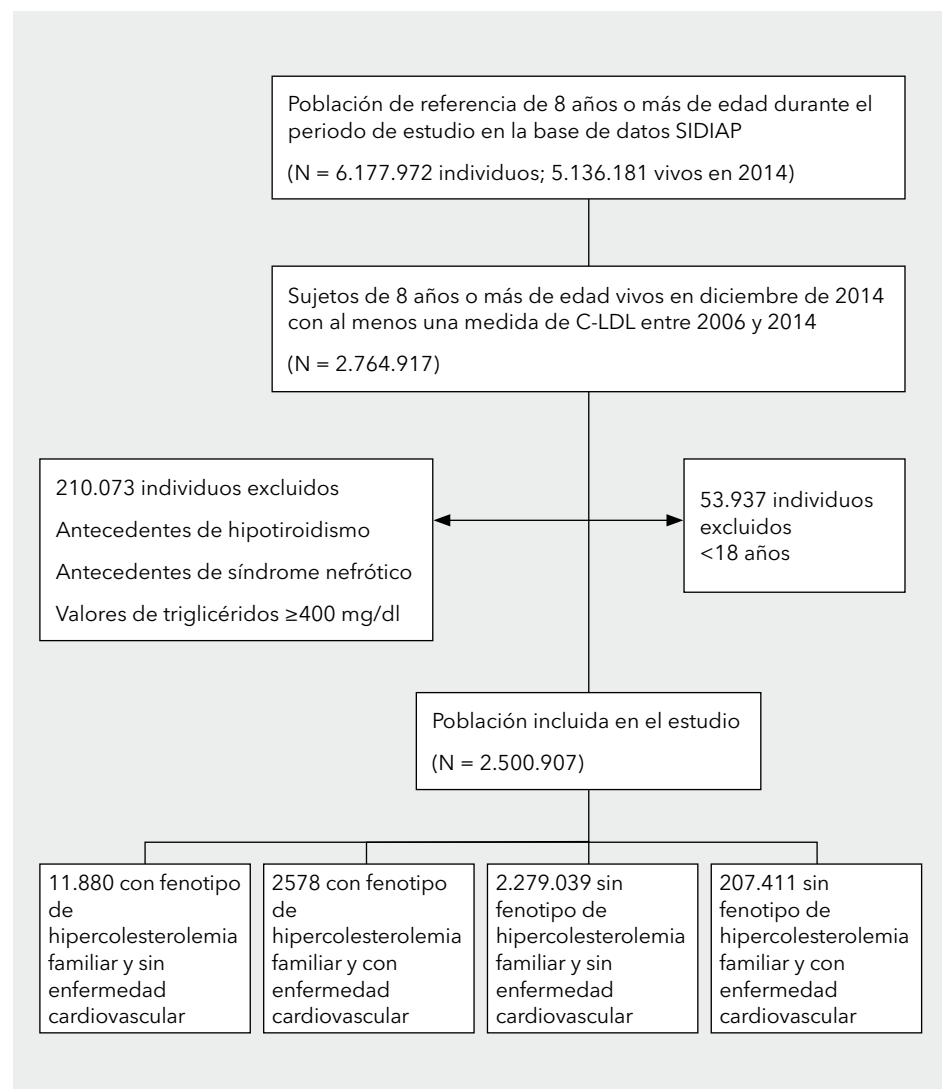
Análisis estadístico

Los resultados se expresaron como porcentajes para las variables categóricas y como medias para las variables continuas. Las variables incluidas en el modelo de imputación fueron la edad, el sexo, la dosis y el tipo de hipolipidemiante, la adherencia al tratamiento (medido por *Medication Possession Ratio* [MPR]) y la presencia de diabetes *mellitus*. El análisis estadístico se llevó a cabo utilizando R-software.

Resultados

Se registró al menos una medición de C-LDL de 2.764.917 personas. De ellas, 2.554.644 personas (1.343.973 mujeres y 1.210.671 varones) cumplieron todos los criterios de inclusión. Se identificaron 14.699 personas con fenotipo de HF (7952 mujeres y 6747 varones) (fig. 1). La prevalencia de HF en la población global es del 0,59%

Figura 1. Diagrama de flujo de la población a estudio.

