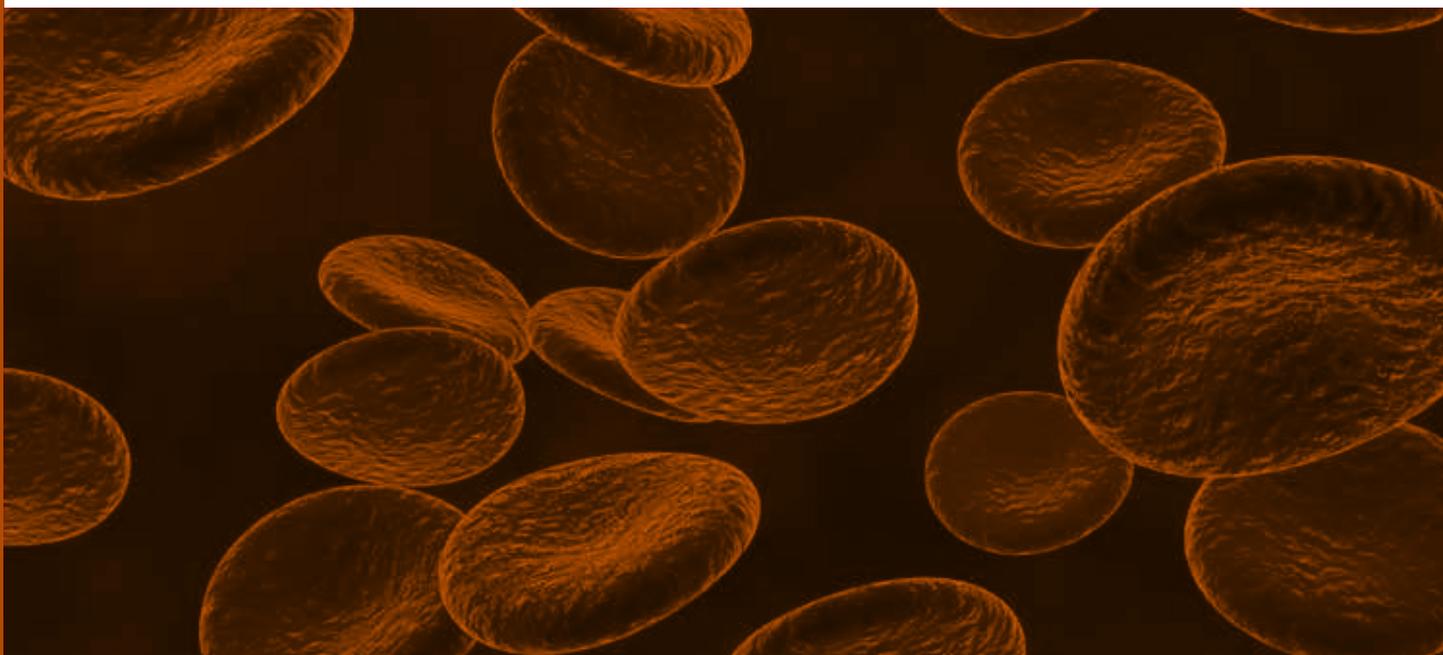


SALUD CARDIOVASCULAR



LÍPIDOS Y RIESGO CARDIOVASCULAR

Coordinación científica:
José María Mostaza

SUMARIO

■ ACTUALIZACIÓN, **Diagnóstico y tratamiento de la hipercolesterolemia familiar**, por **José María Mostaza**. 2 ■

La hipercolesterolemia familiar es una alteración genética del metabolismo lipoproteico, que se caracteriza por una marcada elevación del colesterol unido a LDL, lo que conlleva un marcado riesgo de padecer enfermedad cardiovascular prematura. Su diagnóstico precoz es de vital importancia. Sin embargo, la mayoría de los pacientes con esta enfermedad no están diagnosticados y, por tanto, no reciben un tratamiento adecuado. Este artículo revisa de forma esquemática las principales características de la enfermedad para su diagnóstico, así como las estrategias terapéuticas más útiles.

■ PUESTA AL DÍA 9 ■

Esta sección incluye breves comentarios de una selección de artículos de interés para el lector que revisan diferentes aspectos relacionados con los lípidos y el riesgo cardiovascular: efecto del tratamiento hipolipemiente en pacientes con hipercolesterolemia familiar, prevalencia mundial de la hipercolesterolemia familiar, eficacia y seguridad del uso de estatinas en niños y adolescentes con hipercolesterolemia familiar y utilidad del test genético en el diagnóstico de hipercolesterolemia familiar.

■ EN EL PUNTO DE MIRA 14 ■

Análisis infográfico de: Pérez de Isla L, Arroyo-Olivares R, Alonso R, *et al*, en representación de los investigadores SAFEHEART. Incidencia de eventos cardiovasculares y cambios en el riesgo estimado y en el tratamiento de la hipercolesterolemia familiar: registro SAFEHEART. Rev Esp Cardiol. 2020. DOI: 10.1016/j.recesp.2019.10.013

■ ENTREVISTA, **Dr. Xavier Pintó** 16 ■

El Dr. Xavier Pintó, del Hospital General Universitario de Bellvitge en Barcelona, nos habla sobre algunos aspectos de interés relacionados con las estatinas y la hipercolesterolemia familiar.

COORDINACIÓN

José María Mostaza

Unidad de Lípidos, Servicio de Medicina Interna, Hospital Carlos III, Madrid.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR

José María Mostaza

Unidad de Lípidos, Servicio de Medicina Interna, Hospital Carlos III, Madrid.

■ INTRODUCCIÓN

La hipercolesterolemia familiar (HF) es una alteración genética del metabolismo lipoproteico, que se caracteriza por una marcada elevación del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL), lo que conlleva un marcado riesgo de padecer enfermedad cardiovascular prematura, fundamentalmente cardiopatía isquémica. Se estima que en la población general existe 1 paciente con HF por cada 250-300 personas, 1 por cada 30 sujetos con enfermedad coronaria y 1 por cada 15 con enfermedad coronaria prematura. Su diagnóstico precoz es importante dado que el descenso de la concentración de cLDL reduce el riesgo de enfermedad coronaria y acerca la esperanza de vida de la población afectada a la de la población general. Sin embargo, la mayoría de los pacientes con HF no están diagnosticados y, por tanto, no reciben un tratamiento adecuado.

La enfermedad se hereda de forma autosómica codominante. La mayoría de los pacientes con HF en los que se identifica un defecto genético presentan una mutación en el gen del receptor de las LDL. En un porcentaje menor de casos, la mutación se localiza en el gen de la apolipoproteína B, la única proteína estructural presente en las partículas de LDL, o en el gen de PCSK9; en este caso se trata de una mutación de ganancia que incrementa las concentraciones plasmáticas de PCSK9, una proteína implicada en la destrucción del receptor de LDL. De forma excepcional se han descrito mutaciones en otros genes que codifican proteínas implicadas en el metabolismo del cLDL, como APOE, STAP1 o LDLRAP1, esta última con una herencia autosómica recesiva.

Como consecuencia de cualquiera de las mutaciones previas, se produce una reducción del aclaramiento hepá-

tico de las partículas de LDL, con el subsiguiente incremento de su concentración en sangre y su depósito en la pared arterial. La magnitud de la elevación del cLDL es dependiente del tipo de mutación, del tipo de herencia, en heterocigosis u homocigosis, y de diversos factores exógenos, como la presencia de obesidad, la dieta, etc.

■ DIAGNÓSTICO DE LA HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR

Los pacientes con HF heterocigota suelen tener una concentración media de colesterol en sangre muy elevada, habitualmente por encima de 300-400 mg/dL (cLDL entre 250 y 350 mg/dL). Algunos de ellos presentan lesiones cutáneas derivadas del depósito de colesterol en localizaciones atípicas. Estas lesiones son cada vez menos frecuentes desde que el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad son más precoces. Las más características son:

- **Xantomas.** Se trata del depósito de cristales de colesterol sobre ciertos tendones, sobre todo el tendón de Aquiles y, menos frecuentemente, en los codos y en los extensores de los dedos de la mano.
- **Arco corneal.** Se produce por el depósito de colesterol en la cornea, lo que origina un arco que se observa en su parte externa. Es un hallazgo muy habitual en personas de edad avanzada, pero en menores de 45 años se observa casi exclusivamente en sujetos con HF.
- **Xantelasmas.** Derivan del depósito de colesterol en los párpados, observándose como placas sobreelevadas de

color amarillento. No son específicos de los pacientes con HF, ya que también se observan en pacientes con otros tipos de hipercolesterolemia o incluso en sujetos con el colesterol normal.

Los pacientes con HF desarrollan arteriosclerosis a edades tempranas y, como consecuencia de ello, presentan un riesgo muy elevado de enfermedad coronaria y, en menor medida, de enfermedad cerebrovascular o enfermedad arterial periférica. Antes de disponer de fármacos hipolipemiantes eficaces, la mitad de los varones con HF presentaba un infarto de miocardio antes de los 50 años. Actualmente, estos pacientes tienen un pronóstico similar al de la población general, siempre que el diagnóstico sea precoz y si se instaure un tratamiento adecuado.

