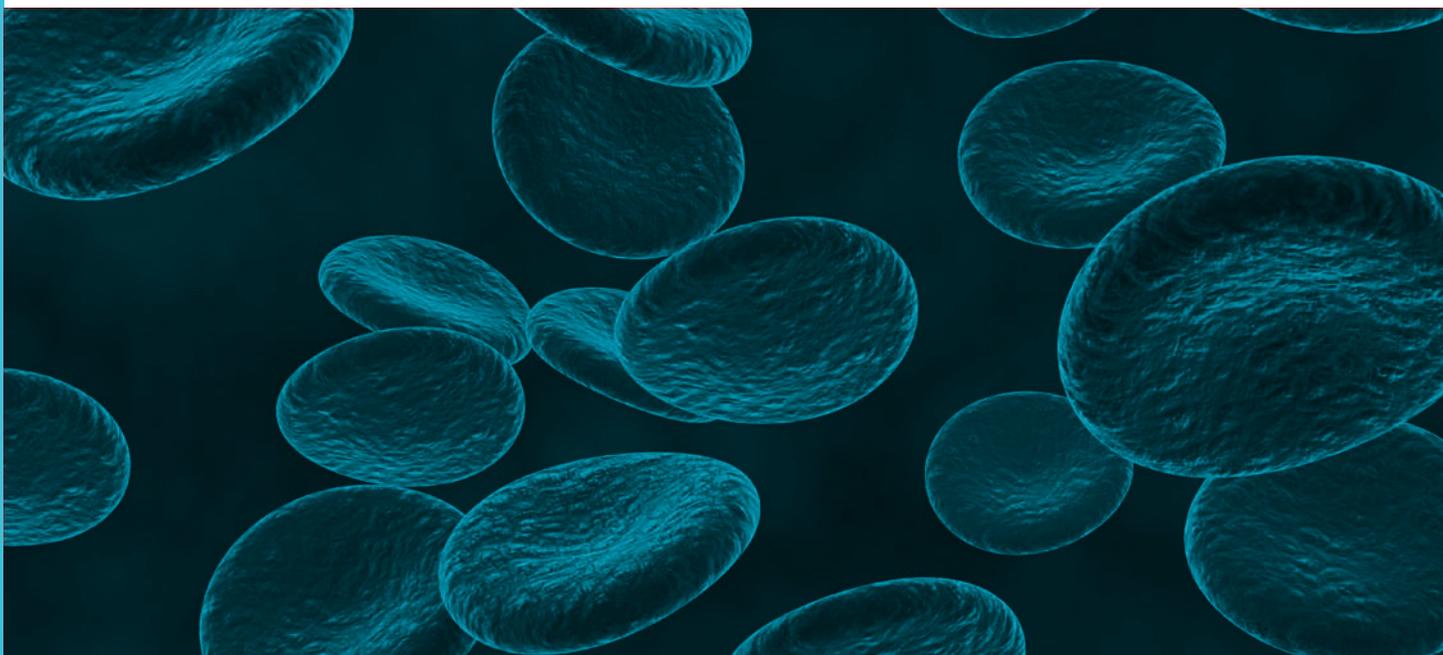


SALUD CARDIOVASCULAR



LÍPIDOS Y RIESGO CARDIOVASCULAR

Coordinación científica:
Fernando Civeira

SUMARIO

■ ACTUALIZACIÓN, **Definición y clasificación de las hipercolesterolemias,** por **Fernando Civeira** 2 ■

Hipercolesterolemia es la elevación patológica de la concentración de colesterol en sangre. Esta es una definición académica, pero poco útil desde el punto de vista clínico. Recientemente, un grupo de expertos ha propuesto una nueva clasificación de las hipercolesterolemias. Las clasifica, no en términos del riesgo cardiovascular que eventualmente puedan conllevar, sino más bien de acuerdo con su mecanismo patogénico subyacente. Esta nueva clasificación ayuda a seleccionar mejor las diferentes pruebas diagnósticas que hay que realizar, a mejorar el conocimiento del mecanismo patogénico de la hipercolesterolemia y, en algunos casos, a favorecer el uso de tratamientos específicos, como es el caso de las deficiencias enzimáticas hereditarias.

■ PUESTA AL DÍA 8 ■

En esta sección se incluyen breves comentarios de una selección de artículos de interés para el lector relacionados con las hipercolesterolemias.

■ EN EL PUNTO DE MIRA 11 ■

Análisis infográfico de Brown EE, Sturm AC, Cuchel M, *et al.* Genetic testing in dyslipidemia: A scientific statement from the National Lipid Association. *J Clin Lipidol.* 2020;14:398-413.

■ ENTREVISTA, **Dra. Ana Cenarro** 15 ■

Hospital Universitario Miguel Servet, IIS Aragón, CIBER Cardiovascular, Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud, Zaragoza.

COORDINACIÓN

Fernando Civeira

Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

Catedrático de Medicina, Universidad de Zaragoza.

Instituto de Investigación Sanitaria Aragón, CIBER Cardiovascular, Zaragoza.

DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LAS HIPERCOLESTEROLEMIAS

Fernando Civeira

Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

Catedrático de Medicina, Universidad de Zaragoza.

Instituto de Investigación Sanitaria Aragón, CIBER Cardiovascular, Zaragoza.

■ DEFINICIÓN

Hipercolesterolemia es la elevación patológica de la concentración de colesterol en sangre. Esta es una definición académica, pero poco útil desde el punto de vista clínico. También podemos definir la hipercolesterolemia sobre la base de la distribución de colesterol en la población. Como la concentración de colesterol en sangre tiene una distribución normal podemos considerar las concentraciones de colesterol por encima de los percentiles 90 o 95, es decir el 10 o 5% de la población con concentraciones más elevadas, como hipercolesterolemia. Como las concentraciones de colesterol son variables entre sexos, varían con la edad y las diferentes regiones geográficas, esta definición se ha utilizado fundamentalmente en el campo de la investigación realizada en un territorio determinado. En España, de acuerdo con el estudio DRECE, los percentiles 90 y 95 de colesterol se sitúan entre 230-280 y 250-300 mg/dL, respectivamente, aumentando con la edad y el sexo masculino¹.

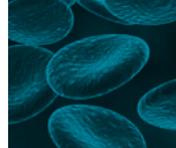
La definición más utilizada en la clínica es la que define hipercolesterolemia con base en las cifras que son susceptibles de tratamiento². Como la hipercolesterolemia es un factor de riesgo independiente causal de la arteriosclerosis y existen unas concentraciones especialmente proclives a ser beneficiarias de tratamiento, esta definición es habitualmente recomendada por las guías terapéuticas, y tanto las sociedades europeas como las americanas de arteriosclerosis y cardiología utilizan unos umbrales de colesterol para decidir los sujetos que se pueden beneficiar del tratamiento farmacológico^{2,3}. Sin embargo, la definición de

hipercolesterolemia basada en los criterios terapéuticos tiene inconvenientes, ya que califica de hipercolesterolemias a enfermos susceptibles de tratamiento hipolipemiente porque tienen un elevado riesgo cardiovascular, aunque tengan concentraciones de colesterol por debajo de la media de la población.

Recientemente, un grupo de expertos ha propuesto una nueva clasificación de las hipercolesterolemias⁴. Las clasifica, no en términos del riesgo cardiovascular que eventualmente puedan conllevar, sino más bien de acuerdo con su mecanismo patogénico subyacente. Esta nueva clasificación ayuda a seleccionar mejor las diferentes pruebas diagnósticas que hay que realizar, a mejorar el conocimiento del mecanismo patogénico de la hipercolesterolemia y, en algunos casos, a favorecer el uso de tratamientos específicos, como es el caso de las deficiencias enzimáticas hereditarias.