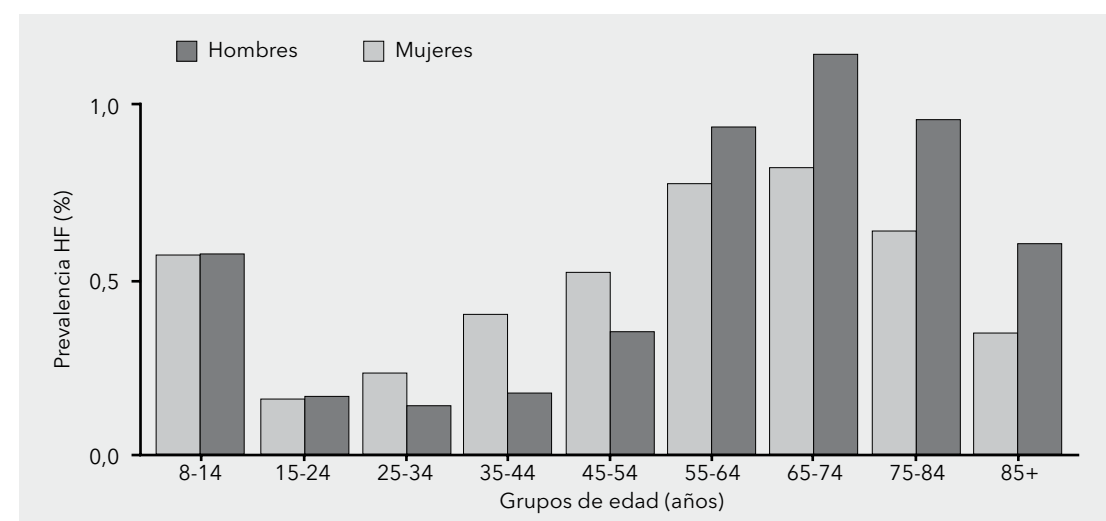


para las mujeres y el 0,56% para los hombres. Al analizar por subgrupos de edad y por sexo no se observan diferencias significativas en la prevalencia por sexos hasta los 24 años (0,57%), pero a partir de esta edad sí se detectan diferencias por sexo (fig. 2).

En el análisis de la presencia de ECV se detectó que el 64% de los eventos cardiovasculares se producen en los varones. Al analizar la ratio de ECV dentro de cada grupo se observa un

incremento respecto a la población sana de en torno a 2,88 en los varones y 2,90 en las mujeres. En todos los grupos de edad se observa un uso de estatinas menos potentes en las mujeres respecto a los hombres; en total, un 7% menos de tratamiento de alta intensidad en las mujeres. Se observa un menor uso de terapia combinada en las mujeres. En la franja de edad de 8 a 45 años, la adherencia medida por MPR es mayor en las mujeres que en los hombres, y a

Figura 2. Infradiagnóstico de la hipercolesterolemia familiar (HF) en mujeres jóvenes (de 35 a 45 años).



partir de esta edad se invierte. Los valores de C-LDL pretratamiento son similares en ambos sexos, siendo significativamente mayores en las mujeres tratadas respecto a los hombres (145,70 vs. 132,25, respectivamente).

Discusión

La aproximación a la HF a través del análisis masivo de datos refleja diferencias de sexo que deben tenerse en cuenta. Se utilizan criterios diagnósticos homogéneos sin considerar las diferencias fisiológicas a lo largo la vida en el metabolismo lipídico entre mujeres y hombres. Este hecho puede llevar a un retraso en la edad de diagnóstico de la HF en mujeres jóvenes. Al comparar la prevalencia de ECV en pacientes con HF respecto a la población sana no se observan diferencias por sexo. A pesar de las evidencias del beneficio y de la seguridad del tratamiento con estatinas en ambos sexos, se detecta un menor uso de estatinas de potencia elevada y una menor utilización de terapia combinada en las mujeres respecto a los hombres, lo que se traduce en peores resultados lipídicos.

En el estudio de Akioyamen et al.⁴, un metaanálisis con 19 estudios y más de dos millones de pacientes incluidos, se observa una prevalencia global de HF similar en ambos sexos. Hay que destacar que de los 19 estudios incluidos solo en nueve se hace un análisis diferenciado por sexos, y solo en tres por edades y sexo. Ninguno de estos tres trabajos está realizado en población mediterránea.