Los sujetos con HF homocigota suelen tener una concentración de colesterol superior a 500 o 600 mg/dL. Estos pacientes tienen un riesgo extraordinario de complicaciones coronarias en la infancia, por lo que deben recibir tratamiento energético de inmediato.

En general, el diagnóstico de HF puede establecerse de dos maneras:

- ▶ **Diagnóstico fenotípico.** Se establece mediante la elaboración de una adecuada historia clínica familiar y personal, la exploración física y la determinación del cLDL. Todos estos datos se puntúan y, en función del valor que se alcance, se establecen las probabilidades de padecer la enfermedad. De los recursos disponibles, el más utilizado en España es la puntuación de las clínicas de lípidos holandesas. Considera la historia familiar y personal de hipercolesterolemia, la existencia de enfermedad coronaria prematura en el paciente y/o en su familia, la presencia de hijos afectados, la existencia de lesiones oculares o cutáneas características de HF y la concentración de cLDL (**TABLA 1**). De acuerdo con la puntuación, el diagnóstico se establece como posible, probable o seguro. Otras ecuaciones como la MedPed o la del registro Simon-Broome se utilizan menos.
- ▶ **Diagnóstico genético.** Se realiza detectando la pre-

Tabla 1. Puntuación de las clínicas de lípidos holandesas para el diagnóstico de hipercolesterolemia familiar.

Historia familiar	Puntuación
Familiar de primer grado con antecedentes de enfermedad coronaria o familiar de primer grado con cLDL > percentil 95	1
Familiar de primer grado con xantomas y/o arco corneal o hijos menores de 18 años con cLDL > percentil 95	2
Historia personal	Puntuación
Evidencia de enfermedad coronaria prematura	2
Evidencia de enfermedad vascular cerebral o periférica prematura	1
Examen físico	Puntuación
Xantomas tendinosos	6
Arco corneal en una persona < 45 años	4
Analítica	Puntuación
Valores de cLDL > 330 mg/dL (> 8,5 mmol/L)	8
Valores de cLDL de 250-329 mg/dL (6,5-8,4 mmol/L)	5
Valores de cLDL de 195-249 mg/dL (5,0-6,4 mmol/L)	3
Valores de cLDL de 155-194 mg/dL (3,9-4,9 mmol/L)	1
Análisis genético	Puntuación
Mutación conocida del gen del receptor de las LDL	8
Diagnóstico de la hipercolesterolemia familiar	Puntuación
Seguro	> 8
Probable	6-8
Posible	3-5

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.

sencia de mutaciones funcionales en los genes que codifican el receptor de LDL, la apolipoproteína B o la PCSK9; otros genes potencialmente implicados son menos frecuentes.

Ocasionalmente, el diagnóstico de HF se ve dificultado por la ausencia de una mutación identificable en personas con rasgos fenotípicos muy sugestivos de la enfermedad. Se estima que esto ocurre hasta en un 20-40% de los casos en los que se obtiene un diagnóstico probable o seguro de acuerdo con las puntuaciones de la escala que se utiliza. Es posible que existan *loci*, aún no caracterizados, que sean responsables de la enfermedad; o también que existan hipercolesterolemias poligénicas graves que se solapen con el fenotipo de los sujetos con la enfermedad monogénica.

Del mismo modo, hay personas con una HF diagnosticada mediante estudio genético, generalmente familiares de un caso índice, cuya concentración de cLDL pudiera no ser especialmente elevada. Su diagnóstico es importante, ya que habitualmente su riesgo cardiovascular es mayor del estimado por la concentración de colesterol, al mantener esta elevación moderada ya desde el nacimiento.

Cuando se diagnostica a un paciente de HF, es preciso establecer una estrategia diagnóstica dirigida a identificar nuevos casos en su familia, idealmente mediante la búsqueda del gen afectado en todos sus miembros, lo que se ha denominado detección por cascada genética. Si no hubiera disponibilidad de test genéticos, se requiere determinar la concentración de cLDL en todos los familiares de primer grado y establecer la probabilidad sobre la base de dichos valores.

Además del diagnóstico de familiares de casos índice, el cribado de HF debería realizarse de forma proactiva en pacientes con enfermedad coronaria prematura y en sus familiares, en personas con cLDL muy elevado y en personas con lesiones oculares o cutáneas sugestivas de la enfermedad.

■ TRATAMIENTO DE LA HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR

Medidas higienicodietéticas

Todo paciente con HF debe seguir una serie de recomendaciones sobre su estilo de vida dirigidas a disminuir el colesterol y reducir el riesgo cardiovascular. En concreto se le debe recomendar:

- ▶ Una dieta baja en grasas saturadas y colesterol, con una cantidad de calorías dirigidas a acercarse a su peso ideal.
- ▶ La realización de ejercicio físico durante al menos 30 min diarios, adaptado a la edad y la forma física del paciente.
- ▶ El abandono del consumo de tabaco si fuera fumador.

Tratamiento farmacológico

El tratamiento farmacológico es necesario en la mayoría, si no todos, de los pacientes con HF. Hay diversos grupos terapéuticos eficaces para disminuirlo.

Estatinas

Las estatinas, o inhibidores de la hidroximetil glutaril CoA reductasa, son fármacos hipolipemiantes que han demostrado reducir la tasa de complicaciones cardiovasculares en numerosos ensayos clínicos, tanto en la prevención primaria como en la secundaria de la enfermedad cardiovascular. Estos fármacos inhiben la síntesis intracelular de colesterol, aumentando la expresión de receptores de LDL en la superficie celular, fundamentalmente en los hepatocitos, lo que conlleva un incremento del aclaramiento de LDL y el descenso de su concentración plasmática.

La eficacia hipolipemiente de las estatinas en pacientes con HF se ha demostrado en numerosos estudios. En términos porcentuales, este descenso es similar al observado en pacientes sin HF, si bien existe cierta variabilidad en la respuesta en función del tipo de mutación responsable de la enfermedad.

La magnitud del descenso depende del tipo y dosis de estatina empleada (**TABLA 2**). En los pacientes con HF, y como consecuencia de su importante elevación del colesterol, es necesario utilizar estatinas potentes a dosis elevadas que permitan reducciones del cLDL superiores al 50%. El tratamiento debe iniciarse directamente con dosis altas, sin que sea necesario proceder a su titulación progresiva. Es una obviedad indicar que el tratamiento debe mantenerse de por vida.

El tratamiento con estatinas ha permitido mejorar la supervivencia de los pacientes con HF, acercando su tasa de complicaciones cardiovasculares y de mortalidad al de la población general. Sin embargo, no se dispone de ensayos clínicos de morbimortalidad en esta población. Se han publicado ensayos clínicos que han evaluado el efecto de estos fármacos sobre la progresión de la arteriosclerosis. En el estudio ASAP (*Atorvastatin vs Simvastatin on Atherosclerosis*)

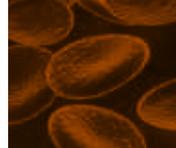


Tabla 2. Reducción porcentual del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad con diferentes estatinas a diferentes dosis

Atorvastatina	Fluvastatina	Pitavastatina	Lovastatina	Pravastatina	Rosuvastatina	Simvastatina	Reducción cLDL
—	40 mg	1 mg	20 mg	20 mg	—	10 mg	30%
10 mg	80 mg	2 mg	40 mg	40 mg	—	20 mg	38%
20 mg	—	4 mg	80 mg	—	5 mg	40 mg	41%
40 mg	—	—	—	—	10 mg	—	47%
80 mg	—	—	—	—	20 mg	—	55%
—	—	—	—	—	40 mg	—	63%

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.

Tomada de: FDA Drug Safety Communication: New restrictions, contraindications, and dose limitations for Zocor (simvastatin) to reduce the risk of muscle injury.

rosis Progression), el tratamiento con estatinas potentes a altas dosis redujo la progresión de la arteriosclerosis carotídea, en comparación con la utilización de dosis menos elevadas de estatinas menos potentes.

En general, los efectos adversos de las estatinas son infrecuentes, y se relacionan con la dosis empleada y su lugar de metabolización (lovastatina, simvastatina y atorvastatina son metabolizadas por el citocromo P450 3A4 hepático, un lugar común de interacciones farmacológicas). Los efectos adversos son mayores en personas de edad avanzada, con insuficiencia renal o hepática, con hipotiroidismo y en pacientes polimedicados. Los más frecuentes se relacionan con la presencia de mialgias y alteraciones de las enzimas hepáticas. La utilización de estatinas potentes a dosis elevadas se ha relacionado con la aparición de diabetes mellitus tipo 2 en pacientes con prediabetes.