Cualquier definición de hipercolesterolemia sería algo arbitraria, ya que la concentración de colesterol en sangre es una variable continua. El *Adult Treatment Panel (ATP)* del *National Cholesterol Education Program (NCEP)* de EE. UU. definió la hipercolesterolemia como un nivel de colesterol total > 200 mg/dL (> 5,2 mmol/L), y durante las décadas posteriores este valor fue adoptado y utilizado en muchos entornos⁵.

Sin embargo, aunque esta definición es arbitraria como cualquier otra, se eligió porque es un número redondo, fácil de recordar. Un problema adicional es que el perfil lipídico varía con la edad y el sexo; y un nivel promedio de la población a los 60 años puede ser elevado



para una persona joven. Además, las mujeres jóvenes con colesterol total > 200 mg/dL a veces tienen concentraciones elevadas de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL), con concentraciones relativamente normales de concentraciones de lipoproteínas aterogénicas. Por último, la prevalencia de colesterol total > 200 mg/dL es lo suficientemente alta en la población general adulta como para ser inespecífica, sin implicación de un diagnóstico etiológico particular. Las personas con concentraciones de colesterol total entre 200 y 250 mg/dl (5,2 y 6,5 mmol/l), por lo general no tienen un trastorno identificable del metabolismo de los lípidos. Los niveles en este rango entran dentro de la distribución de personas sanas normolipidémicas y, con frecuencia, son la consecuencia de los pequeños efectos combinados de múltiples factores ambientales y genéticos que no son necesariamente patológicos.

Esta nueva definición de hipercolesterolemia se basa en las concentraciones de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) y no-cHDL, y triglicéridos, ya que estas son las fracciones de lipoproteínas aterogénicas más abundantes. La mayoría de las causas de hipercolesterolemia aumentan tanto el cLDL como el no-cHDL, y la hipercolesterolemia debida a cHDL alto a menudo tiene diferente significado clínico, etiología y pronóstico, y su modulación no altera el riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica, por lo que puede excluirse de la definición de hipercolesterolemia. Definimos hipercolesterolemia en presencia de concentraciones > 130 o 160 mg/dL, (3,4 y 4,1 mmol/L) de cLDL o no-cHDL, respectivamente. Sin embargo, para definir una hipercolesterolemia como primaria se requieren concentraciones más elevadas: cLDL ≥ 190 mg/dL (≥ 5 mmol/L) si la concentración de triglicéridos es normal (< 150 mg/dL o < 1,7 mmol/L), no-cHDL ≥ 220 mg/dL (≥ 5,7 mmol/L) si los triglicéridos ≥ 150 mg/dL (≥ 1,7 mmol/L). En el primer caso, se define como hipercolesterolemia primaria aislada, y en el segundo, como hipercolesterolemia primaria combinada (**Tabla 1**).

Tabla 1. Definición de hipercolesterolemia

Hipercolesterolemia

cLDL ≥ 130 mg/dL (3,4 mmol/L) o no-cHDL ≥ 160 mg/dL (4,1 mmol/L)

Hipercolesterolemia primaria

– Aislada: cLDL ≥ 190 mg/dL (≥ 5 mmol/L) y triglicéridos < 150 mg/dL (< 1,7 mmol/L)

– Combinada: no-cHDL ≥ 220 mg/dL (≥ 5,7 mmol/L) y triglicéridos ≥ 150 mg/dL (≥ 1,7 mmol/L)

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad

■ **CLASIFICACIÓN**

Las hipercolesterolemias puede ser primarias, secundarias a otra enfermedad o multifactoriales. A su vez, las formas primarias pueden ser genéticas o idiopáticas. Toda hipercolesterolemia genética es primaria, pero no todas las presentaciones primarias de hipercolesterolemia son genéticas. Queda un subgrupo de pacientes con hipercolesterolemia en los que no se puede identificar una causa primaria clara (**Figura 1**). La clasificación completa se describe en la **Tabla 2**.

■ **DEFINICIÓN DE LAS HIPERCOLESTEROLEMIAS**

Hipercolesterolemia secundaria

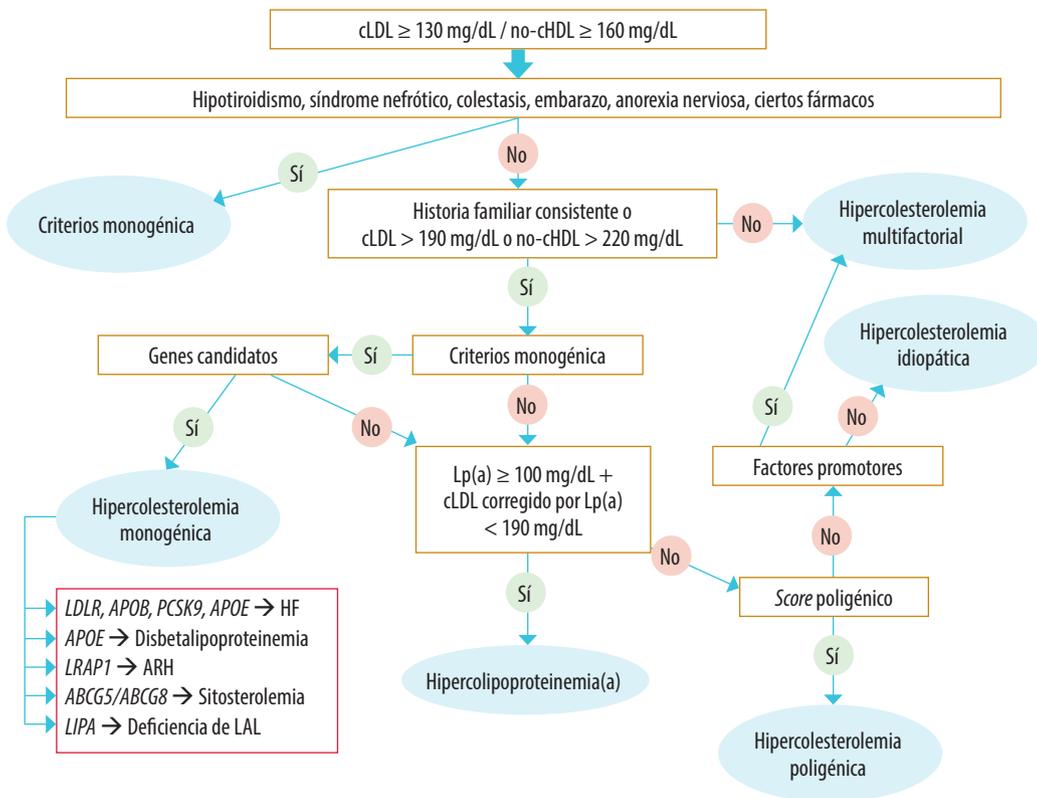
Se define como la hipercolesterolemia que se produce en presencia de embarazo, síndrome nefrótico, hipotiroidismo, anorexia nerviosa o colestasis, o a determinados fármacos⁶.