En el presente trabajo, al analizar la prevalencia de HF por edades y sexos, utilizando los puntos de corte definidos en población española, se observa que la prevalencia es igual en ambos sexos hasta los 25 años de edad, luego es mayor en los varones hasta los 55 años y a partir de esta edad es mayor en las mujeres, probablemente debido a la mayor mortalidad en los hombres a partir de esta edad. Hay que destacar que, en nuestra población, las mujeres de 35 a 45 años con HF tienen hasta ocho veces más EC que la población femenina de su misma edad sin HF, por lo que es especialmente importante una detección precoz para poder iniciar cuanto antes la terapia hipolipidemiante¹⁰. Dado que la HF es

una enfermedad autosómica dominante con igual penetrancia en ambos sexos, estas diferencias se deben probablemente a la utilización de criterios homogéneos en la definición sin considerar las variaciones fisiológicas diferenciadas por sexos de C-LDL a lo largo de la vida. En el nacimiento, los valores de colesterol son similares en hombres y mujeres. Los varones de 10 a 17 años tienen iguales cifras de C-LDL que las mujeres, pero las partículas de C-LDL son más aterogénicas en los varones. El C-LDL tiende a aumentar en ambos sexos a partir de los 20 años, aunque más rápido en los hombres. Entre los 20 y los 49 años, los hombres experimentan un incremento en los valores de C-LDL de hasta un 64%. En las mujeres, las cifras de C-LDL no cambian entre los 18 y los 35 años, y luego se observa un incremento del 42% hasta los 59 años¹¹. El embarazo se asocia de manera fisiológica a elevaciones del 30-50% del colesterol total, los triglicéridos y el C-LDL, por lo que las mujeres con HF pueden alcanzar cifras de colesterol muy altas durante el embarazo, con unos valores medios de C-LDL en torno a 332 mg/dl¹². En el momento actual se recomienda

suspender las estatinas 3 meses antes de la gestación y reiniciarlas tras finalizar la lactancia. Si el índice de natalidad media en España se sitúa en 1,34 por mujer¹³ y el tiempo de lactancia medio en España es de 6 meses, quiere decir que las mujeres con HF en edad fértil y en tratamiento con estatinas reciben de media 24 meses menos de tratamiento hipolipidemiante que los varones en su misma franja de edad. Existen pocos estudios en los que se evalúen la seguridad de los fármacos hipolipemiantes durante el embarazo y el impacto sobre el riesgo cardiovascular que tiene en las mujeres con HF el abandono del tratamiento durante el periodo perigestacional. Otro aspecto a tener en cuenta es que en la posmenopausia se observan valores más elevados de C-LDL respecto a la premenopausia, así como un cambio hacia partículas más pequeñas y aterogénicas¹². Existen factores raciales que pueden modificar los cambios lipídicos en la posmenopausia, por lo que es especialmente importante ajustar los valores de lípidos por raza y sexo¹⁴. En nuestro estudio, el impacto de la raza se ha considerado escaso porque menos del 4% de la población residente

en Cataluña es de raza no caucásica. En las mujeres jóvenes de clase social menos favorecida se observan valores más bajos de colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) y más altos de C-LDL¹⁵.

Es conocido que la HF se asocia a un riesgo elevado de EC precoz en ambos sexos⁵. En la mayoría de los trabajos publicados en población con HF se destaca el efecto protector del sexo femenino respecto a los hombres en cuanto a la aparición de ECV¹⁶. En los datos obtenidos en el presente estudio se observa, en todos los grupos de edad con fenotipo de HF, un aumento en la prevalencia de la ECV, en especial de la EC, concentrándose dos tercios de los casos de ECV en los hombres. No obstante, cuando analizamos por sexos respecto a la población libre de HF, tanto en varones como en mujeres la ECV es dos veces más frecuente que en la población sana. Es importante destacar este dato, ya que de lo contrario se puede inducir a infraestimar el riesgo de ECV en la población femenina con HF. Por otro lado, hay indicios que apuntan al impacto diferente de los factores de riesgo cardiovascular en hombres y

mujeres con HF. Los antecedentes familiares de ECV y los valores bajos de C-HDL tendrían más peso en los hombres, y el tabaquismo y los valores altos de lipoproteína a tendrían más impacto en las mujeres. La diabetes tendría igual impacto en las mujeres y los hombres con HF¹⁷. La primera función de riesgo publicada en población con HF no diferencia por sexos¹⁸. Es importante impulsar estudios de incidencia de ECV disgregados por sexos en la población con HF.