Las estatinas no deben darse a mujeres embarazadas, ya que se ha demostrado su teratogenicidad a altas dosis en animales. En mujeres en edad fértil se debe exigir un método de anticoncepción fiable durante su uso, y se deben suspender al menos de 1 a 3 meses antes si se desea un embarazo. Tampoco se deben utilizar durante la lactancia.

Ezetimiba

La ezetimiba es un hipolipemiente oral que inhibe al receptor NPC1L1 (Niemann-Pick C1-Like 1) del enterocito, lo que produce un bloqueo selectivo de la absorción intestinal de colesterol y de otros esteroides de origen vegetal. En monoterapia logra descensos del cLDL de alrededor del 20%.

La ezetimiba estaría indicada en los pacientes intolerantes a las estatinas, en los pacientes en los que las estatinas estuvieran contraindicadas y, fundamentalmente

asociada a estas, si se requiriesen reducciones adicionales del colesterol, algo muy habitual en pacientes con HF. La combinación de estatinas y ezetimiba permite descensos adicionales del 18-25% del cLDL sobre los obtenidos con la estatina en monoterapia. Este descenso se acompaña de reducciones en la tasa de complicaciones cardiovasculares.

La ezetimiba se toma en una única dosis diaria a cualquier hora del día sin que existan interferencias con la comida. Tiene una excelente tolerancia y sus efectos secundarios son escasos. No precisa de ajuste de dosis en insuficiencia renal ni hepática. No se dispone de datos definitivos sobre su seguridad en embarazadas y no se debe administrar durante la lactancia.

Resinas de intercambio iónico

Las resinas de intercambio iónico, o secuestradores de ácidos biliares, son fármacos que aumentan la excreción fecal de ácidos biliares, lo que conduce a una reducción del depósito hepático de colesterol y, subsiguientemente, de su concentración plasmática. Las resinas más utilizadas son la resinoolestiramina, el colestipol y el colestevlam.

Las resinas descenden el cLDL de forma dependiente de la dosis. Este descenso es aditivo al obtenido con estatinas. Sus indicaciones serán las mismas que las de la ezetimiba. En pacientes con HF se han evaluado asociadas a estatinas y ezetimiba, produciendo reducciones adicionales del cLDL. Las resinas han demostrado reducir la tasa de complicaciones cardiovasculares en monoterapia en ensayos clínicos previos a la llegada de las estatinas. A pesar de todo ello, sus efectos adversos son frecuentes, lo que condiciona que el cumplimiento terapéutico sea bajo y el porcentaje de abandono de la medicación elevado.

El estreñimiento, la flatulencia y la pesadez abdominal son los principales factores que condicionan la suspensión de la medicación.

Anticuerpos anti-PCSK9

La PCSK9 es una proteína que regula el metabolismo del colesterol al facilitar la degradación del receptor de LDL. Su inhibición mediante la utilización de anticuerpos neutralizantes (alirocumab y evolocumab) aumenta la disponibilidad de receptores de LDL en la superficie del hepatocito, reduciendo la concentración de colesterol.

Los anticuerpos frente a PCSK9 son anticuerpos monoclonales humanos, que se inyectan por vía subcutánea cada 2 o 4 semanas y bloquean de forma inmediata, en horas, la PCSK9 circulante, lo que permite reducciones del cLDL que ya son perceptibles tras 48 h de iniciado el tratamiento.

Los anticuerpos anti-PCSK9 reducen la concentración de cLDL de forma dependiente de la dosis. Evolocumab se presenta en una dosis de 140 mg para inyección bisemanal, que produce reducciones del cLDL superiores al 60%. Alirocumab se presenta en dos dosis, de 75 y 150 mg, que también se inyectan cada 2 semanas, y que producen reducciones del cLDL de entre un 45 y un 50% la primera y superiores al 60% la segunda. Además de reducir el cLDL, ambos fármacos producen reducciones moderadas en la concentración de triglicéridos y significativas en la concentración de lipoproteína (a), de entre el 25-30%. Estos descensos son aditivos a los que se alcanzan con estatinas o con cualquier otro fármaco hipolipemiente. En pacientes con HF, los anticuerpos anti-PCSK9 producen descensos del colesterol de similar magnitud a los obtenidos en la población con hipercolesterolemia de cualquier otra etiología.

Dos ensayos clínicos —el FOURIER, en pacientes con enfermedad cardiovascular estable, y el ODYSSEY OUTCOMES, en pacientes con un síndrome coronario agudo reciente— han demostrado que la adición de estos fármacos al tratamiento estándar con estatinas asociadas o no a ezetimiba, reduce la tasa de complicaciones cardiovasculares sin incremento de la tasa de efectos adversos.

Otros fármacos

Otros fármacos para el tratamiento de pacientes con HF son:

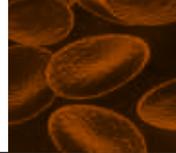
- ▶ **Mipomersen.** Se trata de un oligonucleótido antisentido que inhibe la transcripción del ARNm de la

apolipoproteína B, lo que reduce la secreción hepática de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y, por tanto, la formación de partículas de LDL. Se administra mediante inyección subcutánea semanal y produce reducciones del cLDL del 25%. Está aprobado por la *Food and Drug Administration* para su utilización en pacientes con HF homocigota, pero no se ha aprobado en Europa por producir diversos efectos adversos, fundamentalmente reacciones en el lugar de inyección y esteatosis hepática.

- ▶ **Lomitapida.** Es un inhibidor oral de la MTP (proteína de transferencia de triglicéridos microsomal), una proteína del retículo endoplásmico de los hepatocitos y enterocitos encargada de incorporar los triglicéridos a las partículas de VLDL y a los quilomicrones. La inhibición de esta enzima impide la formación de VLDL y su secreción hacia la sangre, con el subsiguiente descenso de la cantidad de partículas de LDL. Está aprobado en Estados Unidos y Europa para el tratamiento de la HF homocigota, donde puede llegar a reducir hasta en un 50% la concentración de cLDL. Con frecuencia produce esteatosis hepática, una alteración que se debe monitorizar a lo largo del tratamiento. Su uso está indicado solo en pacientes homocigotos o en heterocigotos compuestos que mantengan cifras de colesterol muy altas a pesar de un tratamiento óptimo con el resto de fármacos.
- ▶ **Ácido bempedoico.** Es un inhibidor de la ATP citrato liasa, que inhibe la vía biosintética del colesterol por delante de la HMG CoA-reductasa. Desciende el cLDL entre un 15 y un 25% en función de si se asocia o no a estatinas. Estudios de aleatorización mendeliana han demostrado que polimorfismos que se asocian con una reducción de esta actividad enzimática se relacionan con una menor tasa de mortalidad cardiovascular.
- ▶ **Inclisirán.** Se trata de un ARN de interferencia que impide la formación de PCSK9 a nivel transcripcional. Produce reducciones del cLDL de la misma magnitud que las obtenidas con los anticuerpos anti-PCSK9, superiores al 50%, pero con inyecciones semestrales y sin aparentes efectos adversos significativos.

Aféresis de lipoproteínas de baja densidad

En los pacientes que no alcanzan concentraciones de cLDL adecuadas, bien por partir de concentraciones muy altas, bien por una menor eficacia de los fármacos



hipolipemiantes, bien por intolerancia a alguno de ellos, puede haber indicación para realizar aféresis de LDL. Está especialmente indicada en pacientes con HF homocigota, los cuales no suelen responder a los tratamientos habituales. En general, las indicaciones de su uso varían según los países y sociedades, pero pueden resumirse en:

- ▶ Pacientes con HF homocigota o heterocigotos compuestos con valores de cLDL > 300 mg/dL, a pesar de un tratamiento hipolipemiante óptimo.
- ▶ Pacientes con HF homocigota o heterocigotos compuestos con valores de cLDL > 200 mg/dL y otros factores de riesgo cardiovascular asociados, a pesar de un tratamiento hipolipemiante óptimo.
- ▶ Pacientes con HF homocigota o heterocigotos compuestos con valores de cLDL > 160 mg/dL y enfermedad cardiovascular ya establecida, a pesar de un tratamiento hipolipemiante óptimo.

Estrategia terapéutica en la hipercolesterolemia familiar heterocigota

El tratamiento de la HF debe fundamentarse en la utilización de fármacos eficaces para descender el colesterol, los cuales deben mantenerse durante toda la vida. Dado el elevado riesgo de enfermedad cardiovascular de estos pacientes, el tratamiento debe iniciarse de forma temprana para modificar cuanto antes la historia natural de la enfermedad.

Además del tratamiento farmacológico, deben fomentarse hábitos de vida saludables que ayuden a reducir tanto la concentración de cLDL como el riesgo de complicaciones cardiovasculares. Por último, deben controlarse de forma estricta otros factores de riesgo cardiovascular coincidentes, como el tabaquismo, la obesidad, la diabetes o la hipertensión arterial.

