



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

Hipercolesterolemia con elevación simultánea
de LDL-c y HDL-c:
¿Un nuevo fenotipo?

Hypercholesterolaemia with simultaneously
elevated LDL-c and HDL-c:
A new phenotype?

Autor:

Carmen Labarta Bello

Directores:

Dr. Fernando Civeira Murillo

Dr. Martín Laclaustra Gimeno

Dra. Victoria Marco Benedí

Facultad de Medicina
Departamento de Medicina, Psiquiatría y Dermatología
Junio 2022

ÍNDICE

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| RESUMEN | 2 |
| ABSTRACT..... | 3 |
| ABREVIATURAS..... | 4 |
| INTRODUCCIÓN | 5 |
| <i>Fisiología del metabolismo lipídico.....</i> | <i>5</i> |
| <i>Relación de las lipoproteínas con la aterosclerosis</i> | <i>6</i> |
| <i>Causas generales de hipercolesterolemia</i> | <i>8</i> |
| <i>Valores poblacionales de LDL-c y HDL-c: valores normales y puntos de corte</i> | <i>8</i> |
| <i>Justificación</i> | <i>9</i> |
| <i>Hipótesis.....</i> | <i>11</i> |
| <i>Objetivos.....</i> | <i>11</i> |
| MATERIAL Y MÉTODOS..... | 12 |
| <i>Población a estudio</i> | <i>12</i> |
| <i>VARIABLES de estudio</i> | <i>13</i> |
| <i>NHANES.....</i> | <i>13</i> |
| <i>Análisis estadístico</i> | <i>14</i> |
| RESULTADOS | 15 |
| <i>Análisis preliminar NHANES</i> | <i>15</i> |
| <i>Análisis preliminar de la base de datos de la Unidad de Lípidos</i> | <i>17</i> |
| <i>Puntos de corte para LDL-c y HDL-c.....</i> | <i>23</i> |
| <i>Características clínicas y analíticas de los pacientes con hipercolesterolemia combinada</i> | <i>28</i> |
| DISCUSIÓN..... | 33 |
| CONCLUSIONES..... | 39 |
| BIBLIOGRAFÍA..... | 40 |
| ANEXOS | 43 |
| ANEXO 1 | 43 |
| <i>Fisiología del metabolismo lipídico.....</i> | <i>43</i> |
| ANEXO 2 | 46 |
| <i>Causas generales de hipercolesterolemia</i> | <i>46</i> |
| <i>Causas de aumento de LDL-c.....</i> | <i>46</i> |
| <i>Causas de aumento de HDL-c.....</i> | <i>49</i> |
| ANEXO 3 | 54 |
| <i>Dictamen favorable del CEICA</i> | <i>54</i> |

RESUMEN

Introducción. Algunos pacientes con hipercolesterolemia presentan elevación simultánea del colesterol unido a LDL (LDL-c) y del colesterol unido a HDL (HDL-c). No se dispone de trabajos que hayan estudiado esta alteración en grandes poblaciones.

Objetivos. Estudiar si existe un subgrupo de pacientes con LDL-c y HDL-c simultáneamente elevados con unas características clínicas propias, que configurarían una nueva entidad dentro de las dislipemias de origen desconocido.

Material y métodos. Se diseñó un estudio transversal en el que se incluyó a todos los pacientes de la consulta de dislipemias primarias del Hospital Universitario Miguel Servet (HUMS) de Zaragoza (n=4928). Se estudió a aquellos pacientes con LDL-c y HDL-c elevados simultáneamente para ver su frecuencia y comprobar si era mayor de la esperada con respecto a la población general. Para conocer si la asociación de ambas variables era consecuencia del aumento de LDL-c, los sujetos se dividieron en dependencia de la presencia de una variante patogénica en los genes responsables de hipercolesterolemia familiar (HF). Se analizó la cohorte del NHANES 2015-2016 para estudiar la asociación entre LDL-c y HDL-c en la población general.

Resultados. La elevación simultánea de LDL-c y HDL-c (>p95) es poco frecuente en la población general ya que ambas variables son independientes entre sí. En la población de la consulta con LDL-c >p95, existe un subgrupo de pacientes con HDL-c elevado (>90 mg/dL) mayor del esperado, siendo más probable presentar un HDL-c elevado en los pacientes sin HF que en aquellos con HF (OR= 13,5; p<0,001). Los puntos de corte que permitieron clasificar a estos pacientes fueron: LDL-c >250 mg/dL y HDL-c >89 mg/dL para mujeres, y LDL-c >195 mg/dL y HDL-c >75 mg/dL para varones. Los pacientes con este fenotipo presentaron un índice de masa corporal (IMC) bajo, una tendencia a padecer menos enfermedad cardiovascular (ECV), una gamma-glutamilttransferasa (GGT) más elevada y triglicéridos normales.

Conclusiones. La elevación simultánea de LDL-c y HDL-c es un fenotipo que está presente únicamente en un 1% de pacientes con dislipemia de origen desconocido. Las características clínicas y analíticas sugieren que esta hipercolesterolemia combinada constituye una entidad diferenciada de carácter multifactorial.

Palabras clave: Hipercolesterolemia primaria, hiperalfalipoproteinemia, hipercolesterolemia combinada, enfermedad cardiovascular.

ABSTRACT

Introduction. Some patients with hypercholesterolaemia have a simultaneous elevation of LDL-cholesterol (LDL-c) and HDL-cholesterol (HDL-c). No studies have analysed this condition in large populations.

Aims. To study whether there is a subgroup of patients with simultaneously elevated LDL-c and HDL-c with their own clinical characteristics, which would constitute a new entity within dyslipidaemias of unknown origin.

Material and methods. A cross-sectional study was designed including all patients in the primary dyslipidaemia consultation of the Miguel Servet University Hospital (HUMS) in Zaragoza (n=4928). Patients with simultaneously elevated LDL-c and HDL-c were analysed to see their frequency and to determine whether it was higher than expected compared to the general population. To study whether the association of both variables was a consequence of increased LDL-c, subjects were divided according to the presence of a pathogenic variant in the genes responsible for familial hypercholesterolaemia (FH). The NHANES 2015-2016 cohort was analysed to study the association between LDL-c and HDL-c in the general population.