Hipercolesterolemia primaria

Se define como la hipercolesterolemia que se presenta en ausencia de una causa secundaria y que cumple una de las siguientes categorías:

- Hipercolesterolemia genética: hipercolesterolemia primaria con estudio genético diagnóstico y/o antecedentes familiares importantes y valores muy elevados de cLDL o no-cHDL. Se puede definir por cualquiera de las siguientes:
 - a) Hipercolesterolemia (cLDL ≥ 130 mg/dL [≥ 3,4 mmol/L] o no-cHDL ≥ 160 mg/dL [≥ 4,1 mmol/L]) más estudio genético diagnóstico definitivo (individuos con una variante “patogénica” o “probablemente patógena” en un gen de hipercolesterolemia monogénica o aquellos con una puntuación del score poligénico alto (percentiles > 75 o > 90).

FIGURA 1. Clasificación de las hipercolesterolemias.



ARH: hipercolesterolemia autosómica recesiva; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; HF: hipercolesterolemia familiar; LAL: lipasa ácida lisosomal; Lp(a): lipoproteína(a).

- b) Hipercolesterolemia primaria con evidencia de herencia mendeliana en familias multigeneracionales y cLDL ≥ 190 mg/dL ($\geq 4,9$ mmol/L) o no-cHDL ≥ 220 mg/dL ($\geq 5,7$ mmol/L).
- c) Hipercolesterolemia primaria con lipoproteína(a) [Lp(a)] ≥ 100 mg/dL y cLDL ≥ 190 mg/dL (4,9 mmol/L) o no-cHDL ≥ 220 mg/dL (5,7 mmol/L).
- Hipercolesterolemia primaria idiopática: hipercolesterolemia primaria con cLDL ≥ 190 mg/dL (4,9 mmol/L) o no-cHDL ≥ 220 mg/dL (5,7 mmol/L) en ausencia de criterios genéticos de hipercolesterolemia, y cualquier condición secundaria predisponente o factor promotor.

Hipercolesterolemia multifactorial

Hipercolesterolemia con cLDL ≥ 130 mg/dL (3,4 mmol/L) o no-cHDL ≥ 160 mg/dL (4,1 mmol/L), y ausencia de criterios de hipercolesterolemia primaria y secundaria⁴.

■ HIPERCOLESTEROLEMIAS MÁS FRECUENTES

Hipercolesterolemia familiar heterocigota monoalélica

Hipercolesterolemia genética que es heterocigota para una variante rara identificada en los genes *LDLR*, *APOB* o *PCSK9* clasificada como “patogénica” o “probablemente patogénica”, según las pautas del *American College of Medical Genetics and Genomics*⁷, o la variante p.(Leu167del) en *APOE*⁸. En ausencia de un estudio genético definitivo o en presencia de un resultado no concluyente puede diagnosticarse clínicamente si hay hipercolesterolemia grave con xantomas tendinosos en el caso probando o familiar de primer grado, o en presencia de cLDL > 250 mg/dL (6,4 mmol/L) en el probando o en un patrón de hipercolesterolemia familiar de primer grado más dominante, con transmisión vertical

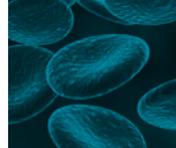


Tabla 2. Clasificación de las hipercolesterolemias

Primarias	<p>Genéticas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Monogénicas <ul style="list-style-type: none"> a. Dominantes <ul style="list-style-type: none"> – Hipercolesterolemia familiar – Heterocigota – Homocigota – Disbetalipoproteinemia dominante b. Recesivas <ul style="list-style-type: none"> – Hipercolesterolemia autosómica recesiva – Disbetalipoproteinemia común – Sitosterolemia – Deficiencia de lipasa ácida lisosomal c. Complejas: hiperlipoproteinemia(a) • Poligénicas: hipercolesterolemia poligénica • Idiopáticas
Secundarias	<ul style="list-style-type: none"> • Hipotiroidismo • Síndrome nefrótico • Colestasis • Embarazo • Anorexia nerviosa • Ingesta muy alta de grasas saturadas
Fármacos	<ul style="list-style-type: none"> • Esteroides anabólicos • Inhibidores de la proteasa • Agentes inmunosupresores • Corticoides (dosis altas)
Multifactoriales	<ul style="list-style-type: none"> • Hipercolesterolemia multifactorial aislada • Hiperlipidemia combinada multifactorial

en pedigrís multigeneracionales y aproximadamente el 50% de familiares de primer grado afectados, con solo un progenitor afectado.

Hipercolesterolemia familiar homocigota (bialélica)

Hipercolesterolemia genética debida a variantes bialélicas, que también incluye heterocigosidad compuesta o doble heterocigosidad para 2 variantes patogénicas, o probablemente patogénicas en *LDLR*, *APOB*, *PCSK9* o *APOE*⁹.

Hipercolesterolemia monogénica recesiva

Hipercolesterolemia genética con homocigosidad para 2 variantes patogénicas o probablemente patogénicas en *LDLRAP1*.

Disbetalipoproteinemia (anteriormente hiperlipoproteinemia tipo III)

Es una hiperlipidemia combinada grave causada por la acumulación de partículas remanentes ricas en triglicéridos en el plasma, también denominadas β -VLDL (β -lipoproteínas de muy baja densidad). Con mayor frecuencia resulta de la predisposición al catabolismo anormal de partículas debido a la homocigosidad para las isoformas de apo E2 que tienen una unión defectuosa para el receptor LDL. Las variables analíticas que pueden ayudar con el diagnóstico incluyen un cociente no-cHDL/apolipoproteína B (apoB) > 1,7 junto a triglicéridos/apoB > 1,35, en mg/dL (no-cHDL [mmol/L]/apoB [g/L] > 4,4 y triglicéridos [mmol/L]/apoB [g/L] > 3,5), junto con un genotipo *APOE* que muestre homocigosidad para el

genotipo *APOE E2/E2*¹⁰ o muy raramente heterocigosidad para una variante *APOE* patológica dominante que conduce a disbetalipoproteinemia¹¹.

Hiperlipoproteinemia(a)

Hipercolesterolemia genética con Lp(a) ≥ 100 mg/dL (o 214 nmol/L) + cLDL ajustado por Lp(a) < 190 mg/dL ($< 4,9$ mmol/L) y no-cHDL < 220 mg/dl ($< 5,7$ mmol/l). La concentración de Lp(a) está en más del 90% determinada genéticamente, tanto por polimorfismos de tamaño como por pequeños polimorfismos de un solo nucleótido en el locus *LPA* en el cromosoma 6, y varía poco a lo largo de la vida. Por lo tanto, la Lp(a) elevada puede considerarse justificadamente como una hipercolesterolemia genética¹². Su herencia no corresponde claramente a un patrón mendeliano dominante o codominante típico, ya que la concentración de Lp(a) no es la simple suma aritmética del efecto de los 2 alelos de *LPA* por separado¹³. Por este motivo, la hiperlipoproteinemia(a) se define como una hipercolesterolemia genética compleja (**Tabla 2**). El cLDL y el no-cHDL se ajustan por el contenido de colesterol de Lp(a) restando el 30% de la concentración total de Lp(a) de los individuos.

Hipercolesterolemia poligénica

Hipercolesterolemia genética que no cumple los criterios de un trastorno monogénico, muchos supuestos pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota no tienen una única variante monogénica, sino que han acumulado una gran carga de variantes de efecto pequeño que se cuantifican utilizando una puntuación poligénica. Una puntuación poligénica alta se define a partir de la distribución en la población general: una puntuación alta suele estar por encima del percentil 75 o 90¹⁴.