La presencia de enfermedad cardiovascular clínica o subclínica, la presencia de factores de riesgo asociados o la historia de enfermedad coronaria prematura en otros familiares, condicionan la edad de inicio y los objetivos terapéuticos de cLDL y, por tanto, la intensidad del tratamiento. Cualquier paciente con HF se debe considerar de alto o muy alto riesgo. Las ecuaciones de Framingham o el modelo SCORE (*Systematic COronary Risk Evaluation*) no son aplicables a estos pacientes dado que minusvaloran su riesgo.

Se han descrito determinadas características que permiten estratificar el riesgo de los pacientes con HF (**TABLA 3**).

En los pacientes con HF se recomienda reducir el cLDL al menos en un 50% y descender el cLDL por debajo de 70 mg/dL en pacientes en prevención primaria, y por debajo de 55 mg/dL en pacientes en prevención secundaria.

La base del tratamiento de los pacientes con HF heterocigota son las estatinas potentes utilizadas a dosis altas, generalmente rosuvastatina 20-40 g o atorvastatina 40-80 mg. Estas estatinas a estas dosis reducen hasta en un 50-60% la concentración de cLDL. Cuando se precisan reducciones adicionales del cLDL debe asociarse como primera línea tratamiento con ezetimiba y, si se toleran, secuestradores de ácidos biliares (resinas) en segunda línea. La combinación de estatinas, ezetimiba y resinas puede conseguir reducciones del cLDL de hasta el 70-80%, con cierta variabilidad interindividual.

A pesar de estos resultados, el 80% de los pacientes con HF no alcanza objetivos terapéuticos. Podría suponerse que parte de la falta de consecución de objetivos se debiera a la insuficiente eficacia de estos fármacos, solos o en combinación. Si bien ello pudiera ser cierto, la realidad es que la mayoría de estos pacientes no reciben ni los fármacos adecuados, ni las dosis adecuadas, ni las combinaciones adecuadas.

En pacientes que no alcanzan objetivos terapéuticos tras la combinación de fármacos, existe indicación para iniciar tratamiento con anticuerpos anti-PCSK9. La utilización de estos fármacos asociados a estatinas permite reducir el cLDL por debajo de los objetivos en la mayoría de las ocasiones. Sin embargo, la indicación de utilizar anticuerpos anti-PCSK9 en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular en esta población se basa en la eficiencia y, por tanto, en el riesgo individual de cada sujeto. Las recomendaciones de la Sociedad Española de Arteriosclerosis para la utilización de anticuerpos anti-PCSK9 en pacientes con HF son:

- ▶ Tener un cLDL > 160 mg/dL, a pesar de un tratamiento óptimo con estatinas y ezetimiba, y menos de 4 factores de riesgo (**TABLA 3**).
- ▶ Tener un cLDL > 130 mg/dL, a pesar de un tratamiento óptimo con estatinas y ezetimiba, y 4 o más factores de riesgo (**TABLA 3**).
- ▶ Tener un cLDL > 100 mg/dL, a pesar de un tratamiento óptimo con estatinas y ezetimiba, y tener diabetes.
- ▶ Tener un cLDL > 70 mg/dL, a pesar de un tratamiento óptimo con estatinas y ezetimiba, y presentar enfermedad cardiovascular.

Tabla 3. Factores de riesgo de enfermedad cardiovascular en sujetos con hipercolesterolemia familiar tratados con dosis estables de estatinas

Sexo masculino
Valores de cLDL > 250 mg/dL sin tratamiento
Hipertensión arterial
Diabetes
Tratamiento con estatinas inferior a 5 años*
Inicio de tratamiento con estatinas por encima de los 30 años*
Estudio genético positivo para hipercolesterolemia familiar
Obesidad (IMC > 30 kg/m ²)
Tabaquismo activo
Concentración plasmática de lipoproteína (a) > 50 mg/dL
Presencia de enfermedad vascular subclínica

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; IMC: índice de masa corporal.

*En ausencia de esta información se puede considerar la edad > 45 años en varones y la posmenopausia en mujeres.

Tratamiento en niños

Los hijos de padres con HF se deben evaluar a edades tempranas para detectar si han heredado la enfermedad. Un valor de cLDL > 160 mg/dl debe hacer sospechar que la padecen. En niños, el tratamiento con estatinas se ha demostrado seguro. En general, el tratamiento se recomienda en niños con HF por encima de los 8 a 10 años si son varones y tras la primera regla (menarquia) si son mujeres. En niños cuyos padres hayan tenido un infarto de miocardio por debajo de los 30 años, puede valorarse el tratamiento a edades incluso menores.

Estrategia terapéutica en la hipercolesterolemia familiar homocigota

Los pacientes con HF homocigota suelen responder de forma moderada al tratamiento con estatinas (reducciones del 10-15%), a pesar de lo cual su utilización ha demostrado reducciones en la mortalidad. En pacientes con HF

homocigota en los que existe alguna actividad residual del receptor, la respuesta hipolipemiente de las estatinas puede ser algo mayor e incluso superar el 25%.

Además se debe añadir tratamiento con ezetimiba y/o secuestradores de ácidos biliares, que producen una reducción adicional del colesterol de aproximadamente el 15%. Los anticuerpos anti-PCSK9 han demostrado recientemente su eficacia en el tratamiento de algunos pacientes con HF homocigota. En concreto, el tratamiento con evolocumab ha demostrado reducir el cLDL en un 31%, sin efecto en los pacientes sin actividad residual del receptor.

La lomitapida, autorizada en Europa, permite reducciones del cLDL de hasta un 50% en los pacientes que toleren el fármaco, con algunos pacientes con respuestas incluso superiores.

Cuando estos tratamientos no consiguen reducir satisfactoriamente el colesterol, existiría indicación para realizar aféresis de LDL. En circunstancias excepcionales puede haber indicación de realizar un trasplante hepático, generalmente en gente joven con enfermedad coronaria progresiva a pesar del tratamiento hipolipemiente óptimo y la aféresis.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Ascaso JF, Civeira F, Guijarro C, *et al.* Indicaciones de los inhibidores de PCSK9 en la práctica clínica. Recomendaciones de la Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA), 2019. *Clin Invest Arterioscler.* 2019;31:128-39.
- Beheshti SO, Madsen CM, Varbo A, Nordestgaard BG. Worldwide Prevalence of Familial Hypercholesterolemia: Meta-Analyses of 11 Million Subjects. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75:2553-66.
- Gidding SS, Ann Champagne M, De Ferranti SD, *et al.* The Agenda for Familial Hypercholesterolemia: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2015;132:2167-92.
- Goldberg AC, Hopkins PN, Toth PP, *et al.* Familial hypercholesterolemia: screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients: clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol.* 2011;5:133-40.
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, *et al.* 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020;41:111-88.
- Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, *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.
- Reiner Ž. Management of patients with familial hypercholesterolaemia. *Nat Rev Cardiol.* 2015;12:565-75.

EFECTO DEL TRATAMIENTO HIPOLIPEMIANTE EN PACIENTES CON HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR

Perez-Calahorra S, Laclaustra M, Marco-Benedí V, *et al.*
**Effect of lipid-lowering treatment in cardiovascular
disease prevalence in familial hypercholesterolemia.**
Atherosclerosis. 2019;284:245-52.

La hipercolesterolemia familiar (HF) es una de las enfermedades genéticas más comunes en el mundo. Se estima que una de cada 200-250 personas padecen HF heterocigota. Estos pacientes se caracterizan por tener valores altos de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) en plasma, un riesgo cardiovascular muy elevado y un riesgo asociado de muerte precoz 100 veces mayor que el de la población general. Por esta razón, las guías internacionales catalogan a la HF heterocigota como una enfermedad de alto riesgo que exige un diagnóstico y tratamiento muy tempranos.

Actualmente se desconoce el impacto del tratamiento hipolipemiante de alta intensidad (HAI) en la salud cardiovascular de los pacientes con HF heterocigota. Concretamente se desconoce si las cifras de cLDL que se consiguen con los tratamientos hipolipemiantes son lo suficientemente bajas, o todavía constituyen un riesgo cardiovascular inaceptable que justifique el tratamiento con nuevos fármacos hipolipemiantes, como los inhibidores PCSK-9. Así, los objetivos de este estudio observacional y retrospectivo fueron establecer la prevalencia actual de enfermedad cardiovascular (ECV) en adultos con HF heterocigota y analizar el impacto del tratamiento HAI en la ECV en esta población.

Este estudio obtuvo los datos del Registro Nacional de Dislipemia creado por la Sociedad Española de Arteriosclerosis en 2013. El tratamiento HAI considerado fue rosuvastatina 20-40 mg, atorvastatina 40-80 mg o cualquier dosis de estatina + ezetimiba, durante una duración mínima de 6 meses. Los riesgos se estimaron utilizando varios modelos de regresión con ajuste progresivo para edad, hipertensión, diabetes, tabaco, cLDL y colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL), índice de masa corporal y lipoproteína (a).