Existen amplias evidencias que han demostrado que las estatinas son eficaces tanto en mujeres como en hombres con riesgo cardiovascular elevado¹⁹. En la población con HF se recomienda un uso precoz e intensivo de estatinas potentes para disminuir el riesgo de ECV⁵. En nuestro estudio se detecta una mayor proporción de mujeres en tratamiento con estatinas, pero un uso menor de estatinas de alta o muy alta potencia en comparación con los varones, así como un menor uso de terapia de combinación a pesar de la evidencia del beneficio tanto en hombres como en mujeres²⁰. En un estudio realizado en 3157 pacientes

diagnosticados de HF en clínicas de lípidos americanas, las mujeres, comparadas con los hombres, eran diagnosticadas 4 años de media más tarde, tenían un 40% menos de probabilidades de recibir estatinas, un 40% menos de probabilidades de recibir terapia hipolipidemiante de alta potencia, un 32% menos de probabilidades de alcanzar el objetivo lipídico de C-LDL <100 mg/dl marcado por las sociedades científicas, y un 21% menos de probabilidades de reducir al menos un 50% los valores de C-LDL²¹. Probablemente, el uso de un tratamiento hipolipidemiante menos intensivo en las mujeres con HF se deba a una infraestimación del riesgo en la población femenina, en especial en las mujeres premenopáusicas.

En nuestro trabajo se ha detectado una menor adherencia al tratamiento con estatinas en las mujeres mayores de 45 años respecto a los hombres. En un metaanálisis de 3022 potenciales publicaciones relevantes, de las cuales en 53 se realizaba un análisis disgregado por sexo, las mujeres presentaban un 10% más de riesgo de no adherencia al tratamiento que los

hombres²². Otros estudios señalan que las mujeres podrían presentar una mayor incidencia de efectos adversos bajo tratamiento con estatinas, sobre todo mialgias y aparición de nuevos casos de diabetes, y estos hechos podrían influir en una menor adherencia²³. Se necesitan estudios prospectivos en los que las mujeres estén suficientemente representadas para evaluar si existen diferencias en la seguridad de las estatinas por sexo y así poder hacer recomendaciones de prescripción individualizadas según el sexo. En un metaanálisis realizado para evaluar la eficacia y la seguridad de las estatinas, las mujeres representaban solo el 27% de la población incluida²⁴.

En conclusión, en la HF se detectan importantes diferencias por sexo que deben tenerse en consideración al establecer el diagnóstico y el tratamiento. Por otro lado, hay diferencias por sexo, que podrían llegar a ser de género, en el uso de tratamiento hipolipidemiante de alta intensidad, con un menor uso en las mujeres, probablemente secundario a una infraestimación del riesgo cardiovascular en la población

femenina, pero sin poder descartar otras causas, como el efecto de una peor tolerabilidad.

Para reducir las desigualdades en salud es fundamental concienciar a las sociedades científicas y a la administración sanitaria de la necesidad de diseñar la investigación en salud y la recomendación de directrices con la perspectiva de sexo y género. Es crucial conocer las diferencias por sexo y evitar las desigualdades por género para evitar las inequidades en salud. El derecho a la salud es un derecho de todos y de todas, y para que sea posible es importante conocer los diferentes factores que influyen en la salud y la enfermedad de los hombres y de las mujeres, de manera que podamos dar una atención personalizada y equitativa para lo que cada persona necesita. El análisis masivo de datos puede ser una herramienta útil para aproximarnos a la salud desde la perspectiva del sexo y del género, pues nos aporta una información muy valiosa del mundo real y nos ayuda a detectar posibles inequidades. El análisis masivo de datos reales (*real-world-evidence*) puede ser

también una herramienta útil para detectar diferencias injustas en el acceso a oportunidades, ilustrar las necesidades de mujeres y hombres, y facilitar el diseño de políticas eficaces de desarrollo y ayuda. Si queremos avanzar en la erradicación de la desigualdad al diseñar los algoritmos matemáticos útiles en el análisis masivo de datos, hay que evitar incorporar los mismos sesgos de sexo o género que se han venido utilizando hasta el momento en el análisis epidemiológico tradicional. Es fundamental concienciar a los/las profesionales de la necesidad de compartir datos de calidad en abierto con criterios FAIR (fiables, accesibles, con interoperabilidad y reutilizables), y de desglosar los datos por sexo, edad y raza. Es necesario insistir a los gobiernos para que inviertan en el análisis masivo de datos con perspectiva de género, instar a la ciudadanía y la sociedad civil a asumir un rol activo, y reclamar el acceso a los datos disponibles desde la perspectiva de género. Se debe proteger la intimidad y la confidencialidad de las personas para evitar un uso de los datos con fines exclusivamente economicistas o mercantilistas.