Hipercolesterolemia primaria idiopática

Hipercolesterolemia primaria en ausencia de criterios compatibles de hipercolesterolemia genética y cLDL > 190 mg/dL (4,1 mmol/L) y/o no-cHDL > 220 mg/dL (5,7 mmol/L), y cualquier condición secundaria predisponente o factor promotor. El diagnóstico de hipercolesterolemia familiar y de hipercolesterolemia poligénica debe restringirse a aquellos en quienes un estudio genético confirme el diagnóstico⁴.

Hipercolesterolemia multifactorial

Se define como hipercolesterolemia con cLDL ≥ 130 mg/dL ($\geq 3,4$ mmol/L) o no-cHDL ≥ 160 mg/dL ($\geq 4,1$ mmol/L) y ausencia de criterios de hipercolesterolemia primaria o secundaria como contribuyente predominante. La hipercolesterolemia multifactorial es la forma más común de

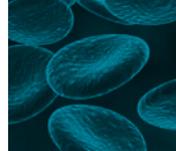
hipercolesterolemia y es el resultado, en la mayoría de los casos, de la combinación de factores poligénicos no identificados y factores promotores, como el sobrepeso y la obesidad, que actúan como promotores del fenotipo. A menudo, tanto los factores genéticos como los ambientales se unen en las familias, lo que genera una confusión de esta situación con un fenotipo monogénico⁴. Cuando esta hipercolesterolemia se presenta en combinación con hipertrigliceridemia, tradicionalmente se ha denominado hiperlipidemia familiar combinada.

CONCLUSIONES

Un diagnóstico de hipercolesterolemia tiene implicaciones clínicas más profundas que simplemente exceder un valor umbral para requerir tratamiento hipolipemiante. Una estructura de diagnóstico basada en mecanismos para varias etiologías de hipercolesterolemia ayuda con las pruebas diagnósticas que hay que solicitar y a establecer un tratamiento más específico en algunos casos.

BIBLIOGRAFÍA REFERENCIADA

- Gómez-Gerique JA, Gutiérrez-Fuentes JA, Montoya MT, *et al*. Perfil lipídico de la población española: estudio DRECE (Dieta y Riesgo de Enfermedad Cardiovascular en España). Grupo de estudio DRECE. *Med Clin (Barc)*. 1999;113:730-5.
- Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, *et al*. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:3168-209.
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, *et al*; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41:111-88.
- Civeira F, Arca M, Cenarro A, Hegele RA. A mechanism-based operational definition and classification of hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2022;16:813-21.
- National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002;106:3143-421.
- Vodnala D, Rubenfire M, Brook RD. Secondary causes of dyslipidemia. *Am J Cardiol*. 2012;110:823-5.
- Richards S, Aziz N, Bale S, *et al*; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17:405-24.



8. Cenarro A, Etxebarria A, De Castro-Orós I, *et al.* The p.Leu167del Mutation in APOE Gene Causes Autosomal Dominant Hypercholesterolemia by Down-regulation of LDL Receptor Expression in Hepatocytes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101:2113-21.
9. Cuchel M, Raal FJ, Hegele RA, *et al.* 2023 Update on European Atherosclerosis Society Consensus Statement on Homozygous Familial Hypercholesterolaemia: new treatments and clinical guidance. *Eur Heart J.* 2023;44:2277-91.
10. Bea AM, Cenarro A, Marco-Benedi V, *et al.* Diagnosis of Familial Dysbetalipoproteinemia Based on the Lipid Abnormalities Driven by APOE2/E2 Genotype. *Clin Chem.* 2023;69:140-8.
11. Bea AM, Larrea-Sebal A, Marco-Benedi V, *et al.* Contribution of APOE Genetic Variants to Dyslipidemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2023;43:1066-77.
12. Meriño-Ibarra E, Puzo J, Jarauta E, *et al.* Hyperlipoproteinaemia(a) is a common cause of autosomal dominant hypercholesterolaemia. *J Inherit Metab Dis.* 2007;30:970-7.
13. Tsimikas S. A Test in Context: Lipoprotein(a): Diagnosis, Prognosis, Controversies, and Emerging Therapies. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69:692-711.
14. Talmud PJ, Shah S, Whittall R, *et al.* Use of low-density lipoprotein cholesterol gene score to distinguish patients with polygenic and Monogenic familial hypercholesterolaemia: a case-control study. *Lancet.* 2013;381:1293-301.

UNA DEFINICIÓN Y UNA CLASIFICACIÓN DE LA HIPERCOLESTEROLEMIA BASADAS EN SU PROPIO MECANISMO

Civeira F, Arca M, Cenarro A, Hegele RA. **A mechanism-based operational definition and classification of hypercholesterolemia** *J Clin Lipidol.* 2022;16:813-82.

A diferencia de las sólidas recomendaciones clínicas basadas en la evidencia para el tratamiento hipolipemiante, no existe una definición diagnóstica definitiva análoga de la hipercolesterolemia y sus diversos subtipos. Para muchos médicos, las indicaciones de las guías para el tratamiento hipolipemiante pueden confundirse ampliamente con la hipercolesterolemia en un sentido no específico. En este artículo, los autores proponen una definición unificada y una clasificación basada en el mecanismo de la hipercolesterolemia.

El principal objetivo de este documento es definir los diferentes tipos de hipercolesterolemia, no en términos del riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ASCVD), que eventualmente pueden suponer, sino más bien de acuerdo con su mecanismo patogénico subyacente. Los autores no pretenden con esto alterar las recomendaciones ya existentes para el tratamiento hipolipemiante de varios paneles de expertos de diferentes sociedades científicas y autoridades sanitarias.

Los autores sugieren que la hipercolesterolemia se defina en función de las concentraciones de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) y colesterol no unido a lipoproteínas de alta densidad (no-HDL), ya que estas son las fracciones de lipoproteínas aterogénicas más abundantes. La mayoría de las causas de hipercolesterolemia aumentan tanto el cLDL como el no-HDL. Además, dado que la hipercolesterolemia debida a cHDL alto, a menudo tiene significado clínico, etiología y pronóstico diferentes y su modulación no altera el riesgo de ASCVD, puede excluirse de la definición de hipercolesterolemia. En este documento, los autores han elegido los niveles de umbral de cLDL y no-HDL de 130 y 160 mg/dL, respectivamente, debido en parte a que el NCEP ATP III (*National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III*) ya los definió en el pasado como predictivos del riesgo de ASCVD.

En cuanto a la clasificación, según los autores, la hipercolesterolemia puede ser primaria, secundaria a otra enfermedad o condición, o multifactorial.

Las formas primarias, a su vez, pueden ser genéticas o idiopáticas. Las hipercolesterolemias genéticas pueden ser monogénicas dominantes (hipercolesterolemia familiar y disbetalipoproteinemia dominante), monogénicas recesivas (hipercolesterolemia autosómica recesiva, disbetalipoproteinemia común, sitosterolemia y deficiencia de lipasa ácida lisosomal) o complejas (hiperlipoproteinemia-a) y poligénicas (hipercolesterolemia poligénica).

La hipercolesterolemia puede ser secundaria a hipotiroidismo, síndrome nefrótico, colestasis, embarazo, anorexia nerviosa, ingesta muy alta de grasas saturadas y fármacos (esteroides anabólicos, inhibidores de la proteasa, agentes inmunosupresores, corticosteroides a dosis altas) o multifactorial (hipercolesterolemia multifactorial aislada e hiperlipidemia combinada multifactorial).