El análisis de los resultados mostró que, de un total de 1.958 pacientes con HF heterocigota ($49,3 \pm 14,3$ años), 1.016 eran mujeres y 942 varones. El 65% de los sujetos de estudio ($n = 1.273$) tenía HF heterocigota confirmada genéticamente. En el momento de inclusión en el registro, un 15% ($n = 295$) había presentado ECV, y un 55,6% de estos ya había experimentado su primer evento cardiovascular antes de comenzar el tratamiento hipolipemiante. La prevalencia de la enfermedad aumentaba con la edad y el sexo masculino. Los pacientes con HF heterocigota que presentaban ECV eran de mayor edad, más frecuentemente varones, con un índice de masa corporal más elevado, fumadores, hipertensos y diabéticos. Además, tenían valores más bajos de cHDL, pero más altos de cLDL, triglicéridos y lipoproteína (a) previos al tratamiento hipolipemiante.

La exposición al tratamiento hipolipemiante se asoció con una reducción del riesgo de presentar ECV 10 veces menor (*odds ratio*, 0,085; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 0,063-0,114; $p < 0,001$) y esta reducción, además, era proporcional al número de años en tratamiento hipolipemiante. De acuerdo a los tertiles de tratamiento definidos (< 5 años, entre 5-12 años y > 12 años), la probabilidad fue 0,095 (IC95%, 0,065-0,139), 0,086 (IC95%, 0,058-0,128) y 0,071 (IC95%, 0,047-0,108), respectivamente ($p < 0,001$ en todos los casos). El primer evento cardiovascular después de un periodo de tratamiento medio de $9,1 \pm 7,2$ años ocurrió en 131 de los 1.615 pacientes con HF heterocigota (8,1%); de estos, 115 (87,8%) estaban siendo tratados con HAI.

El artículo destaca tres conclusiones importantes. En primer lugar, la prevalencia actual de la ECV entre la población con HF heterocigota es un tercio de la que existía antes de la era de las estatinas. Además, el inicio temprano y el tratamiento hipolipemiante prolongado se asocia con una reducción importante de la probabilidad de tener ECV en estos pacientes. Finalmente, los nuevos casos de pacientes con ECV que aparecen a pesar de recibir tratamiento HAI son poco habituales, y afectan generalmente a los pacientes con factores de riesgo acumulados. Esta fracción de pacientes es la que debería considerarse para otros tratamientos hipolipemiantes más novedosos, como los inhibidores PCSK9.

MENSAJES CLAVE

- La HF es una de las enfermedades genéticas más comunes en el mundo. Se estima que una de cada 200-250 personas presenta HF heterocigota.
- Los objetivos de este estudio fueron establecer la prevalencia actual de ECV en adultos con HF heterocigota y analizar el impacto del tratamiento HAI en la ECV en esta población.
- Los nuevos casos de pacientes con ECV que aparecen a pesar de recibir tratamiento HAI son poco habituales, y afectan generalmente a los pacientes con factores de riesgo acumulados.

PREVALENCIA MUNDIAL DE LA HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR

Beheshti SO, Madsen CM, Varbo A, Nordestgaard BG. **Worldwide Prevalence of Familial Hypercholesterolemia: Meta-Analysis of 11 Million Subjects.** *J Am Coll Cardiol.* 2020;75:2553-66.

La hipercolesterolemia familiar (HF) es la enfermedad genética autosómica dominante más frecuente, y afecta a unos 30 millones de personas en todo el mundo. Se caracteriza por valores elevados de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) y por un incremento en el riesgo de presentar cardiopatía isquémica (CI). Está causada por mutaciones en los genes *LDLR*, *APOB* y *PCSK9* que están relacionados con la actividad del receptor LDL.

Estudios recientes apuntan a que la prevalencia de la HF podría ser de 1:200 a 1:250 en la población general. Con el objetivo de conocer con mayor exactitud la prevalencia de la HF en el mundo, los autores realizaron una revisión sistemática y metanálisis de prevalencia de la HF en diferentes poblaciones: a) población general; b) sujetos con CI; c) sujetos con CI precoz, y d) sujetos con hipercolesterolemia grave (cLDL \geq 190 mg/dL). Las fuentes revisadas fueron Embase, PubMed y Web of Science desde el año 1971 hasta junio de 2019, incluyendo *abstracts* de congresos. El análisis reveló 104 publicaciones elegibles (> 11 millones de sujetos y > 37.000 pacientes con HF), en las que se incluyeron 44 estudios realizados en la población general, 28 estudios en sujetos con CI, 32 estudios en sujetos con CI precoz y 7 estudios en sujetos con hipercolesterolemia grave. La estimación de la prevalencia de HF en la población general resultó de combinar estadísticamente los datos de los diferentes estudios con un modelo de efectos

aleatorios debido a la existencia de heterogeneidad en los datos ($I^2 = 100\%$; $p < 0,001$).

Entre los 10.921.310 sujetos de la población general (33.036 pacientes con HF) la prevalencia fue del 0,32% (intervalo de confianza del 95% [IC95%], 0,26-0,39%), que se corresponde con una proporción de 1:313. Entre los 84.479 sujetos con CI (2.103 pacientes con HF) la prevalencia fue del 3,2% (IC95%, 2,2-4,3% [1:31]). Entre los 31.316 sujetos con CI precoz (1.471 pacientes con HF) la prevalencia fue del 6,7% (IC95%, 4,9-8,7% [1:15]). Finalmente, la prevalencia fue del 7,2% entre los 17.728 sujetos con hipercolesterolemia grave (920 pacientes con HF) (IC95%, 4,6-10,8% [1:14]). Además se constató que la prevalencia de HF en la población general resultó similar si se utilizaban diagnósticos clínicos o genéticos. Solo 17 países de 197 (9%) habían publicado datos de prevalencia de la HF, lo que significa que actualmente en el 91% de los países del mundo (178) no existen datos de dicha prevalencia.

Un dato curioso representa la variación de las estimaciones de prevalencia a lo largo del tiempo. En 2012, un total de 14 estudios con 417.972 sujetos y 723 pacientes con HF estableció una prevalencia del 0,17% (1:588) en la población general. Esta estimación se incrementó en estudios posteriores, ya que era de un 0,21% en 2015 (1:476), un 0,22% en 2016 (1:456), un 0,31% en 2017 (1:323) y, finalmente, un 0,30% en 2018 (1:333). Esta estimación está muy próxima a los resultados obtenidos en este metanálisis (0,30 frente a 0,32%).

Como conclusión del estudio se puede decir que, comparada con la prevalencia de HF en la población general (1:313), la prevalencia de la HF es 10 veces mayor en los sujetos que padecen CI, 20 veces mayor en sujetos con CI precoz y 23 veces mayor en sujetos con hipercolesterolemia grave. Dada la alta prevalencia de HF en pacientes con CI precoz y con hipercolesterolemia grave, son necesarios estudios que evalúen el coste-efectividad de implementar estrategias de cribado en estos grupos de población. Además, este artículo pone en evidencia que la prevalencia de la HF se desconoce en más del 90% de los países del mundo.

MENSAJES CLAVE

- La HF se caracteriza por valores elevados de cLDL y por un incremento en el riesgo de presentar CI.
- El análisis reveló 104 publicaciones elegibles (más de 37.000 pacientes con HF), en las que se incluyeron 44 estudios realizados en la población general, 28 estudios en sujetos con CI, 32 estudios en sujetos con CI precoz y 7 estudios en sujetos con hipercolesterolemia grave.

- El artículo pone en evidencia que la prevalencia de la HF se desconoce en más del 90% de los países del mundo.
- Dada la alta prevalencia de HF en pacientes con CI precoz y con hipercolesterolemia grave, son necesarios estudios que evalúen el coste-efectividad de implementar estrategias de cribado en estos grupos de población.

EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE ESTATINAS EN NIÑOS Y ADOLESCENTES CON HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR

Anagnostis P, Vaitsi K, Kleitsiotti P, *et al.* **Efficacy and safety of statin use in children and adolescents with familial hypercholesterolaemia: a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials.** *Endocrine.* 2020; doi: 10.1007/s12020-020-02302-8.

La hipercolesterolemia familiar (HF) es la enfermedad monogenética más frecuente de transmisión dominante y se caracteriza por altas concentraciones de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL), generalmente entre 190 mg/dL (4,9 mmol/L) y 500 mg/dL (12,9 mmol/L). La forma heterocigota afecta a 1:200-1:300 personas en el mundo, mientras que la forma homocigota es mucho menos frecuente, y afecta a 1 en 160.000-300.000 sujetos, que pueden presentar valores de cLDL que sobrepasan los 500 mg/dL (12,9 mmol/L). Los pacientes pediátricos con valores de cLDL > 190 mg/dL (4,9 mmol/L) o > 160 mg/dL (4,1 mmol/L) en combinación con una historia familiar de enfermedad coronaria precoz o concentraciones elevadas de cLDL en uno de los progenitores, son evidencias fenotípicas diagnósticas de HF.