Financiación

Ministerio de Economía, a través del Instituto de Salud Carlos III (Red de Investigación Cardiovascular Programa HERACLES RD12/0042 y Red RedIAPP RD12/0007) y European Regional Development Funds (ERDF-FEDER), CIBERCV. Generalitat de Catalunya, a

través de la Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris de Recerca (2014 SGR 240 y 2014 SGR 902) y de la Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya, Pla Estratègic de Recerca i Innovació en Salut (PERIS) (SLT002/16/00145). Fundació Marató-TV3-2014.

Debate

Raúl Mercer: ¿Crees que los proveedores de salud saben que existen diferencias por sexo? ¿En qué medida estas diferencias se reflejan en los patrones de prescripción? ¿Crees que la industria farmacéutica desempeña algún papel en la promoción del consumo de medicamentos de forma diferente entre hombres y mujeres?

Alberto Zamora: Hasta ahora, el uso masivo de datos por parte de la Administración estaba centrado en aspectos económicos y de gestión, pero creo que deberíamos sacar el máximo provecho a estas bases para

poder mejorar la asistencia clínica. Tras el análisis de datos nos dimos cuenta de que se había ignorado a una parte importante de pacientes e infraestimado a un grupo de pacientes de alto riesgo. Hay identificadas 14.000 personas que no están diagnosticadas, de las que 1000 son menores, pero no podemos acceder a sus datos y avisar a los servicios de salud para que los diagnostiquen y traten. Afortunadamente está en marcha un estudio nacional para identificar cuáles son los valores diferenciados entre mujeres y hombres. En cuanto a la prescripción, la industria farmacéutica sí tiene un

papel en la prescripción de ciertos medicamentos (como los del colesterol).

María Teresa Ruiz Cantero: Tu presentación me ha parecido muy interesante, ya que partiendo de unas diferencias por sexo, que al principio podían parecer de tipo genético, gracias al análisis masivo de datos se ha demostrado que efectivamente hay un componente genético; y además un impacto de género. Y creo que este será el camino que se adoptará en otras enfermedades.

Rosa Magallón: ¿Se ha investigado por qué hay más efectos secundarios en las mujeres que en los hombres?

Alberto Zamora: En la revisión europea que he citado se concluye que las mujeres que toman fármacos cardiovasculares tienen entre 2 y 2,5 veces más probabilidades de padecer efectos secundarios y adversos que los hombres con el mismo fármaco y la misma dosis, por las diferencias en la actividad enzimática y en el metabolismo farmacológico (absorción, distribución, excreción, etc.). Y seguimos utilizando las mismas

dosis para hombres y mujeres. Probablemente deberían hacerse unas recomendaciones específicas por sexo.

Rosa Magallón: Un par de apuntes sobre los estudios clínicos: hay pocos que incluyan mujeres embarazadas, y además creo que uno de los factores más influyentes es que los estudios sobre enfermedad cardiovascular están liderados principalmente por hombres.

Alberto Zamora: Tienes razón, hay pocos estudios en el campo de la enfermedad cardiovascular, pero también hay que tener en cuenta la posibilidad de la teratogenicidad.

María Teresa Ruiz Cantero: A raíz del comentario, creo que sería interesante explorar los sesgos de género en los ensayos clínicos. Desde 1994, la Food and Drug Administration publicó unas recomendaciones para el estudio y la evaluación de las diferencias de género en la evaluación clínica de fármacos, pero de momento la Agencia Europea de Medicamentos no las ha incorporado. Desde la perspectiva de género no se discute la eficacia de los productos, sino la aparición de reacciones cruzadas debido a la

variabilidad hormonal de las mujeres. ¿Crees que hay estudios de este tipo?

Alberto Zamora: Hay pocos estudios en los que se consideren diferencias por sexo, y tampoco hay recomendaciones específicas para el tratamiento, de acuerdo con el último metaanálisis realizado. Es necesario llevar a cabo estudios específicos para identificar los efectos adversos y cómo hay que mejorar los tratamientos para hombres y mujeres.