Esta definición unificada y la clasificación basada en el mecanismo de la hipercolesterolemia deberían ayudar a estratificar a los pacientes y guiar un diagnóstico eficiente sin interferir con las estrategias actuales de reducción del riesgo de ASCVD.

MENSAJES CLAVE

- Un diagnóstico de hipercolesterolemia es más complicado y tiene implicaciones clínicas más profundas que simplemente exceder un valor umbral para iniciar la terapia para prevenir la ASCVD de acuerdo con las guías de práctica clínica.
- Si bien las pautas de reducción de lípidos para prevenir la ASCVD siguen siendo fundamentales para la práctica médica basada en la evidencia, una estructura de diagnóstico basada en los mecanismos para diversas etiologías de hipercolesterolemia, como la que se propone aquí, puede ayudar con la selección y el momento de los regímenes de tratamiento apropiados, con el objetivo principal de reducir el cLDL.

IMPLICACIONES CLÍNICAS DE LA HIPERCOLESTEROLEMIA MONOGENICA FRENTE A LA POLIGENICA

D'Erasmus L, Minicocci I, Di Costanzo A, *et al*; Treat Stroke to Target Investigators. **Clinical Implications of Monogenic Versus Polygenic Hypercholesterolemia: Long-Term Response to Treatment, Coronary Atherosclerosis Burden, and Cardiovascular Events.** *J Am Heart Assoc.* 2021;10(9):e018932.

La hipercolesterolemia familiar (HF) puede surgir a partir de variantes monogénicas perjudiciales en los genes que causan la HF, así como de una causa poligénica. Es este estudio se han evaluado las relaciones entre la HF monogénica y la poligénica para influir en la respuesta a largo plazo al tratamiento y al riesgo de aterosclerosis.

Se examinó una cohorte de 370 pacientes con HF diagnosticada clínicamente, para detectar mutaciones monogénicas y una puntuación de riesgo genético de aumento de lipoproteínas de baja densidad > 0,69 para identificar la causa poligénica. Se revisaron los registros médicos para evaluar la respuesta a los tratamientos hipolipemiantes y la aparición de acontecimientos cardiovasculares ateroscleróticos importantes durante una mediana de seguimiento de 31,0 meses. En un subgrupo de pacientes (n = 119) se realizó una angiografía coronaria por tomografía computarizada para evaluar la puntuación de calcio en las arterias coronarias y la gravedad de la estenosis coronaria en comparación con 135 controles.

Doscientos nueve (56,5%) pacientes con hipercolesterolemia se clasificaron como monogénicos (HF/M+), 89 (24,1%) como poligénicos y 72 (19,5%) como genéticamente indefinidos (HF/M-).

La respuesta al tratamiento hipolipemiente fue más pobre en los pacientes con HF monogénica, mientras que fue comparable en los pacientes con hipercolesterolemia poligénica y genéticamente indeterminada.

La puntuación media de calcio en arterias coronarias y la prevalencia de calcio arterial coronario > 100 unidades fueron significativamente mayores en los pacientes HF/M+, en comparación con los pacientes HF/M- y los controles.

Durante un período de seguimiento medio de 31,0 meses (rango intercuartílico: 13,0-68,0 meses), se registraron 18 acontecimientos adversos cardiovasculares mayo-

res en 322 pacientes con HF clínicamente diagnosticada, lo que representa 11,7 acontecimientos por 10.000 personas-año. Dieciséis fueron objetivos coronarios (15 revascularizaciones coronarias y 1 infarto de miocardio mortal) y 2 de *stent* carotídeo. De estos, 11 ocurrieron en pacientes que estaban en prevención primaria y 7 en pacientes que tenían antecedentes de enfermedad cardiovascular arteriosclerótica en el momento de la inscripción. Después de los ajustes por factores de confusión, se observó un riesgo 5 veces mayor de acontecimientos cardiovasculares ateroscleróticos mayores en los pacientes HF/M+ (HR = 4,8; IC95%: 1,06-21,36; *p* ajustada = 0,041).

En conclusión, la HF monogénica se asocia con una menor capacidad de respuesta a las terapias convencionales para reducir el colesterol de lipoproteínas de baja densidad y con un aumento de la aterosclerosis coronaria en comparación con pacientes con hipercolesterolemia de origen poligénico o causa genética desconocida.

Las pruebas genéticas para la HF son útiles para proporcionar información importante sobre el pronóstico y mejorar la estratificación del riesgo de aterosclerosis, lo que podría ayudar a los médicos a adaptar las terapias a las necesidades de cada paciente.

MENSAJES CLAVE

- El principal hallazgo de este estudio es que el trasfondo genético tiene un impacto significativo en la determinación de la respuesta al tratamiento hipolipemiente convencional, así como la carga de aterosclerosis en pacientes tratados con HF diagnosticada clínicamente.
- Los resultados de este estudio demuestran claramente que las pruebas genéticas son cruciales para mejorar la estratificación de riesgo de la aterosclerosis en la HF, y que podrían ser útiles en la planificación de estrategias terapéuticas más intensivas.
- En este contexto, el advenimiento de nuevos tratamientos hipolipemiantes, como los iPCSK9 (inhibidores de la paraproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9), podría ser útil para reducir la brecha entre las diferentes formas genéticas de hipercolesterolemia.

HACIA UNA NUEVA CLASIFICACIÓN CLÍNICA DE LOS PACIENTES CON HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR: UNA PERSPECTIVA DESDE ESPAÑA

Masana L, Ibarretxe D, Rodríguez-Borjabad C, *et al.*; Expert group from the Spanish Arteriosclerosis Society. **Toward a new clinical classification of patients with familial hypercholesterolemia: One perspective from Spain.** *Atherosclerosis*. 2019;287:89-92.

La introducción de terapias singulares, como los inhibidores de la paraproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (iPCSK9), para reducir los niveles altos de colesterol requiere una mejor clasificación de los pacientes elegibles para una terapia hipolipemiante intensiva. Según la *European Medicines Administration*, los iPCSK9 se recomiendan en prevención primaria solo en pacientes con hipercolesterolemia familiar (HF). Por lo tanto, el diagnóstico de HF no es simplemente una cuestión académica, ya que tiene muchas implicaciones clínicas.

La disponibilidad de pruebas genéticas, incluidos los análisis de asociación de todo el genoma y los estudios del genoma completo, ha demostrado que aproximadamente 1 de cada 3 pacientes con un diagnóstico clínico definitivo de HF no tiene mutaciones en los genes asociados con la enfermedad. Sin embargo, este hecho no excluye el altísimo riesgo cardiovascular de estos pacientes con HF, pero con pruebas genéticas negativas.

Debido a que un diagnóstico de HF es la piedra angular para las decisiones sobre las terapias, se requiere urgentemente una definición precisa de HF. En este documento de consenso de expertos de la Sociedad Española de Arteriosclerosis se propone un novedoso sistema de clasificación del síndrome de HF.

Teniendo en cuenta que la HF es una presentación clínica que se caracteriza por niveles muy elevados de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) con agregación y transmisión familiar explícita, alto riesgo cardiovascular y diferentes causas, se justifica el uso del término síndrome de HF. El síndrome de HF incluye las siguientes entidades:

- *Hipercolesterolemia familiar heterocigota (HFHe)*: la HFHe es una enfermedad monogénica que se caracteriza por concentraciones elevadas de cLDL desde el nacimiento, herencia autosómica codominante, presencia de arco

corneal o xantomas tendinosos en algunos pacientes, antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular prematura y una mutación funcional única en un alelo de cualquiera de los siguientes genes: *LDLR*, *APOB* o *PCSK9*.