La exposición prolongada a estos valores de cLDL y otros lípidos, como la lipoproteína (a), predisponen a estos pacientes a un mayor riesgo de presentar enfermedad coronaria desde edades muy tempranas. De los tratamientos disponibles actualmente, las estatinas constituyen el tratamiento recomendado tanto en niños como en adultos. Atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina y simvastatina se han aprobado en Estados Unidos y Europa para niños y adolescentes con HF a partir de los 10 años (≥ 8 años para pravastatina). La *European Atherosclerosis Society* recomienda la reducción de las concentraciones de cLDL al 50% comenzando con la dosis más baja del fármaco en pacientes con HF de 8-10 años de edad, o un objetivo de cLDL < 135 mg/dL (3,5 mmol/L) para pacientes > 10 años.

En términos generales, la eficacia de las estatinas en niños y adolescentes con HF está bien demostrada y, aunque no existen datos a largo plazo, diferentes estudios del uso de estatinas hasta los 20 años de edad han demostrado una reducción significativa de lípidos aterogénicos, así como de lipoproteínas en sangre, y una reducción de marcadores de aterosclerosis y eventos cardiovasculares. Sin embargo, se desconocen los diferentes efectos que consiguen diferentes tipos y dosis de estatinas.

El objetivo primario de este estudio fue realizar una revisión sistemática y metanálisis de toda la evidencia disponible a través de ensayos controlados aleatorizados sobre tratamientos con estatinas en niños y adolescentes con HF en comparación con placebo. Un segundo objetivo fue analizar los datos sobre efectos adversos descritos por el uso de estatinas en esta población, además de comparar en este sentido las diferentes estatinas y las dosis de estas.

Para seleccionar los estudios elegibles se revisaron publicaciones en MEDLINE, Scopus y Cochrane hasta el 10 de enero de 2020. Con el objetivo de que la búsqueda fuera lo más completa posible, se examinó adicionalmente la denominada "literatura gris" en busca de páginas web relevantes tales como <http://www.opengrey.eu>, <http://greyllit.org> y <http://clinicaltrials.gov>. Se incluyeron todos los estudios realizados en pacientes con edades comprendidas entre los 8 y 18 años diagnosticados de HF por la *Dutch Lipid Clinic Score*, la *US Make Early Diagnosis to Prevent Early Death* o el registro Simon Broome. Los estudios debían ser con estatinas en monoterapia frente a placebo o dieta en el grupo control y debían ser ensayos clínicos aleatorizados con datos extraíbles. Se excluyeron estudios que combinaran tratamientos distintos a estatinas (p. ej., ezetimiba), que hubieran incluido pacientes con historia de enfermedad coronaria y que no estuvieran en inglés. Tampoco se incluyeron *abstracts* a congresos. Los datos combinados obtenidos se expresaron como medias ponderadas con un intervalo de confianza del 95% (IC95%). Se utilizó el índice I^2 y el modelo de efectos aleatorios para sopesar la heterogeneidad en dichos datos.

De un total de 1.204 estudios se seleccionaron solo 10 para los análisis cualitativos y cuantitativos (1.191 pacientes, $13,3 \pm 2,5$ años). Comparado con placebo, el tratamiento con estatinas redujo las concentraciones relativas medias de colesterol total, cLDL, triglicéridos y apolipoproteína B: $-25,5\%$; (IC95%, $-30,4$ a $-20,5\%$; $I^2 = 91\%$), $-33,8\%$ (IC95%, $-40,1$ a $-27,4\%$; $I^2 = 90\%$), $-8,4\%$ (IC95%, $-14,8$ a $-2,03\%$; $I^2 = 26\%$) y $-28,8\%$ (IC95%, $-33,9$ a $-23,6\%$; $I^2 = 83\%$), respectivamente. Por el contrario, el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) se vio incrementado en un $3,1\%$ (IC95%, $1,1-5,2\%$; $I^2 = 0\%$). La comparación entre la distintas estatinas y sus dosis no fue posible.

En cuanto a los efectos adversos, todas las estatinas generalmente se toleraron bien. No hubo diferencias en las concentraciones de AST (aspartato aminotransferasa), ALT (alanina aminotransferasa) y creatinina entre los grupos tratados con estatinas o placebo. Solamente un estudio reportó datos sobre un ligero incremento de los valores de glucosa en ayunas con lovastatina 40 mg/kg comparado con placebo ($2,6 \pm 7,0$ frente a $-0,9 \pm 14,0$ mg/dL, respectivamente; $p < 0,05$). Los tratamientos con estatinas no tuvieron ningún efecto en el crecimiento o en el desarrollo sexual.

Como conclusión podemos decir que el tratamiento con estatinas es muy efectivo en la reducción del colesterol total, del cLDL, de los triglicéridos y de la apolipoproteína B, cuando se comparan con placebo o la dieta. Además, las estatinas producen un incremento en las concentraciones de cHDL en niños y adolescentes con HF. Estos efectos parecen ser dependientes de la dosis de estatina. Ninguno de los ensayos revisados detectó problemas de seguridad derivados del uso de estatinas.

MENSAJES CLAVE

- El objetivo primario de este estudio fue realizar una revisión sistemática y metanálisis de toda la evidencia disponible a través de ensayos controlados aleatorizados sobre tratamientos con estatinas en niños y adolescentes con HF en comparación con placebo.
- El tratamiento con estatinas es muy efectivo en la reducción del colesterol total, del cLDL, de los triglicéridos y de la apolipoproteína B, cuando se comparan con placebo o la dieta.
- Ninguno de los ensayos revisados detectó problemas de seguridad derivados del uso de estatinas.

UTILIDAD DEL TEST GENÉTICO EN EL DIAGNÓSTICO DE HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR

Brown EE, Byrne KH, Davis DM, *et al.* **Incorporation of genetic testing significantly increases the number of individuals diagnosed with familial hypercholesterolemia.** *J Clin Lipidol.* 2020;14:331-8.

En 2018, la revista *Journal of the American College of Cardiology (JACC)* publicó unas guías de consenso sobre la utilización de tests genéticos en el diagnóstico de la hiper-

colesterolemia familiar (HF); en ellas se recomendaba el uso de dichos tests en diferentes escenarios: *a)* en adultos con valores persistentes de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) ≥ 250 mg/dL, independientemente de la historia familiar; *b)* en adultos con concentraciones de cLDL también persistentes ≥ 190 mg/dL, con historia familiar de hiperlipidemia o enfermedad coronaria (EC); *c)* en adultos con cifras de cLDL persistentes ≥ 160 mg/dL que también tuvieran una historia familiar de hiperlipidemia o EC precoz personal o familiar, y *d)* en adultos con EC precoz y con historia familiar de EC precoz e hiperlipidemia con valores de cLDL previos al tratamiento no conocidos.

Estas recomendaciones se establecieron con la esperanza de que la utilización de los tests genéticos incrementara la identificación de la HF. Sin embargo, se estima que solo un 10% de los casos de HF están diagnosticados en Estados Unidos. Una posible razón de este infradiagnóstico puede estar en que los facultativos siguen basando su diagnóstico fundamentalmente en la historia familiar y personal del paciente, sin acudir a los tests moleculares, a pesar de las recomendaciones antes descritas. También se podría deber a que los pacientes no siempre reúnen los criterios diagnósticos de la red de unidades de lípidos de Holanda (*Dutch Lipid Clinic Network [DLCN]*), los índices MEDPED (*Make Early Diagnosis to Prevent Early Death*) o el registro Simon Broome.

El objetivo de este estudio fue analizar la utilidad de incorporar tests genéticos en el diagnóstico de la HF en el *Advanced Lipids Disorders Clinic* del *Johns Hopkins Hospital*. Para ello revisaron de forma retrospectiva todos los pacientes atendidos en dicho centro entre enero de 2015 y mayo de 2018. A partir de junio y hasta diciembre de 2018, los pacientes ingresaron en un registro prospectivo en el que se aplicaron los criterios DLCN, MEDPED y Simon Broome antes y después del test genético. Se excluyó a los pacientes pediátricos y con HF homocigota. Los facultativos ofrecieron el test genético a los sujetos que encajaban con las recomendaciones de la revista *JACC*. El test genético consistía en una secuenciación (duplicación/delección) de 4 genes: *LDLR*, *PCSK9*, *APOB* y *LDLRAP1*.

Como se esperaba, todos los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión ($n = 134$, 51 ± 12 años) tenían historia de hipercolesterolemia, con niveles medios previos al tratamiento de 327 ± 97 mg/dL para colesterol total y 275 ± 89 mg/dL para cLDL. La mediana para los valores de triglicéridos fue de 143 mg/dL (intervalo intercuartílico, 100-195). Sin embargo, la mayor parte de los pacientes no presentaba signos clínicos relacionados con la HF ($n = 121$) y solo el 23% tenía historial de enfermedad coronaria precoz. De todos los pacientes, el 45% ($n = 61$) presentó al menos uno de los tres criterios para ser

diagnosticado de HF. Dependiendo del criterio diagnóstico aplicado, de 29 a 35 pacientes cumplían los criterios diagnósticos de HF antes del test genético: 35 (26%) en el caso del criterio DLCN, 30 (22%) en el caso de aplicar el criterio Simon Broome y 29 (21%) aplicando el criterio MEDPED. Tras realizar el test genético, se identificaron 29 sujetos con variantes patogénicas o probablemente patogénicas. Así, los tests genéticos de 90 pacientes dieron negativo y en 15 pacientes se identificó una variante de "significado incierto".