Results. Simultaneous elevation of LDL-c and HDL-c (>p95) is rare in the general population as both variables are independent of each other. In the population with primary dyslipidaemia with LDL-c >p95, there is a larger than expected subgroup of patients with elevated HDL-c (>90 mg/dL) and patients without FH are more likely to have elevated HDL-c than those with FH (OR= 13.5; p<0.001). The cut-off points to classify these patients were LDL-c >250 mg/dL and HDL-c >89 mg/dL for women, and LDL-c >195 mg/dL and HDL-c >75 mg/dL for men. Patients with the phenotype had a low body mass index (BMI), a tendency to have less cardiovascular disease (CVD), a higher gamma-glutamyltransferase (GGT) and normal triglycerides.

Conclusions. Simultaneous elevation of LDL-c and HDL-c is a rare but existing phenotype in 1% of patients with dyslipidaemia of unknown origin. The clinical and analytical features suggest that this combined hypercholesterolaemia is a differentiated multifactorial entity.

Key words: Primary hypercholesterolaemia, hyperalphalipoproteinaemia, combined hypercholesterolaemia, cardiovascular disease.

ABREVIATURAS

Apo A1: apoproteína A1

Apo B: apoproteína B

AWS: Aragon Workers' Health Study

CETP: proteína de transferencia de éster de colesterol

CT: colesterol total

ECV: enfermedad cardiovascular

HA/HBL: hiperalfalipoproteinemia e hiperbetalipoproteinemia familiar

HDL-c: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad

HF: hipercolesterolemia familiar

IDL: lipoproteínas de densidad intermedia

IMC: índice de masa corporal

LAL: lipasa ácida lisosomal

LDL-c: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad

LDL-r: receptor de LDL

LE: lipasa endotelial

LH: lipasa hepática

Lp(a): lipoproteína (a)

LPL: lipoproteína lipasa

PCSK9: proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9

PL: fosfolípidos

QM: quilomicrones

QMR: quilomicrones residuales

TG: triglicéridos

VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad

INTRODUCCIÓN

El presente trabajo pretende estudiar a aquellos pacientes con colesterol unido a lipoproteínas de bajo densidad (LDL-c) y colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (HDL-c) elevados de manera simultánea. En primer lugar, se expone una breve revisión actualizada sobre aspectos del metabolismo lipídico y las diferentes causas de hipercolesterolemia, que es necesario conocer para abordar la pregunta de investigación con el conocimiento teórico suficiente.

Fisiología del metabolismo lipídico

El colesterol es un lípido de tipo esteroide que se encuentra en la membrana de todas las células del organismo. Participa en multitud de funciones como la síntesis de hormonas esteroideas (cortisol y aldosterona), hormonas sexuales (progesterona, estrógenos y testosterona), sales biliares y vitamina D. Por otro lado, los triglicéridos del tejido adiposo liberan ácidos grasos constituyendo una fuente energética fundamental para el organismo en periodos de ayuno (1).

Tanto el colesterol como los triglicéridos son moléculas hidrófobas que necesitan transportarse en plasma a través de estructuras solubles en agua denominadas lipoproteínas. Las lipoproteínas son moléculas de alto peso molecular compuestas por un núcleo de triglicéridos y colesterol esterificado y una envoltura de fosfolípidos, colesterol libre y unas proteínas específicas llamadas apoproteínas. La composición lipídica y el tipo de apoproteínas diferencian y determinan la función metabólica de las distintas lipoproteínas. Las principales lipoproteínas son, en orden creciente de densidad: quilomicrones (QM) y QM residuales (QMR), lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), lipoproteínas de densidad intermedia (IDL), lipoproteínas de baja densidad (LDL), lipoproteína(a) (Lp(a)) y lipoproteínas de alta densidad (HDL) (1).

En el metabolismo de los lípidos, existen tres vías principales: la vía exógena, que transporta los lípidos procedentes de la dieta a sus órganos de consumo o de reserva (tejido adiposo e hígado); la vía endógena, en la que el colesterol y triglicéridos del hígado se transportan a las células periféricas para realizar sus funciones biológicas, y por último, la vía reversa del colesterol, que se encarga de devolver el colesterol sobrante de los tejidos periféricos al hígado para su eliminación o reutilización. Para una descripción más exhaustiva de las tres vías del metabolismo del colesterol, así como la formación de las partículas de LDL y HDL, se remite al lector al **ANEXO 1** (1).

Existen múltiples lipasas que actúan sobre las distintas lipoproteínas para su catabolismo y liberación de fosfolípidos (FL) y triglicéridos (TG). La familia de las SN1 lipasas está constituida por la lipoproteína lipasa (LPL), la lipasa hepática (LH) y la lipasa endotelial (LE). La principal función de estas lipasas es la hidrólisis de los TG y los FL de las lipoproteínas circulantes en la posición SN1. Las tres tienen actividad TG-hidrolasa y

fosfolipasa, sin embargo, la LPL es principalmente TG-hidrolasa y actúa sobre las lipoproteínas ricas en triglicéridos que contienen apolipoproteína B (Apo-B); la LE actúa fundamentalmente como fosfolipasa sobre las HDL, y la LH tiene actividad intermedia actuando sobre toda clase de lipoproteínas (2).

Relación de las lipoproteínas con la aterosclerosis

La concepción clásica del LDL-c como “colesterol malo” y del HDL-c como “colesterol bueno” supone una visión cuanto menos simplista de las implicaciones de estas lipoproteínas sobre la formación de la placa de ateroma.

El papel de las LDL está ampliamente estudiado y existe evidencia suficiente para afirmar su implicación etiológica en la formación de la placa de ateroma. A nivel fisiológico se sabe que la concentración de LDL-c en sangre es directamente proporcional a la internalización de estas partículas en el espacio subendotelial, que posteriormente sufren modificaciones como la oxidación de los lípidos y su fagocitosis por macrófagos convertidos en células espumosas. Por otro lado, existen múltiples factores causantes de disfunción endotelial que alteran la integridad de la pared arterial y también tienen implicaciones en este proceso (3).

A nivel epidemiológico, múltiples estudios (Framingham, Emerging Risk Factors Collaboration, ARIC, CARDIA) han demostrado que concentraciones elevadas de LDL-c se asocian a un mayor riesgo cardiovascular. Recientemente se ha publicado la evolución a lo largo de 35 años de las cifras de colesterol en la cohorte del “Framingham Offspring Study” (4). Los resultados han demostrado que individuos expuestos a altas concentraciones de colesterol total (CT), colesterol no HDL o LDL-c a lo largo del tiempo sufren más eventos cardiovasculares. Además los sujetos que mantuvieron niveles de LDL-c óptimos (< 90 mg/dL) tuvieron una menor mortalidad cardiovascular a largo plazo, sin observarse curva J y apoyando el concepto de “cuanto más bajo, mejor”.