- *Hipercolesterolemia familiar homocigota (HFHo)*: en la HFHo, las mutaciones afectan a ambos alelos y es la forma grave de la enfermedad anterior. Las complicaciones cardiovasculares, incluidas la enfermedad valvular aórtica y coronaria, aparecen antes de los 20 años.
- *Hipercolesterolemia familiar poligénica (HFP)*: incluye pacientes con diagnóstico definitivo de HF, pero en los que no se encuentran alteraciones monogénicas asociadas a HF. La HFP representa del 10 al 50% de todos los pacientes con HF clínicamente definida, según el entorno clínico.
- *Hipercolesterolemia familiar combinada con hipertriglicéridemia (HFcTG)*: descrita como un trastorno metabólico hereditario de alta prevalencia, la HFcTG se caracteriza por niveles elevados tanto de colesterol como de triglicéridos y con un fenotipo variable.

MENSAJES CLAVE

- El término síndrome de hipercolesterolemia familiar incluye todas las diferentes condiciones que se caracterizan por niveles altos de colesterol, agregación familiar, una causa genética y aumento del riesgo cardiovascular.
- El objetivo de este artículo es ayudar a los médicos a clasificar correctamente a los pacientes con HF proporcionando una definición clara de varias condiciones clínicas.
- La novedad de esta clasificación, probablemente abrirá el debate y los intercambios de opiniones que pueden incidir en una mejor definición de las categorías individuales relevantes en el marco de la HF.
- Una declaración oficial sobre la definición de HF tendrá un impacto importante, tanto para los médicos como para las autoridades sanitarias, a la hora de diseñar estrategias de prevención de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica.

Análisis genéticos en dislipidemia: declaración científica de la Asociación Nacional de Lípidos

Brown EE, Sturm AC, Cuchel M, et al.

J Clin Lipidol. 2020;14:398-413

1. Trastornos lipídicos

Dislipemias monogénicas

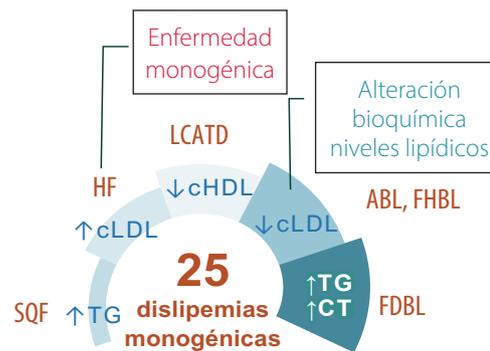
- Mutaciones
- Raras
- Mendelianas
- Efecto importante
- Utilidad clínica potencial

Dislipemias poligénicas

- Múltiples polimorfismos de nucleótido único (SNP)
- Habituales
- No mendelianas
- Efecto pequeño
- Utilidad clínica incierta

La **acumulación de SNP** en el ADN genera una susceptibilidad a la dislipidemia y a otras enfermedades habituales

Esta susceptibilidad puede cuantificarse mediante la **puntuación poligénica**, cuya utilidad clínica es incierta



cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad;
cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad;
CT: colesterol total;
TG: triglicéridos.

*Presencia variable de **rasgos clínicos** en las dislipemias monogénicas, que son útiles para guiar los análisis genéticos



ABL: abetalipoproteinemia;
FDBL: disbetalipoproteinemia;
FHBL: hipobetalipoproteinemia familiar;
HF: hipercolesterolemia familiar;
LCATD: deficiencia de lecitina-colesterol-aciltransferasa;
SQF: síndrome de quilomicronemia familiar o quilomicronemia monogénica.

Indicaciones para el análisis genético de dislipemias

- Fuerte **sospecha de una dislipemia** de base genética
- Fuertes **antecedentes familiares** de dislipemia o de sus complicaciones
- Presencia de **características sindrómicas relacionadas***
- Evidencias de que el cribado podría **cambiar el manejo clínico**
- Disponibilidad de una **intervención temprana efectiva**
- Ser candidato para **fármacos nuevos o de investigación**
- **Preferencias** de la persona
- **Planificación familiar**



Relevancia en el diagnóstico, tratamiento y pronóstico de pacientes y familiares. Implicaciones en los cuidados de salud



Cribado en cascada: identificación de miembros de la familia afectados



Valor académico: aumentar el conocimiento e identificar nuevos abordajes terapéuticos

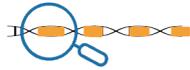
2. Análisis genéticos

Tipos de análisis



Genotipificación de variantes genéticas conocidas

P. ej., microarrays de ADN o genotipificación con TaqMan



Escaneo de un **gen completo, paneles de genes o un exoma completo** (dirigida a regiones codificantes que se están expresando). Posibilidad de descubrir nuevas variantes

P. ej., secuenciación por electroforesis capilar o de Sanger, paneles de secuenciación dirigida de genes de segunda generación, secuenciación de exomas (ES), o secuenciación genómica (GS)

¿Cómo se realizan?

- 1 Educar al paciente y consejo genético
- 2 Consentimiento informado
- 3 Muestra de sangre completa, saliva o bucal
- 4 Secuenciación de ADN
- 5 Posibles análisis adicionales (deleciones, duplicaciones, variantes en número de copias; *American College of Medical Genetics* (guidelines))
- 6 Consejo genético posterior al análisis (revisión resultados)



Requerimientos de las pruebas genéticas

- Validez analítica y clínica
- No se recomiendan laboratorios DTC (*direct-to-consumer*), como 23andMe, porque carecen de la certificación CLIA (*Clinical Laboratory Improvement Amendment*) y pueden generar falsos positivos/negativos
- Si se usan, se requiere confirmación con una prueba genética de laboratorio



Puntuación del riesgo poligénico de hipercolesterolemia

20-30%
↑↑cLDL
dislipemias poligénicas

- Hasta el 30% de los pacientes con cLDL muy alto tienen alta puntuación de riesgo poligénico (etiología poligénica) en lugar de una única mutación de riesgo (etiología monogénica)
- Su manejo debe basarse en la gravedad de la elevación de cLDL
- Las implicaciones del cribado familiar en cascada son inciertas

¿Dónde encargar una prueba genética para dislipemias?

- En un laboratorio con certificación CLIA
- Los NIH (*National Institutes of Health*) tienen en su web un registro de servicios de análisis genéticos por países que indentifica a los que tienen la certificación

GTR-Genetic Testing Registry: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr/>

3. Beneficio para el paciente: decisión de solicitar análisis genéticos

¿Cómo influye el resultado positivo o negativo sobre el tratamiento?