De los 29 pacientes con resultado positivo, al menos el 52% (n = 15) cumplía uno de los tres criterios diagnósticos utilizados. Del mismo modo, aun utilizando los tres criterios diagnósticos, los tests genéticos identificaron 5 pacientes adicionales (8%) y, dependiendo del criterio utilizado, la incorporación del diagnóstico genético identificó a 11-14 pacientes adicionales con HF. Así, si solo se considera el criterio Simon Broome, el número de pacientes adicionales detectados con los tests genéticos fue de 12 y en el caso de utilizar solo el criterio DLCN, de 14. El criterio MEDPED no tiene en cuenta los resultados de los tests genéticos, pero 11 pacientes que no cumplían con los valores de corte de colesterol, dieron positivo en los tests genéticos. También se observó que la mayor parte de los pacientes que finalmente dieron positivos en los tests genéticos habían tenido una puntuación "probable" con el criterio DLCN o "posible" con Simon Broome.

Curiosamente, el 60% (n = 21) de los positivos para DLCN dieron negativo en los tests genéticos. Del mismo modo, el 56% (n = 17) de los positivos para Simon Broome y el 37% (n = 11) en el caso de aplicar el criterio MEDPED, dieron negativo en los tests genéticos.

Los autores concluyen que la incorporación de los tests genéticos permitió la identificación de un mínimo de 11 pacientes y casi dobló el número de pacientes que habían tenido un diagnóstico definitivo utilizando la escala DLCN. Incluso utilizando el criterio MEDPED, el cual tuvo la mayor concordancia con el test genético, 11 pacientes que llevaban las variantes patogénicas no cumplían los criterios de positividad para HF en dicho criterio. Estos datos sugieren que considerar únicamente el fenotipo del paciente y la historia familiar no siempre es suficiente para el diagnóstico de la HF. Además, en la actualidad, el uso generalizado de estatinas puede originar que los signos clínicos no estén siempre presentes, disminuyendo las posibilidades de cumplir con los criterios de las diferentes herramientas diagnósticas habituales que dan mucho peso a dichos signos. Por esta razón, los tests genéticos deberían considerarse parte de la evaluación diagnóstica habitual.

MENSAJES CLAVE

- El objetivo del estudio fue analizar la utilidad de la incorporación de tests genéticos en el diagnóstico de la HF en el *Advanced Lipids Disorders Clinic* del *Johns Hopkins Hospital*.
- Los autores concluyen que la incorporación de los tests genéticos permitió la identificación de un mínimo de 11 pacientes y casi dobló el número de pacientes que habían tenido un diagnóstico definitivo.
- Los tests genéticos deberían considerarse parte de la evaluación diagnóstica habitual.



Incidencia de eventos cardiovasculares y cambios en el riesgo estimado y en el tratamiento de la hipercolesterolemia familiar: registro SAFEHEART

Pérez de Isla L, Arroyo-Olivares R, Alonso R, Muñiz-Grijalvo O, Díaz-Díaz JL, Zambón D, Fuentes F, Mata N, Piedecausa M, Mañas MD, Sánchez Muñoz-Torrero JF, Miramontes-González JP, De Andrés R, Mauri M, Aguado R, Brea A, Cepeda JM, Vidal-Pardo JI, Martínez-Faedo C, Barba MA, Argüeso R, Ruiz-Pérez E, Michán A, Arrieta F, Riestra Fernández M, Pérez L, Pinilla JM, Díaz-Soto G, Pintó X, Padró T, Badimón L, Mata P, en representación de los investigadores SAFEHEART

Rev Esp Cardiol. 2020. doi: 10.1016/j.recesp.2019.10.013.



INTRODUCCIÓN



La **hipercolesterolemia familiar heterocigótica** (HFH) es el trastorno genético más frecuente asociado con **enfermedad cardiovascular aterosclerótica** (ECVA) prematura

Se conoce poco acerca del uso del tratamiento hipolipemiante (THL) y el logro de los objetivos de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) en España. Este estudio evalúa la tasa de incidencias de eventos cardiovasculares (ECV), el riesgo de sufrir un ECV según la ecuación SAFEHEART-RE establecida previamente por nuestro grupo y su modificación, el empleo de THL y la consecución de objetivos terapéuticos en pacientes con HFH.

MÉTODOS

Estudio prospectivo de cohorte, abierto, multicéntrico, con seguimiento a largo plazo, realizado en una población de pacientes con HFH.



n = 2.648

Mediana de seguimiento = 6,6 años [4,8-9,7]

El **riesgo cardiovascular** se definió mediante la ecuación SAFEHEART-RE.

El empleo de inhibidores de PCSK9 se incluyó dentro del THL máximo.

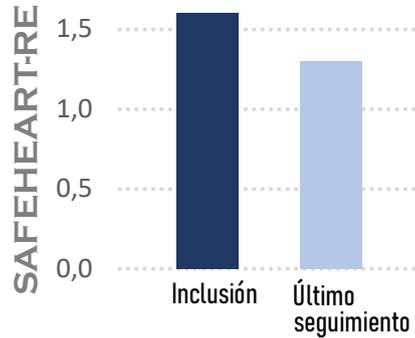


Se contactó con los pacientes cada año mediante **encuesta telefónica** para registrar cambios relevantes en los hábitos de vida, medicación y aparición de ECV. El seguimiento completo fue el realizado a un paciente contactado por última vez en los **12 meses previos** al análisis.



RESULTADOS

El riesgo estimado de presentar un ECV a 10 años **se redujo** en el seguimiento, y pasó del **1,6** al **1,3%** ($p < 0,001$)



En el último seguimiento, el **20,6** y el **22,2%** de los pacientes en prevención primaria y secundaria consiguieron **valores cLDL** < 100 y < 70 mg/dL, respectivamente



cLDL (< 100 mg/dL)
Prevención primaria

cLDL (< 70 mg/dL)
Prevención secundaria



En el último seguimiento el porcentaje de pacientes que seguían un **THL máximo** fue del **80,8%**

CONCLUSIONES



Aunque el riesgo de sufrir un ECV en la población de pacientes con HFH en España es elevado, **un adecuado tratamiento** reduce considerablemente la probabilidad de ocurrencia de estos. Por lo tanto, se deben centrar los esfuerzos en lograr un **adecuado control del cLDL** y en mejorar los **factores de riesgo** de estos pacientes.

“TODOS LOS PACIENTES ADULTOS CON EL DIAGNÓSTICO DE HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR DEBEN SER CONSIDERADOS COMO DE ALTO O MUY ALTO RIESGO CARDIOVASCULAR”

¿Por qué la tasa de diagnóstico de la hipercolesterolemia familiar sigue siendo tan baja?

► Es cierto que, salvo en los Países Bajos, solo una minoría de los pacientes con hipercolesterolemia familiar (HF) son diagnosticados, a pesar de que ya en 1998 la Organización Mundial de la Salud (OMS) definió la HF como una prioridad para la salud pública de la población. En aquel año, la OMS destacó una serie de recomendaciones para prevenir la enfermedad cardiovascular en las personas con HF, entre las que incluía la necesidad de diagnosticarlas en etapas tempranas. En algunas áreas de España se han llegado a diagnosticar a lo sumo algo más del 20% de los casos, un porcentaje superior al de muchos países europeos.

Las razones de esta falta de diagnósticos son varias. En primer lugar, la hipercolesterolemia no provoca molestias hasta que aparecen las complicaciones, por lo que las personas afectadas no suelen consultar al médico. Además, en muchos casos en los que un médico detecta un exceso de colesterol no se piensa en la HF, sino en una forma mucho más frecuente que es la hipercolesterolemia poligénica, un trastorno que cursa con cifras de colesterol no tan altas y

con un menor riesgo de enfermedad cardiovascular. Además, en la hipercolesterolemia poligénica no se afecta alrededor de la mitad de los miembros de una misma familia, como ocurre en la hipercolesterolemia familiar, sino que se trata de casos esporádicos. La forma más eficaz de mejorar esta situación es la de aplicar estrategias de detección en la población general.



DR. XAVIER PINTÓ

Unidad de Riesgo Vascular, Hospital General Universitario de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona.

En algunos países se ha puesto en marcha la determinación del colesterol a toda la población de cierta edad, mientras que en otros se promueven estrategias más selectivas, como el cribado en cascada, es decir, a partir de la detección de un caso, se estudian sus parientes de primer grado. Por ello, es necesario consensuar cuáles son los criterios de detección más adecuados para las distintas poblaciones, incluyendo los niños y los adultos, y promover su aplicación al mayor porcentaje de la población posible.