La lipoproteína (a) (Lp(a)) es un subtipo de lipoproteína LDL a la que también se le ha atribuido un papel en el desarrollo de aterosclerosis. Es un marcador independiente de riesgo cardiovascular y aunque su concentración puede variar mucho entre individuos, el riesgo aumenta especialmente a partir de 50 mg/dL. Además la apoproteína (a), característica diferencial de la molécula, favorece la inflamación y tiene efecto antifibrinolítico favoreciendo la trombosis de la placa (3).

En cuanto a las HDL, su función en el transporte reverso de colesterol, concretamente del colesterol contenido en los macrófagos de la placa aterosclerótica, les confiere un papel ateroprotector. Al igual que ocurre con el LDL-c, está ampliamente demostrado que una baja concentración de HDL-c aumenta la mortalidad por enfermedad cardiovascular (ECV). Concretamente el estudio Framingham concluyó que el aumento

de 1 mg/dl de HDL-C se asoció con una disminución de aproximadamente 2-3% del riesgo de enfermedad arterial coronaria en personas de mediana edad; mientras que la disminución de 1 mg/dL del LDL-c se asoció con una reducción del riesgo de enfermedad coronaria de un 1% (5).

Ante estos hallazgos, los esfuerzos científicos se dirigieron a desarrollar estrategias para aumentar los niveles de HDL-c. Se pensó que la inhibición o modulación de la proteínas de transferencia de ésteres de colesterol (CETP), que aumenta HDL-c, podría tener beneficios sobre la función cardiovascular. Sin embargo, los fármacos inhibidores de CETP mostraron resultados discordantes en cuanto a mortalidad cardiovascular, con un aumento de esta con Torcetrapib y ausencia de efecto con Dalcetrapib. Una posible explicación es que CETP ejerce una función de transporte de colesterol desde las moléculas HDL más pequeñas a las de mayor tamaño (transferencia homotípica), y por tanto, contribuye al transporte reverso del colesterol (6).

A nivel epidemiológico, un estudio realizado sobre la cohorte Framingham Offspring demostró que el polimorfismo de CETP TaqIB en el intrón 1 (alelo B2), frecuente en la población general, condiciona una forma leve de deficiencia de CEPT y se asocia con un mayor nivel de HDL-c (7). Se observó un menor riesgo de cardiopatía isquémica pero el estudio concluyó que el efecto cardioprotector de la variante B2 para CETP se explica solo parcialmente por su asociación con un HDL-c alto. Además, otro estudio dentro del Framingham Heart Study analizó la asociación de la actividad plasmática de CETP sobre la incidencia de ECV en la comunidad (8). Se observó que existía mayor riesgo cardiovascular cuanto menor era la actividad de CETP, si bien no se estudiaron variantes genéticas de CETP, por lo que ambos estudios no son comparables. En definitiva, los estudios publicados hasta el momento cuestionan que la elevación de HDL-c secundaria a la inhibición de CETP tenga un beneficio sobre la ECV.

Por otro lado, diversos estudios como el de Madsen *et al.*, 2017, encontraron una asociación en U entre concentración de HDL-c y mortalidad cardiovascular, con mayor mortalidad tanto en sujetos con niveles bajos como extremadamente altos de HDL-c (9). Takaeko *et al.*, 2019, demostraron que niveles extremadamente elevados de HDL-c (>80 mg/dL) se asocian con una reducción de la función vasodilatadora del endotelio, sugiriendo que estos sujetos podrían tener un HDL disfuncional con efectos perjudiciales en la función vascular (10). Además, algunos estudios sugieren que las HDL podrían tener un importante papel etiológico en múltiples enfermedades no cardiovasculares (infecciones, autoinmunidad, cáncer, diabetes tipo 2 o enfermedad renal y pulmonar). Es por ello, que está muy en cuestión que la elevación *per se* de HDL-c tenga un beneficio sobre la mortalidad o la ECV (11).

Causas generales de hipercolesterolemia

En este apartado se han descrito las distintas causas de dislipemia que elevan el LDL-c, de forma primaria y secundaria. También se han descrito las posibles causas primarias y secundarias que elevan el HDL-c. Dada su extensión, se remite al lector al **ANEXO 2** para su consulta, especialmente para el estudio de la hipercolesterolemia familiar (HF).

Valores poblacionales de LDL-c y HDL-c: valores normales y puntos de corte

Con el objetivo de conocer tanto los valores normales de LDL-c y HDL-c en la población española, como los considerados “altos” en la práctica clínica, se revisaron los estudios epidemiológicos y guías clínicas que proporcionan esta información.

El estudio epidemiológico más reciente sobre hipercolesterolemia en España es el Estudio de Nutrición y Riesgo Cardiovascular en España (ENRICA). Se trata de un estudio transversal realizado entre 2008-2010 en 12.948 individuos representativos de la población española no institucionalizada de 18 y más años, en los que se midieron los valores plasmáticos de CT, LDL-c, HDL-c y TG junto con otros parámetros bioquímicos y clínicos. La media de LDL-c fue de 122 mg/dL para varones y 120,5 mg/dL para mujeres, en el caso del HDL-c la media fue de 47 mg/dL para varones y 59,1 mg/dL para mujeres. Las cifras de CT y LDL-c fueron similares en ambos sexos, sin embargo el HDL-c fue más alto en las mujeres que en los varones, en concordancia con lo observado en otras cohortes. Además se vio que los lípidos sanguíneos aumentan con la edad, a excepción del HDL-c cuyos valores parecen mantenerse constantes a lo largo de la vida (12).

En cuanto a la prevalencia de hipercolesterolemia en la población española, el estudio ENRICA determinó que un 21,4% de la población española tiene un nivel de LDL-c por encima de 160 mg/dL o toma tratamiento hipolipemiante, este porcentaje aumenta a un 44,9% tomando 130 mg/dL como nivel de referencia (12).