Se deben sopesar los beneficios, riesgos y preferencias del paciente

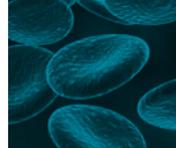


- ↑ Adhesión al tratamiento hipolipemiente
- ↑ Acceso a ciertos tratamientos
- Motivación para el cribado en cascada familiar
- Motivación para el cribado dirigido a trastornos específicos (p. ej., enfermedad aterosclerótica cardiovascular [EACV])

Un **RESULTADO positivo o negativo** puede producir distintos efectos:



- ↓ Cumplimiento y motivación
- Interrupción del tratamiento



Acciones clínicas basadas en pruebas genéticas, para tratar dislipemias

En pacientes seleccionados, los análisis genéticos puede ayudar en el diagnóstico y el manejo de ciertas dolencias

Dislipemia monogénica	Efecto de los análisis genéticos sobre el manejo
Hipercolesterolemia familiar (HF)	Cribado en cascada; elegibilidad de inhibidores de PCSK9; selección del tratamiento (p. ej., en HF homocigota)
Quilomicronemia familiar (SQF)	Volanesorsen (Europa)
Sitosterolemia	Reducción de la ingesta dietaria de esteroles + ezetimiba para prevenir la EACV
Xantomatoris cerebrotendinosa (XCT)	Ácido quenodesoxicólico para prevenir las complicaciones debilitantes
Enfermedad de almacenamiento de ésteres de colesterol	Tratamiento con sebelipasa alfa para prevenir la cirrosis
Abetalipoproteinemia o hipobetalipoproteinemia familiar homocigota	Justificación para la reducción de por vida del consumo de grasa en la dieta + altas dosis de vitaminas solubles en grasas

Hipercolesterolemia familiar



- Los pacientes con hipercolesterolemia primaria grave y sospecha de FH tienen alto riesgo de EACV. Sin embargo, el genotipo específico no es predictivo en un paciente individual
- La intensidad del tratamiento debe guiarse por la elevación de cLDL y no por el genotipo subyacente

Hipertrigliceridemia grave

- En la unión europea, volanesorsen está aprobado en pacientes con SQF confirmado genéticamente
- Conocer el grado de hipertrigliceridemia es más importante que conocer el genotipo
- Los familiares de un paciente con hipertrigliceridemia tienen más riesgo de padecerlo, pero este rasgo no sigue un patrón genético claro, por lo que deberá hacerse una evaluación bioquímica

Síndromes con bajo cHDL

- No hay evidencias de que los análisis genéticos en síndromes con bajo cHDL deban guiar las intervenciones que reduzcan los resultados de EACV
- El manejo debe basarse en los tratamientos que existen actualmente

Riesgos del análisis genético



Se recomienda el consejo genético antes y después del cribado genético. Antes de las pruebas genéticas se deben **analizar los riesgos y beneficios** con el paciente

- ✓ Los análisis genéticos pueden tener **consecuencias psicológicas** (p. ej., ansiedad, depresión o culpa) **y económicas**
- ✓ Pueden afectar también a la **dinámica familiar** como resultado de implicaciones más allá del sujeto índice, incluyendo la identificación de no paternidad
- ✓ La **discriminación genética** es un riesgo importante
- ✓ Las **compañías de seguros** pueden usar los resultados de pruebas genéticas para determinar la elegibilidad, tasas y otras directrices

Costes



- El coste aproximado por muestra para paneles de secuenciación dirigida, ES y GS respectivamente, es 300-600 \$, 800-1.200 \$ y 1.500-5.000 \$, respectivamente
- El coste suele ser más reducido para los miembros de la familia que para el caso índice

4. Comunicación de resultados de análisis genéticos



Informe



Elementos que debe incluir el informe:

- Identificador del paciente, información clínica y demográfica; motivo para el diagnóstico genético
- Panel de genes o lista de genes analizados
- Medidas de rendimiento del test
- Resultado principal/resumen; notificación de resultado positivo/negativo
- Interpretación de las variantes
- Información adicional
- Tabla detallada de las variantes halladas (opcional)
- Cribado poligénico para dislipemia si se ha realizado. Interpretación
- Resultado secundario o accidental
- Recomendaciones
- Cláusulas de exención de responsabilidad, limitaciones y advertencias

Informe de hallazgos casuales

- La posibilidad de detectar hallazgos accidentales no relacionados con la enfermedad se reducen usando un **panel de genes concretos**
- Para análisis más completos (ES o GS), habría que **comentar de antemano con el paciente** la posibilidad de detectar hallazgos que podrían tener consecuencias familiares y de salud al margen de la dislipemia
- Hay hallazgos fortuitos para alrededor de **60 genes no relacionados con los lípidos** que deberían comunicarse a los pacientes

Atribución de patogenicidad

- No hay estándares universales y la atribución de patogenicidad a una variante puede variar entre laboratorios
- Los factores que aumentan la probabilidad de patogenicidad de una variante de ADN incluyen:



- Rareza o ausencia en la población general normolipidémica
- Cosegregación con la enfermedad en las familias
- Predicción de un impacto mecánico deletéreo al aplicar modelos computacionales
- Realización de experimentos para demostrar que la mutación tiene efectos deletéreos (p. ej., modelos in vitro o in vivo)

Si no hay suficientes datos que avalen o excluyan la patogenicidad de una variante concreta, se etiquetará como “variante de significado incierto” (VUS, *variant of uncertain significance*)

5. Consejo genético a pacientes y familiares



¿Qué debe incluir el consejo genético?

- Debe ofrecerse a **todos los sujetos con alteraciones heredables de los lípidos**, antes y después del análisis genético
- Debe incluir:

- ✓ Valoración del riesgo
- ✓ Conversación sobre la herencia y el riesgo para los familiares
- ✓ Orientación sobre los posibles resultados
- ✓ Conversación sobre los beneficios, riesgos y limitaciones
- ✓ Atención basada en la familia
- ✓ Evaluación psicológica

Consejo genético sobre el resultados de las pruebas

- Debe ser realizado por un clínico experto en genética y en alteraciones genéticas lipídicas
- Deberán comentarse las **implicaciones médicas y psicosociales**
- Sitio web** con consejeros genéticos certificados por regiones geográficas:



¿Cómo comunicar los beneficios y riesgos del cribado genético?

- Conlleva una conversación sobre la implicación de los **detalles empíricos y psicológicos** para facilitar una decisión informada
- La información se debe **adaptar al paciente:** circunstancias particulares, nivel de entendimiento y alfabetización
- Se debe tomar una **decisión compartida** entre el paciente y el proveedor de servicios

Si el paciente tiene una dislipemia genética, ¿debe la familia hacerse un cribado?

- Si un paciente tiene una dislipemia monogénica, se debe recomendar a los familiares en riesgo hacerse **al menos un análisis bioquímico**
- El **análisis en cascada** es una manera **coste-efectiva** de identificar sujetos con dislipemias genéticas
- Los clínicos deben recomendar a sus pacientes **comunicar el diagnóstico y los resultados a sus familiares en riesgo**

CONOCER LA ETIOLOGÍA DE LA HIPERCOLESTEROLEMIA ES FUNDAMENTAL PARA ELEGIR EL TRATAMIENTO MÁS ADECUADO PARA CADA PACIENTE

¿Existe una definición ampliamente aceptada de hipercolesterolemia y sus diversos subtipos?

► En la actualidad no existe una definición clara universalmente aceptada de "hipercolesterolemia". El valor umbral de colesterol-LDL que desencadena el inicio o la intensificación del tratamiento farmacológico hipolipemiente en pacientes de riesgo es bastante diferente del colesterol-LDL que define a un paciente con un diagnóstico de hiperlipidemia clínica. Sin embargo, los sujetos que reciben tratamiento para reducir los lípidos a menudo se clasifican erróneamente o se considera que tienen hipercolesterolemia, aunque su perfil de lípidos en realidad no se ajusta a ningún criterio objetivo particular utilizado para diagnosticar hipercolesterolemia o dislipidemia, por ejemplo, el percentil 95 ajustado por edad y sexo.

¿Qué rasgos clínicos importantes caracterizan a los trastornos lipídicos heredados?