¿Qué suponen las pruebas genéticas en la evaluación de un paciente con sospecha de hipercolesterolemia familiar? ¿Ve viable su incorporación en la práctica clínica diaria?

► La detección de las mutaciones causantes de la HF, es decir el diagnóstico genético, es el método principal para obtener un diagnóstico de certeza. La HF es un trastorno monogénico, es decir se debe a la presencia de una única mutación que provoca la enfermedad. Una vez detectada la mutación causante de la HF en un paciente, es más sencillo detectar esta misma mutación en sus parientes de primer grado. De todos modos, debido al coste relativamente alto del diagnóstico genético, en muchas

ocasiones se realiza un diagnóstico clínico a partir de unas concentraciones muy altas de colesterol asociadas a otros datos clínicos que se integran en unas tablas diagnósticas. Los de las clínicas de lípidos holandesas son las más utilizadas. De todos modos, siempre que esté disponible, es preferible el diagnóstico genético, ya que nos ofrece información de interés clínico y también pronóstico.

¿Qué factores determinan el riesgo de sufrir un evento cardiovascular en los pacientes con hipercolesterolemia familiar?

► El factor más importante es la concentración de colesterol en sangre, ya que existe una relación directa y proporcional entre el colesterol total y el colesterol unido a LDL y el riesgo de sufrir una enfermedad cardiovascular. La Sociedad Europea de Arteriosclerosis y la Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA) consideran que la HF es una situación que en sí misma supone un alto riesgo de enfermedad cardiovascular y por ello requiere una actuación enérgica para el control del colesterol. Cabe destacar que en el paciente con HF no hay que aplicar las ecuaciones de riesgo cardiovascular habituales como la del proyecto Score. De todos modos, en la HF, los restantes factores de riesgo, como la hipertensión arterial o la diabetes y el tabaquismo lo incrementan, igual que el exceso de lipoproteína (a), una lipoproteína que provoca arteriosclerosis y cuyos niveles dependen sobre todo de factores genéticos. Se han desarrollado distintas puntuaciones de riesgo que han sido específicamente diseñadas para los pacientes con HF, entre ellas la SIDIAP-FHP y la del estudio SAFEHEART, ambas desarrolladas en España.

¿Están las guías clínicas nacionales e internacionales alineadas en la consideración de la hipercolesterolemia familiar y las recomendaciones de tratamiento?

¿Podría ser útil la combinación de estatinas con ezetimiba para aquellos pacientes en los que es difícil alcanzar el objetivo solo con estatinas?

► Existe un consenso bastante amplio sobre el alto riesgo cardiovascular que presentan los pacientes con HF. Hoy se acepta que todos los pacientes adultos con el diagnóstico de HF deben ser considerados como de alto o muy alto riesgo cardiovascular y actuar en consecuencia, lo que supone tratar de forma estricta el exceso de colesterol e intentar normalizarlo. Sin embargo, existen notables discrepancias en cuanto a los objetivos concretos de tratamiento, con notables oscilaciones en los valores de colesterol LDL, que es el principal objetivo a controlar en el tratamiento de la hipercolesterolemia en estos pacientes. En el “Consenso de expertos sobre la detección y el manejo clínico de la hipercolesterolemia familiar” de la SEA se considera que, en los pacientes con HF, el colesterol LDL (en mg/dL) debe disminuirse por debajo de 130, 115, 100 y 70 en los niños de 10 a 14 años, en los adultos sin factores de riesgo cardiovascular, adultos con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional y adultos con diabetes o cardiopatía isquémica, respectivamente.

¿Pueden considerarse las estatinas el tratamiento de primera línea en pacientes con hipercolesterolemia familiar?

► Efectivamente, las estatinas son los fármacos de primera elección en el tratamiento de la hipercolesterolemia, tanto en familiar como en la poligénica. Estos fármacos han demostrado una alta eficacia para disminuir el colesterol, ya que las estatinas más potentes a dosis altas lo disminuyen alrededor de un 50%. Y también para prevenir las enfermedades cardiovasculares. Las estatinas son fármacos seguros y bien tolerados en la gran mayoría de los pacientes cuando se utilizan de

forma adecuada, es decir, teniendo en cuenta las características del paciente y el conjunto de fármacos con los que recibe tratamiento..

¿Por qué aún existe un porcentaje elevado de pacientes que no alcanzan objetivos terapéuticos? ¿Se utilizan adecuadamente los tratamientos disponibles?

► Sí. En los pacientes en los que no se logra controlar el exceso de colesterol con una estatina a dosis altas, el siguiente paso que se ha de considerar de forma preferente es asociar ezetimiba. La ezetimiba a dosis de 10 mg/día aumenta el descenso del colesterol LDL un 20-25% sobre lo que se había logrado con una estatina en monoterapia y dobla las posibilidades de conseguir los objetivos del colesterol unido a LDL. Asimismo, está bien demostrado que el tratamiento con la asociación de una estatina y ezetimiba no aumenta de forma significativa el riesgo de efectos secundarios y añade un efecto preventivo frente a la enfermedad cardiovascular.

¿Por qué aún existe un porcentaje elevado de pacientes que no alcanzan objetivos terapéuticos? ¿Se utilizan adecuadamente los tratamientos disponibles?

► Existen tres razones principales. La primera es que los médicos en general no utilizan tratamientos para disminuir el colesterol que tengan una suficiente potencia. Es decir, en muchos casos de hipercolesterolemias graves (como la que ocurre en la HF), se prescriben estatinas de potencia intermedia (como la simvastatina), en lugar de estatinas de alta potencia (como la rosuvastatina o la atorvastatina), o no se utilizan dosis lo suficientemente altas. Aún más frecuente es que no se asocie ezetimiba a las estatinas cuando es necesario.

Otra razón es la falta de cumplimiento del tratamiento por parte del paciente, un problema muy frecuente y que con frecuencia pasa desapercibido. Lo podemos detectar mediante un interrogatorio adecuado o revisando si el paciente ha retirado el medicamento de la farmacia.

Por último, en algunos pacientes con HF, que son minoría, no se alcanzan los objetivos a pesar de que utilizemos dosis altas de estatinas potentes asociadas a ezetimiba y en esta situación puede ser necesario la utilización de fármacos de uso más restringido, en particular de los inhibidores de la proteína PCSK9.

¿Cree que los pacientes con hipercolesterolemia familiar pueden ser manejados adecuadamente en atención primaria o deberían ser tratados por especialistas?

► En general pueden ser tratados tanto en atención primaria como a nivel de la atención hospitalaria. Sin embargo, actualmente el medio hospitalario es el más adecuado para realizar el diagnóstico genético o el diagnóstico clínico de certeza y llevar a cabo los estudios familiares. Hay que tener en cuenta que, una vez se llega al diagnóstico de HF, es muy probable que la mitad de los pacientes de primer grado de este paciente

también estén afectados de HF y, por tanto, presenten un alto riesgo de enfermedad cardiovascular. Por ello, es necesario que sean valorados en una consulta especializada. También es importante descartar la presencia de aterosclerosis subclínica o de una enfermedad cardiovascular que ya se haya manifestado, y realizar un tratamiento enérgico de la hipercolesterolemia que, en muchos casos, va a consistir en la combinación de una estatina con ezetimiba. Si se logran los objetivos de tratamiento de la hipercolesterolemia, el riesgo de enfermedad cardiovascular disminuye de una forma muy acusada y puede llegar a ser similar al de la población general.

Esta publicación ha sido patrocinada por Almirall

© 2020 de esta edición por Springer Healthcare Ibérica S.L.

Ninguna parte de esta publicación podrá reproducirse o transmitirse por medio alguno o en forma alguna, bien sea electrónica o mecánicamente, tales como el fotocopiado y la grabación o a través de cualquier sistema de almacenamiento y recuperación de información sin el previo consentimiento escrito de Springer Healthcare Ibérica.

Aunque se ha tenido el máximo cuidado en la recopilación y verificación de la información contenida en esta publicación, Springer Healthcare Ibérica y sus asociados no se responsabilizan de la actualización de la información ni de cualquier omisión, inexactitud o error. La inclusión o exclusión de cualquier producto no implica que su uso esté recomendado o rechazado. El uso que se haga de marcas comerciales se destina únicamente a meros fines de identificación del producto y no implica su recomendación. Las opiniones manifestadas no reflejan necesariamente las de Springer Healthcare Ibérica y sus asociados. Por favor, consulte la ficha técnica del fabricante antes de prescribir ningún medicamento mencionado en esta publicación.



Springer Healthcare Ibérica, S.L.

Rosario Pino, 14 - 4ª planta. 28020 Madrid. España

Tel: +34 91 555 40 62

www.springerhealthcare.com

www.springernature.com

Part of the Springer Nature group