Por otro lado, la población del estudio Aragon Worker's Health Study (AWHS) también ofrece datos interesantes a este respecto. Se trata de un estudio de cohorte longitudinal cuyo objetivo fue caracterizar los factores asociados a las anomalías metabólicas y aterosclerosis subclínica en una población española, concretamente de Zaragoza, de mediana edad y libre de ECV clínica. La cohorte consta de 5400 trabajadores reclutados entre 2009 y 2010 en los que se ha hecho seguimiento durante 10 años con exámenes de salud, toma de muestras y realización de pruebas de imagen cardiovascular. Las características basales de la cohorte muestran que entre los varones (93%) la concentración media de CT fue de 212,4 mg/dL, HDL-c de 52,4 mg/dL y TG de 148,8 mg/dL, con una prevalencia de hipercolesterolemia del 75%. Respecto a los resultados del estudio ENRICA, los participantes de la cohorte AWHS presentaron concentraciones más altas de LDL-c y más bajas de HDL-c (13).

A continuación, conviene establecer qué punto de corte define al paciente con hipercolesterolemia en la práctica clínica. Las guías ATP III del “National Cholesterol Education Program” (NCEP) hablan de LDL-c borderline-alta con 130-160 mg/dL, LDL-c alto con 160-190 mg/dL y LDL-c muy alto a partir de 190 mg/dL (14). La hipercolesterolemia primaria severa se define por un LDL-c ≥ 190 mg/dL habiendo excluido causas secundarias, y TG ≥ 150 mg/dL (en caso de hiperlipemia mixta). Este es el punto de corte que ha demostrado un aumento del riesgo cardiovascular de manera aislada, por lo que esta cifra se considera *per se* indicación de tratamiento con dosis máximas tolerables de estatinas. Además, este punto de corte de LDL-c ≥ 190 mg/dL, junto con otros factores clínicos, selecciona a los pacientes en los que está indicado estudiar un posible origen genético de su hipercolesterolemia (15).

Por otro lado, no existe un consenso tan definido en cuanto a qué considerar HDL-c aumentado. Las guías ATP III (NCEP) señalan el punto de corte para HDL-c bajo (<40 mg/dL en hombres y <50 mg/dL en mujeres) y recomiendan como óptimo una concentración HDL-c por encima de 60 mg/dL, en el contexto de la definición del síndrome metabólico (14). Se consultó qué concentración de HDL-c se consideró como punto de corte en otras publicaciones sobre sujetos con HDL-c elevado. Madsen *et al.*, 2021, realizaron una revisión sobre la bibliografía existente en cuanto al riesgo cardiovascular en pacientes con HDL-c elevado, en los que el punto de corte para HDL-c fue distinto para cada estudio. La mayoría de estudios comparaban HDL-c normal (40-60 mg/dL) o normal/alto (50-80 mg/dL) con niveles “extremadamente altos” de HDL-c, considerados por lo general por encima de 100 mg/dL. Además, algunos estudios diferenciaron puntos de corte por sexos, mientras que otros establecían un punto de corte común. Los autores de esta revisión concluyeron que el punto de inflexión para un aumento del riesgo cardiovascular con niveles altos de HDL-c se situó en 77 mg/dL para hombres y 97 mg/dL para mujeres. Sin embargo, advierten de que los niveles de HDL-c son muy heterogéneos en la población general y están determinados por una combinación de factores genéticos y ambientales, por lo que conviene fijarse no solo en las cifras absolutas de HDL-c sino también en los percentiles poblacionales (11).

Justificación

Una vez expuesto el marco teórico sobre el que basar este trabajo, se procede a exponer la justificación del mismo. El presente trabajo parte de que entre los pacientes derivados a la consulta para estudio de su dislipemia, se observa que algunos presentan una elevación simultánea de LDL-c y HDL-c. En muchos de ellos, el estudio genético descarta la existencia de una causa conocida de hipercolesterolemia, sobre todo ante la ausencia de una variante patogénica de los genes responsables de HF. A través de una correcta anamnesis y exploración física, así como estudiando los antecedentes personales del paciente, en muchos se descarta también una causa secundaria de hipercolesterolemia, siendo la mayoría de pacientes sanos. Por tanto, se pretende estudiar a este subgrupo

de pacientes con elevación simultánea de LDL-c y HDL-c, sin HF y por lo general sanos, cuya hipercolesterolemia es de origen desconocido hasta el momento.

En cuanto a estudios previos en la literatura, Nye *et al.*, 1983, publicaron un artículo con título "Hiperbetalipoproteinemia e hiperalfalipoproteinemia en una misma familia", en el que se describían las características de una familia de 12 miembros, 6 de los cuales tenían LDL-c y HDL-c elevados. No había antecedentes familiares de ECV prematura en la familia y el miembro de 74 años estaba clínicamente libre de ECV. La tendencia familiar a tener niveles elevados de LDL-c y HDL-c no se asoció con la aparición de ECV prematura en esta familia (16).

Posteriormente, Schmidt *et al.*, 1998, realizaron un estudio en el que describen cuatro casos, tres de los cuales eran familiares, con aumento simultáneo de apo A1, apo B, LDL-c y HDL-c. Los investigadores definen esta alteración como "hiperalfalipoproteinemia e hiperbetalipoproteinemia familiar" (HA/HBL). El caso índice (HA/HBL 1) era una mujer de 63 años con xantomas tendinosos y cutáneos, además de historia de angina desde los 45 años y cirugía de bypass por enfermedad coronaria severa a los 57. Su hija de 42 años (HA/HBL 2) también tenía xantomas y presentaba enfermedad aterosclerótica aórtica subclínica documentada por ecografía. Su nieto de 19 años (HA/HBL 3) se encontraba asintomático. Se estudió a otro sujeto (HA/HBL 4) que no pertenecía a la familia. Los niveles plasmáticos de LDL-c fueron 237, 304, 211 y 275 mg/dL y HDL-c 111, 65, 89 y 71 mg/dL para HA/HBL 1, HA/HBL 2, HA/HBL 3 y HA/HBL 4, respectivamente. Se aislaron y caracterizaron las lipoproteínas apo A1 y apo B de estos sujetos, que resultaron estructuralmente normales. Otros estudios de laboratorio averiguaron que la elevación de apo A1 se debía exclusivamente a una tasa de síntesis aumentada sin aumento de vida media en plasma, mientras que la elevación de apo B se debía tanto a un aumento de la síntesis como de la vida media en plasma. Se descartaron alteraciones a nivel del receptor de LDL (LDL-r) así como la presencia de variantes 3500 y 3531 de *APOB*. También las concentraciones séricas de CETP resultaron normales en todos los sujetos. Para explicar la transmisión vertical entre los familiares, se sugirió una posible herencia monogénica autosómica dominante. Aunque no se realizó estudio genético en los sujetos, los autores propusieron que un único defecto molecular responsable de HA/HBL familiar podría estar implicado en la regulación coordinada de apo A1 y apo B. Se mencionó un estudio de Monge *et al.*, 1986, en el que se demuestra una regulación coordinada de la síntesis de apo A1 y apo B en células HepG2 in vitro. En este estudio, cuanto mayor fue la concentración de LDL-c, mayor fue la expresión de ARNm de apo A1 y menor la de apo B. Por tanto, se planteó que podía existir un defecto molecular común, implicado en la elevación simultánea de ambas lipoproteínas LDL y HDL (17).