María Dolores Arenas: Has mencionado que las mujeres están menos tratadas por parte de los médicos. ¿Cómo es posible?

Alberto Zamora: En números absolutos, hay más mujeres que hombres en tratamiento para la hipercolesterolemia familiar, pero su tratamiento es menos intenso, es decir, las estatinas que se usan para tratarlas son menos potentes que las de los hombres, y también se someten a menos terapias combinadas. Probablemente se está infraestimando el riesgo en las mujeres.

María Dolores Arenas: Esta situación se repite en varias enfermedades; aquí

en la hipercolesterolemia familiar, y también en diálisis y en las enfermedades pulmonares, como ya hemos visto. No sé si se debe al tamaño físico, como ha comentado Eliseo Pascual, y como las mujeres son más pequeñas de tamaño, existe la creencia de que se les debe dar menos dosis por ser más livianas. Y esto es un problema, porque bajo esa creencia hay muchas mujeres infratratadas.

Alberto Zamora: Creo que el error que cometen los profesionales es asumir que el sexo femenino es un factor protector y que si el paciente es una mujer tiene menos riesgo de sufrir alguna enfermedad. Estas afirmaciones pueden llevar a las mujeres a recurrir menos a la ayuda médica.

Mar Blasco: Un factor que quizá haya que tener en cuenta en los estudios, aparte de las dosis, es la adherencia, y por qué las mujeres abandonan el tratamiento. Quizá la aparición de efectos secundarios sobrepasa el beneficio inmediato que puedan obtener y por ello abandonan el tratamiento.

Alberto Zamora: Tienes razón, en los estudios en general hay que averiguar por qué la adherencia es menor en las mujeres.

Ana Belén Espejo: Me ha sorprendido la cantidad de datos que podéis analizar a través de las bases de datos. Al contrario que durante el embarazo, que se realizan muchos análisis pero no se determina el perfil lipídico ni se hacen determinaciones porque por la fisiopatología y la evolución del embarazo los resultados están alterados, como no analizamos perdemos una oportunidad para diagnosticar a estas pacientes de otras posibles enfermedades. Hace 20 años, para prescribir anticonceptivos sí se realizaban algunas determinaciones analíticas, pero hoy solo se miden la presión arterial y el índice de masa

corporal. Me preocupa un poco, porque trabajamos para promocionar la salud, pero estamos perdiendo oportunidades para diagnosticar hipercolesterolemia familiar porque no tenemos las herramientas adecuadas.

Alberto Zamora: Cualquier contacto es una oportunidad. Más que en ginecología, la mayoría de las mujeres jóvenes que han ido a atención primaria se han hecho un análisis, y ese era el momento para diagnosticarlas. En el caso de los niños hay un debate sobre el cribado universal, pero está claro que el mejor momento para poder diagnosticarlos es cuando hacen contacto sanitario. Una vez diagnosticados, son fundamentales los estudios genéticos en cascada directa e inversa a los familiares de primer orden.

Bibliografía

1. García González JM. Contribuciones de la mortalidad cardiovascular a la esperanza de vida de la población española de 1980 a 2009. *Rev Esp Cardiol.* 2013;66:848-53.

2. Wenger NK. Sauce for the goose versus sauce for the gander. Should men and women play the same game but with different rules? *Circulation.* 2018;137:791-3.
3. Balder JW, Rimbert A, Zhang X, Viel M, Kanninga R, van Dijk F, et al. Genetics, lifestyle, and low-density lipoprotein cholesterol in young and apparently healthy women. *Circulation.* 2018;137:820-31.
4. Akioyamen LE, Genest J, Shan SD, Reel RL, Albaum JM, Chu A, et al. Estimating the prevalence of heterozygous familial hypercholesterolaemia: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2017;7:e016461.
5. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J.* 2013;34:3478-90a.
6. Vaitla B, Bosco C, Alegana V, Bird T, Pezzulo C, Hornby G, et al. Big data and the well-being of women and girls. Applications on the Social Scientific Frontier. New York: Data 2x, United Nations Foundation; March 2017. Disponible en: <http://www.data2x.org/wp-content/uploads/2017/03/Big-Data-and-the-Well-Being-of-Women-and-Girls.pdf>.
7. Ramos R, Balló E, Marrugat J, Elosua R, Sala J, Grau M, et al. Validity for use in research on vascular diseases of the SIDAP (Information System for the Development of Research in Primary Care): the EMMA study. *Rev Esp Cardiol.* 2012;65:29-37.
8. Jorgensen NW, Sibley CT, McClelland RL. Using imputed pre-treatment cholesterol in a propensity score model to reduce confounding by indication: results from the multi-ethnic study of atherosclerosis. *BMC Med Res Methodol.* 2013;13:81.
9. Civeira F, Ros E, Jarauta E, Plana N, Zambón D, Puzo J, et al. Comparison of genetic versus clinical diagnosis in familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol.* 2008;102:1187-93.
10. Zamora A, Masana L, Comas-Cufí M, Vila A, Plana N, García-Gil M, et al. Familial hypercholesterolemia in a European Mediterranean population – prevalence and clinical data from 2.5 million primary care patients. *J Clin Lipidol.* 2017;11:1013-22.
11. Balder JW, de Vries JK, Nolte IM, Lansberg PJ, Kuivenhoven JA, Kamphuisen PW, et al. Lipid and lipoprotein reference values from 133,450 Dutch lifelines participants: age- and gender-specific baseline lipid values and percentiles. *J Clin Lipidol.* 2017;11:1055-64.
12. Phan BAP, Toth PP. Dyslipidemia in women: etiology and management. *Int J Women Health.* 2014;6:185-94.