► Las hiperlipemias hereditarias constituyen un importante problema de salud pública, y se estima que al

menos un 5% de la población general presenta un trastorno heredado del metabolismo de las lipoproteínas. Se caracterizan por un aumento en las concentraciones plasmáticas de colesterol y/o triglicéridos, una mar-



DRA. ANA CENARRO

*Hospital Universitario Miguel Servet,
IIS Aragón, CIBER Cardiovascular,
Instituto Aragonés de Ciencias de la
Salud, Zaragoza.*

cada agregación familiar, un mayor riesgo de desarrollar una enfermedad cardiovascular prematura de causa aterosclerótica y la presencia de depósitos de colesterol en tejidos extra-vasculares como la piel, los tendones y la córnea, dando lugar a xantomas y arco corneal.

¿Qué diferencias hay entre una hipercolesterolemia genética monogénica y una poligénica?

► La causa de una hipercolesterolemia genética monogénica es la existencia de una variante genética patogénica o posiblemente patogénica en alguno de los genes candidatos de hipercolesterolemia, que son el gen *LDLR*, el gen *APOB* y el gen *PCSK9*. También la existencia de una mutación puntual en el gen de *APOE*, que produce la delección de una leucina en posición 167, p.(Leu167del), ocasiona hipercolesterolemia autosómica dominante. Sin embargo, en las hipercolesterolemias poligénicas, no existen mutaciones patogénicas en los genes anteriormente mencionados, sino una acumulación de SNV

(*single nucleotide variant*), es decir, variaciones en la secuencia de ADN de un solo nucleótido, en genes que han demostrado una asociación con el colesterol-LDL en diversos estudios de asociación de genoma completo (GWAS, *genome wide association study*). Estas variaciones, individualmente, tienen un efecto muy pequeño sobre las cifras de colesterol-LDL, pero cuando un individuo tiene una gran acumulación de estas variantes, el efecto aditivo de todas ellas da como resultado final la aparición de hipercolesterolemia, pudiendo tener un fenotipo muy semejante al de una hipercolesterolemia familiar monogénica. Este efecto aditivo se cuantifica con lo que conocemos como *polygenic risk score*, o puntuación de riesgo poligénico, considerando hipercolesterolemias poligénicas aquellas que tienen un *score* superior al percentil 90.

¿En qué se diferencian las hipercolesterolemias genéticas de las hipercolesterolemias primarias idiopáticas?

► Las hipercolesterolemias genéticas tienen una causa genética demostrada al realizar un estudio genético, bien por existir mutaciones en los genes candidatos o por presentar un *polygenic risk score* elevado, por encima del percentil 90. Sin embargo, en el caso de las hipercolesterolemias primarias idiopáticas, son situaciones de hipercolesterolemia primaria en ausencia de criterios genéticos compatibles de hipercolesterolemia y ausencia de cualquier condición o proceso secundario predisponente o factores promotores.

En un paciente con una presentación fenotípica de un trastorno lipídico genético, ¿cuándo debe plantearse la realización de una prueba genética?

► Siempre que sea posible, ante una sospecha de trastorno lipídico genético, debería realizarse la prueba

genética. Disponer de la información genética proporciona múltiples ventajas en el manejo clínico del paciente, como poder realizar un diagnóstico precoz, facilitar el diagnóstico de familiares por *cascade screening*, y permite predecir la gravedad de la hipercolesterolemia, etc.

¿Cómo influye el resultado de una prueba genética en el tratamiento?

► Los resultados genéticos son muy importantes a la hora de decidir un tratamiento, sobre todo en la actualidad, ya que disponemos de nuevos fármacos para elegir en el manejo de la hipercolesterolemia, como los inhibidores de PCSK9. Los sujetos con hipercolesterolemia poligénica responden mejor al tratamiento hipolipemiente que los sujetos con hipercolesterolemia monogénica, y consiguen objetivos de colesterol-LDL con dosis menores, por tanto, en los casos con hipercolesterolemia monogénica se recomienda un tratamiento más intensivo. También está demostrado que los sujetos portadores de la mutación p.(Leu167del) en el gen de *APOE* responden mejor a estatinas que los portadores de mutaciones en el gen del *LDLR*, por lo que no necesitan un tratamiento tan intensivo. Además, el estudio genético proporciona una información fundamental para elegir el tratamiento, como es el estado de heterocigosidad u homocigosidad de las mutaciones identificadas en el paciente.

¿Cuán importante es la clasificación de la hipercolesterolemia para establecer el tratamiento?

► Conocer la etiología de la hipercolesterolemia es fundamental a la hora de elegir el tratamiento para un paciente. Cuando la hipercolesterolemia se produce por una causa secundaria, es fundamental conocer esta causa, ya que intervenir sobre ella puede ayudar a mejorar la alte-

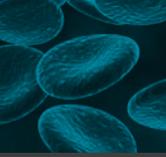
ración de los lípidos. De manera similar, saber que un paciente tiene una hipercolesterolemia primaria como la hipercolesterolemia familiar implica que se requerirá un tratamiento más intensivo, incluido el tratamiento combinado y el uso de terapias novedosas como los inhibidores de PCSK9 para ayudar al paciente a alcanzar el objetivo o el valor umbral de lípidos. Además, el diagnóstico de ciertos pacientes con hipercolesterolemia que en realidad tienen sitosterolemia o deficiencia de lipasa ácida lisosomal dirige el tratamiento hacia vías personalizadas en lugar de simplemente estatinas. De manera similar, los pacientes con hipercolesterolemia que tienen disbetalipoproteinemia o hiperlipidemia combinada pueden requerir una terapia combinada con agentes reductores de triglicéridos además de la terapia con estatinas.

¿Qué tipos de hipercolesterolemia son más difíciles de tratar?

► Sin duda, las hipercolesterolemias monogénicas homocigotas, es decir, con mutación patogénica en ambos alelos, y las más graves y difíciles de tratar son las de alelo nulo, que son los alelos con mutaciones de codón de parada, que dan lugar a que no se sintetice la proteína del receptor de LDL, por lo que los sujetos afectados no tienen receptor LDL funcional.

¿Hasta qué punto la base genética influye en la respuesta a los distintos tratamientos?

► Como he comentado anteriormente, la genética influye ampliamente en la respuesta al tratamiento, por ello es tan importante conocer la causa genética a la hora de decidir la terapia para cada paciente. En el caso de que el sujeto tenga una mutación de alelo nulo en el *LDLR*, la respuesta a estatinas va a ser mucho menor que en el caso de tener un alelo *LDLR* defectuoso.



¿Cree que un mayor uso de las pruebas genéticas permitiría estratificar mejor el riesgo aterosclerótico y, en consecuencia, prevenir algunos eventos cardiovasculares?

► El riesgo cardiovascular es dependiente de la mutación responsable de la hipercolesterolemia, ya que la

gravedad de la hiperlipemia depende, en gran medida, del tipo de mutación. Se ha demostrado que los sujetos con mutación patogénica en el *LDLR* tienen una menor supervivencia libre de evento cardiovascular que los sujetos con hipercolesterolemia poligénica. Por tanto, realizar precozmente un

diagnóstico genético para conocer la causa monogénica o poligénica de la hipercolesterolemia que presenta el paciente, y en el caso de ser monogénica, el tipo de mutación, alelo nulo o defectuoso, va a redundar en una mejor estratificación del riesgo cardiovascular.

Esta publicación ha sido patrocinada por Almirall

© 2023 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

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