Estas son las dos únicas publicaciones en la literatura sobre la elevación simultánea de LDL-c y HDL-c. Ningún estudio hasta el momento ha analizado a los pacientes con LDL-c

y HDL-c simultáneamente elevados en una población suficientemente numerosa como para identificar y caracterizar esta entidad, ya que los dos estudios previos se limitaron a describir a los sujetos de familias con este perfil lipídico. En este trabajo se pretende estudiar en profundidad a este subgrupo de pacientes para, en caso de que presenten unas características clínicas y analíticas similares, todavía no descritas, agruparlos por primera vez en un nuevo síndrome clínico en el que LDL-c y HDL-c se elevan de manera simultánea. Este hecho podría ser de gran relevancia, tanto a nivel científico en el avance del conocimiento de las dislipemias primarias, como a nivel clínico para la mejor caracterización y manejo de este subgrupo de pacientes.

Hipótesis

Existe una forma de hipercolesterolemia primaria resultado de las concentraciones elevadas simultáneamente de LDL-c y HDL-c. Los pacientes con elevación simultánea de LDL-c y HDL-c presentan unas características clínicas y analíticas propias que permiten agruparlos en un nuevo síndrome clínico.

Objetivos

Objetivo principal.

- Identificar y comprobar la existencia del subgrupo de pacientes con LDL-c y HDL-c elevado de forma simultánea entre los pacientes de la consulta de Lípidos del Hospital Universitario Miguel Servet (HUMS) de Zaragoza, así como describir las características clínicas y analíticas que permiten agruparlos en una entidad propia.

Objetivos secundarios.

- Estudiar la correlación entre LDL-c y HDL-c en la población general, así como la distribución de ambas variables en la población.
- Determinar si existe un número de pacientes mayor del esperable con LDL-c y HDL-c elevados respecto a la población general.
- Definir los puntos de corte que identifican el fenotipo con LDL-c y HDL-c elevados simultáneamente.
- Estudiar la prevalencia del fenotipo entre los pacientes de la consulta y en la población general.
- Comparar las características clínicas y analíticas de los pacientes con fenotipo LDL-c y HDL-c simultáneamente elevados con las de otros subgrupos de pacientes, como pacientes con hipercolesterolemia por elevación de LDL-c aislada o pacientes con LDL-c y HDL-c normales.

MATERIAL Y MÉTODOS

Para este trabajo que busca caracterizar un nuevo síndrome fenotípico con LDL-c y HDL-c elevado de forma simultánea, se ha diseñado un estudio observacional analítico de tipo transversal.

Población a estudio

Se utilizó como fuente primaria la base de datos de pacientes de la consulta monográfica de dislipemias primarias del Servicio de Medicina Interna, en el Hospital Universitario Miguel Servet (HUMS) de Zaragoza, España. Los **criterios de inclusión** en la base de datos fueron todos los pacientes remitidos a la consulta para estudio de su dislipemia desde enero de 2006 hasta abril de 2022.

Los **criterios de exclusión** fueron (1) presentar una concentración de TG mayor de 400 mg/dL, por resultar inexacto el cálculo de LDL-c mediante la fórmula de Friedewald en estos casos, (2) no disponer de la concentración de LDL-c o HDL-c en suero y (3) presentar una variante genética de significado incierto para los genes responsables de HF (*LDLR*, *APOB*, *PCSK9* o *APOE*). Este último grupo se ha excluido al no tener certeza de si la causa de su hipercolesterolemia era consecuencia de la variante encontrada. Otras causas de exclusión en el estudio fueron causas secundarias de dislipemia como diabetes mellitus tipo 2 mal controlada, hemocromatosis, enfermedad renal crónica con filtrado glomerular <30 ml/min, hipotiroidismo, embarazo o tratamiento con THS, enfermedades autoinmunes, tratamiento con inhibidores de las proteasas y consumo de alcohol >30 g/día.

De los 4928 pacientes de la consulta de la Unidad de Lípidos del HUMS, 494 presentaron TG por encima de 400 mg/dL, 28 pacientes no disponían de concentración de LDL-c y en 56 pacientes se obtuvo una variante de significado incierto en el estudio genético. Todos los pacientes disponían de concentración de HDL-c. Por tanto, los distintos análisis del estudio se realizaron sobre un total de 4352 pacientes (**figura 1**).

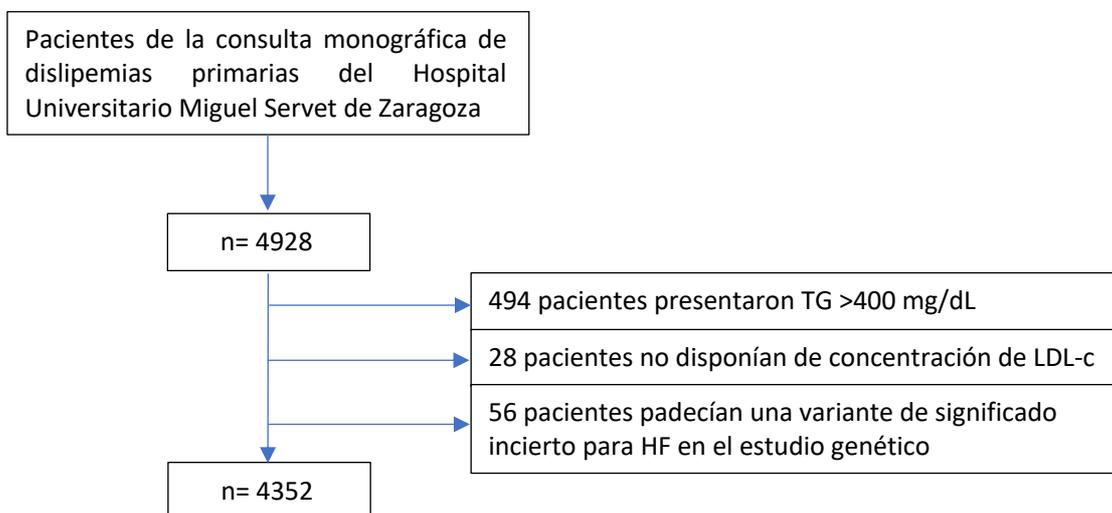


Figura 1 Criterios de inclusión y exclusión del estudio. Base de datos de los pacientes de la consulta de la Unidad de Lípidos del HUMS.