13. INEbase. Estadística de nacimientos. Movimiento natural de la población. 1.1. Nacimientos por edad de la madre, mes y sexo (Resultados nacionales). Madrid: Instituto Nacional de Estadística. 2018. (Consultado el 18/2/2018.)
Disponibile en: www.ine.es/jaxi/Tabla.htm?path=/t20/e301/provi/l0/&file=01001.px&L=0
14. Engeda JC, Holliday KM, Hardy ST, Chakladar S, Lin DY, Talavera GA, et al. Transitions from ideal to intermediate cholesterol levels may vary by cholesterol metric. *Sci Rep*. 2018;8:2782.
15. Murphy A, Palafox B, O'Donnell O, Stuckler D, Perel P, AlHabib KF, et al. Inequalities in the use of secondary prevention of cardiovascular disease by socioeconomic status: evidence from the PURE observational study. *Lancet Glob Health*. 2018;6:e292-301.
16. Pérez de Isla L, Alonso R, Mata N, Saltijeral A, Muñoz O, Rubio-Marín P, et al. Coronary heart disease, peripheral arterial disease, and stroke in familial hypercholesterolaemia: insights from the SAFEHEART registry (Spanish Familial Hypercholesterolaemia Cohort Study). *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016;36:2004-10.
17. Allard MD, Saeedi R, Yousefi M, Frohlich J. Risk stratification of patients with familial hypercholesterolemia in a multi-ethnic cohort. *Lipids Health Dis*. 2014;13:65.
18. Pérez de Isla L, Alonso R, Mata N, Fernández-Pérez C, Muñoz O, Díaz-Díaz JL, et al. Predicting cardiovascular events in familial hypercholesterolemia: the SAFEHEART registry (Spanish Familial Hypercholesterolemia Cohort Study). *Circulation*. 2017;135:2133-44.

19. Kostis WJ, Cheng JQ, Dobrzynski JM, Cabrera J, Kostis JB. Meta-analysis of statin effects in women versus men. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:572-82.
20. Kato ET, Cannon CP, Blazing MA, Bohula E, Guneri S, White JA. Efficacy and safety of adding ezetimibe to statin therapy among women and men: insight from IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *J Am Heart Assoc*. 2017;6(11): pii: 006901.
21. Amrock SM, Duell PB, Knickelbine T, Martin SS, O'Brien EC, Watson KE. Health disparities among adult patients with a phenotypic diagnosis of familial hypercholesterolemia in the CASCADE-FH™ patient registry. *Atherosclerosis*. 2017;267:19-26.
22. Lewey J, Shrank WH, Bowry AD, Kilabuk E, Brennan TA, Choudhry NK. Gender and racial disparities in adherence to statin therapy: a meta-analysis. *Am Heart J*. 2013;165:665-78.
23. Rosano GM, Lewis B, Agewall S, Wassmann S, Vitale C, Schmidt H, et al. Gender differences in the effect of cardiovascular drugs: a position document of the Working Group on Pharmacology and Drug Therapy of the ESC. *Eur Heart J*. 2015;36:2677-80.
24. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, Mihaylova B, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet*. 2015;385:1397-405.