Los **casos** se definieron como todos los sujetos con LDL-c y HDL-c simultáneamente elevados por encima de determinado punto de corte, y con ausencia de mutación patogénica o posiblemente patogénica en *LDLR*, *APOB*, *PCSK9* o *APOE*. Se ha considerado tanto a los sujetos con estudio genético negativo como a aquellos en los que dicho estudio no se realizó por no sospecharse clínicamente una HF.

En el caso de los **controles**, se deben diferenciar dos análisis diferentes realizados en el estudio. Para comprobar la existencia del fenotipo, se definió como control a todos los pacientes con LDL-c y HDL-c por encima del punto de corte con HF, es decir, con presencia de variante patogénica o posiblemente patogénica en *LDLR*, *APOB*, *PCSK9* o *APOE*. Sin embargo, para describir las características clínicas y analíticas del fenotipo, se compararon los casos frente a dos grupos control con ausencia de variante patogénica para HF: sujetos con LDL-c y HDL-c por debajo de ambos puntos de corte, y sujetos con LDL-c por encima pero HDL-c por debajo de los puntos de corte.

Variables de estudio

Las variables recogidas en la base de datos fueron: edad, sexo, edad de la primera visita, consumo de tabaco (si/no/exfumador), índice paquetes-año (IPA), historia personal de ECV, edad del primer evento cardiovascular, antecedentes familiares de ECV, caso familiar, presencia de xantomas tendinosos o arco corneal, antecedentes de hipertensión arterial (HTA) o diabetes mellitus (DM), peso, talla, índice de masa corporal (IMC), concentración de CT, colesterol no-HDL, LDL-c, HDL-c, TG, apo A1, apo B, Lp(a), TSH, hierro, ferritina, PCR, glucosa, creatinina, GGT, GPT, HbA1c, insulina, genotipo de *APOE*, score poligénico y mutación responsable de HF en su caso. Los métodos de recogida de las variables clínicas, los métodos analíticos y los procedimientos de análisis genético han sido publicados anteriormente (18–20).

El uso de esta base de datos con fines de investigación ya ha sido aprobado con anterioridad por el Comité de Ética de la Investigación de la Comunidad de Aragón (CEICA). El reclutamiento de los pacientes se realizó en la consulta, firmando el consentimiento informado a un protocolo de estudio aprobado por el CEICA y explicando a los pacientes que sus datos médicos solo se usarán con fines de investigación y de acuerdo a la Ley de Autonomía del Paciente. El número de historia clínica de los pacientes y cualquier dato identificativo han sido pseudonimizados para la realización de este estudio. Este trabajo obtuvo el dictamen favorable del CEICA en su reunión del día 09/02/2022, Acta 03/2022 (**ANEXO 3**).

NHANES

La segunda fuente de datos utilizada en este estudio fue la cohorte NHANES. Se tomaron los datos de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (NHANES) realizada sobre población estadounidense por el Centro para el Control y la Prevención de

Enfermedades de Estados Unidos (CDC) entre 2015 y 2016 (21). Los datos están disponibles en su página web. Los participantes de este estudio se seleccionan mediante un complejo diseño de muestreo probabilístico en varias etapas, de tal manera que la muestra es representativa de los datos de salud de la población americana (22). Se obtuvieron los datos demográficos y la concentración sérica de CT, LDL-c, HDL-c, TG y apo B. Los **criterios de inclusión** fueron todos los participantes de la cohorte NHANES 2015-2106 con datos demográficos y de laboratorio. Los **criterios de exclusión** fueron: edad por debajo de 18 años y concentración sérica para LDL-c y HDL-c no disponibles. Del total de 3191 observaciones, se seleccionó a 2275 sujetos (**figura 2**).

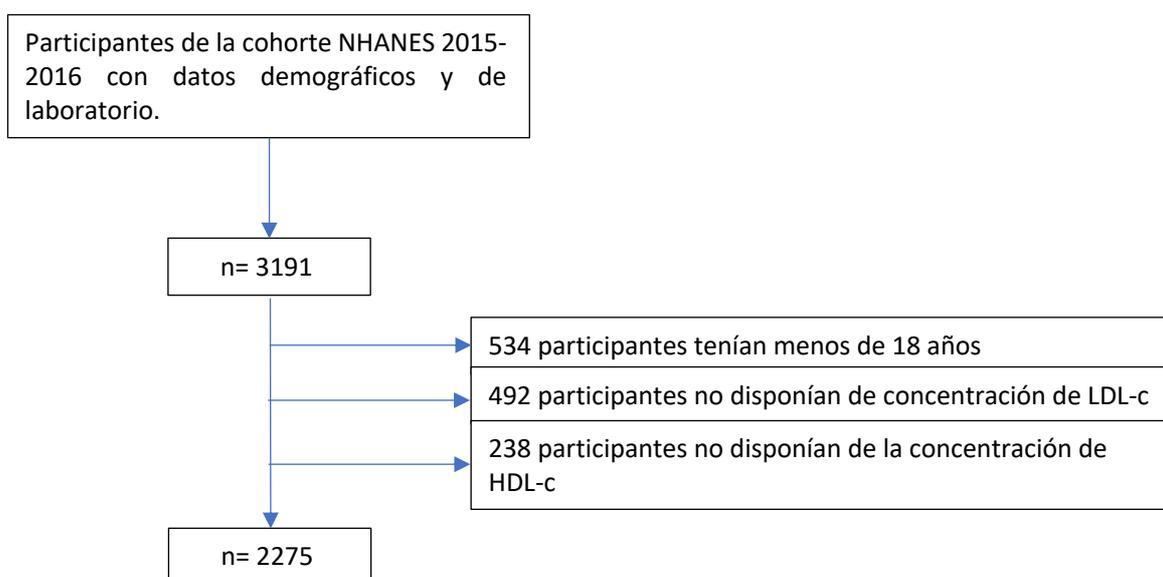


Figura 2 Criterios de inclusión y exclusión. Base de datos de la cohorte NHANES 2015-2016.

Análisis estadístico

Como estadísticos descriptivos, se calculó la media y desviación estándar de las variables numéricas; y la frecuencia absoluta y relativa de las variables cualitativas. Para demostrar diferencias entre dos variables cualitativas dicotómicas se utilizó la prueba exacta de Fisher para datos independientes. Para comparar una variable dicotómica con una variable cuantitativa numérica, se aplicó la prueba de la t de Student. Se realizó un ajuste de modelos lineales generalizados por la variable “edad de la primera visita” para cada una de las variables cuantitativas, con el objetivo de eliminar la variable edad como posible factor de confusión. Para demostrar la asociación entre dos variables cuantitativas numéricas se utilizaron modelos lineales ajustados por edad. Los gráficos del análisis de sensibilidad para establecer los puntos de corte son una representación de la odds ratio (OR) o nivel de significación para cada punto de corte de LDL-c y HDL-c. Se representa la OR de tener HDL-c superior al umbral no siendo HF respecto a serlo, una vez restringida la muestra a pacientes por encima del umbral LDL-c. El análisis estadístico se realizó con el software estadístico R versión 4.2.0 (R Development Core Team).

RESULTADOS

Análisis preliminar NHANES

Se analizó la base de datos NHANES 2015-2016 aplicando los criterios de inclusión y exclusión ya mencionados. Los 2275 participantes de la muestra representaron a la población americana mayor de 18 años, con una edad media (DE) de 49,6 (18) años. La media (DE) de LDL-c fue 111,9 (36) mg/dL y los percentiles fueron: p90 159 mg/dL y p95 176 mg/dL. Al comparar la concentración de LDL-c en varones y mujeres, no se apreciaron diferencias entre sexos ($p=0,7$). La concentración media (DE) de HDL-c fue 55,5 (17,3) mg/dL. En el caso de HDL-c, sí existieron diferencias significativas entre ambos sexos tras ajustar por edad. La media de HDL-c fue 50,4 (15,4) mg/dL en varones y 60,2 (17,7) mg/dL en mujeres ($p<0,001$). Los percentiles de HDL-c fueron: p90 72 mg/dL y p95 78 mg/dL para varones, y p90 83 mg/dL y p95 91 mg/dL para mujeres. Tal y como se observa en las **figuras 3 y 4**, la concentración tanto de LDL-c como HDL-c se distribuye de manera normal en la población.

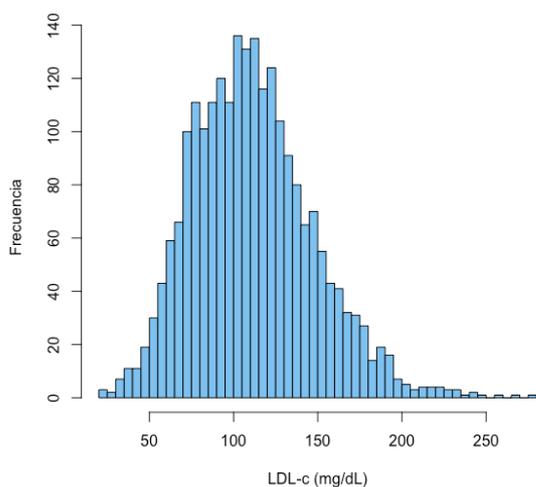


Figura 3 Distribución de la concentración de LDL-c en la población general. NHANES 2015-16

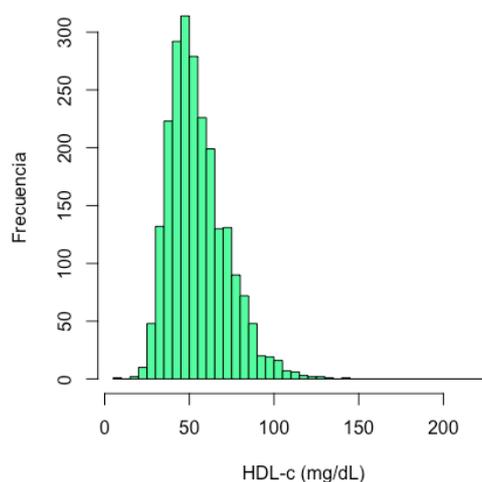
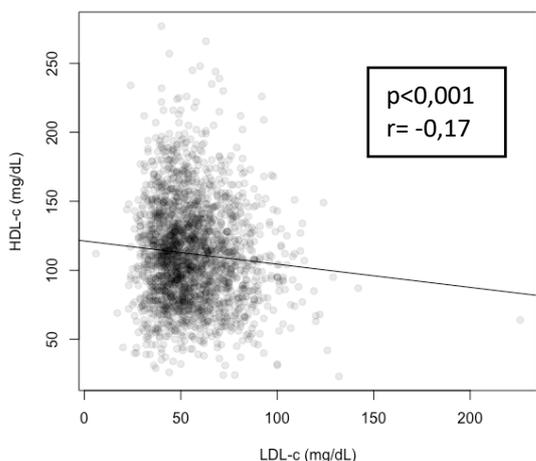


Figura 4 Distribución de la concentración de HDL-c en la población general. NHANES 2015-16



Para averiguar si existía correlación entre las variables LDL-c y HDL-c a nivel poblacional, se realizó un test de regresión que demostró una correlación débil e inversa entre ambas variables ($r=-0,17$; $p<0,001$). Es decir, en la población general, cuanto mayor fue la concentración de LDL-c, menor tendió a ser la concentración HDL-c (**figura 5**).

Figura 5 Análisis de regresión entre las variables LDL-c y HDL-c. NHANES 2015-2016

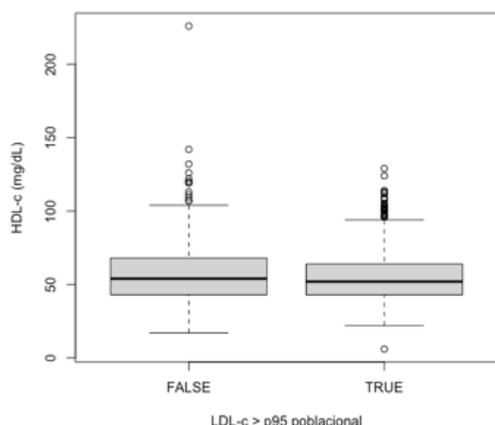


Figura 6 Gráfico de HDL-c en sujetos con LDL-c alto y LDL-c bajo. NHANES 2015-2016.

La **figura 6** confirmó la hipótesis previa. Se trata de un gráfico en el que se representa la mediana, el rango intercuartílico y los valores extremos de la variable HDL-c para dos grupos: LDL-c >p95 y LDL-c <p95. Al comparar sus medianas, se observó que la mediana del grupo con LDL-c alto (LDL-c >p95) fue menor que la del grupo con LDL-c bajo (LDL-c <p95). Se confirmó que las variables LDL-c y HDL-c no tienden a elevarse de forma simultánea en la población general, sino al contrario.

Al estudiar los segmentos poblacionales con concentraciones extremas de colesterol, se observó que existían 111 sujetos con LDL-c >p95 (176 mg/dL). En cuanto a HDL-c, existían 52 varones con HDL-c >p95 (78 mg/dL) y 56 mujeres con HDL-c >p95 (91 mg/dL). Dado que la probabilidad de presentar un LDL-c o HDL-c >p95 es de 1/20 para cada una de las variables, la probabilidad total de presentar simultáneamente LDL-c >p95 y HDL-c >p95 es 1/400. En la muestra seleccionada (2275 sujetos), se esperaría una frecuencia de 5 sujetos con estas características. Se observó que existían 4 sujetos (2 varones y 2 mujeres) con LDL-c >p95 y HDL-c >p95 simultáneamente, para sus respectivos sexos (**tablas 1 y 2**). Dado que no se encontró un mayor número de sujetos del esperable con concentraciones de LDL-c y HDL-c elevadas simultáneamente, se puede concluir que LDL-c y HDL-c son variables independientes a nivel poblacional.

Tabla 1 Varones con LDL-c y HDL-c elevados. NHANES 2015-2016

| | LDL <p95 | LDL >p95 |
|----------|----------|----------|
| HDL <p95 | 999 | 47 |
| HDL >p95 | 50 | 2 |

Tabla 2 Mujeres con LDL-c y HDL-c elevados. NHANES 2015-2016

| | LDL <p95 | LDL >p95 |
|----------|----------|----------|
| HDL <p95 | 1066 | 55 |
| HDL >p95 | 54 | 2 |

Con este análisis, se demostró que el subgrupo de pacientes con elevación simultánea de LDL-c y HDL-c no se identifica a nivel poblacional. En la población americana, los sujetos con LDL-c >p95 no tienen una mayor probabilidad de tener también HDL-c >p95 respecto a los que tienen LDL-c <p95 (OR=0,35; p=0,17, **tabla 3**).

Tabla 3 Participantes con LDL-c y HDL-c simultáneamente elevados. NHANES 2015-2016

| | LDL <p95 | LDL >p95 |
|----------|----------|----------|
| HDL <p95 | 2058 | 109 |
| HDL >p95 | 106 | 2 |

p=0,17
OR=0,35

La **figura 7** muestra la concentración de HDL-c en la población general (verde) y en los sujetos con LDL-c >p95 (rojo). Ambas distribuciones se ajustan a la normalidad. Esto significa que HDL-c se distribuye igual tanto para concentraciones medias como extremas de LDL-c, demostrándose nuevamente que LDL-c y HDL-c no son variables interdependientes.

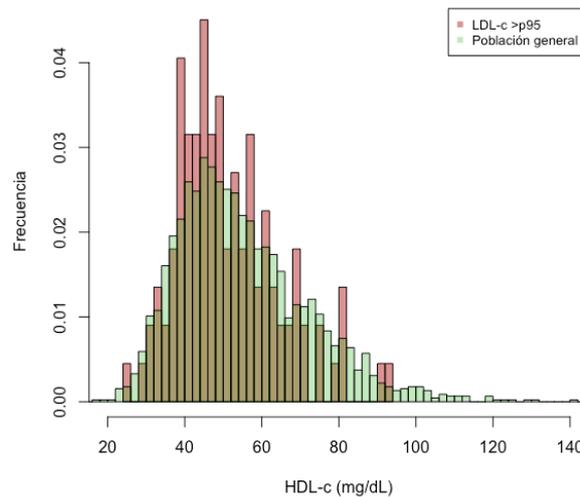


Figura 7 Distribución de la concentración de HDL-c en la población general y en sujetos con LDL-c >p95. NHANES 2015-2016.

En resumen, a partir de este análisis preliminar de los datos de la cohorte norteamericana NHANES 2015-2016 se extrajo la conclusión de que no existía una tendencia en los sujetos con LDL-c elevado en la población general a tener concentraciones de HDL-c elevadas, sino precisamente al contrario; cuanto mayor es LDL-c, menor es HDL-c. Las concentraciones de LDL-c y HDL-c se ajustan a una distribución normal en la población, de forma que HDL-c también tiene una distribución normal entre los sujetos con LDL-c >p95, tal y como se muestra en la **figura 7**. Se demuestra así que LDL-c y HDL-c son variables independientes en la población general.

[Análisis preliminar de la base de datos de la Unidad de Lípidos](#)

Se tomó la base de datos de la consulta de dislipemias del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza para realizar un primer análisis exploratorio. El objetivo era conocer si existía entre los pacientes de la consulta un subgrupo con LDL-c y HDL-c simultáneamente elevados. Todos los pacientes de la consulta presentan alguna dislipemia, mayoritariamente hipercolesterolemia, por la que son derivados para estudio. Por este motivo, se eligió a esta población de pacientes para buscar si existía el subgrupo con LDL-c y HDL-c simultáneamente elevados, dado que esta alteración, en caso de existir, sería muy poco frecuente a nivel poblacional, como se ha visto en el análisis de la cohorte NHANES.

Se analizaron las características generales de los pacientes a estudio de la base de datos de la consulta de la Unidad de Lípidos del HUMS que cumplían los criterios de inclusión y exclusión (n=4352). La edad media (DE) a la primera visita fue de 48 (15) años. Se encontró que había 2146 (49,3%) mujeres y 2197 (50,7%) varones. Respecto al hábito tabáquico, 1021 (25%) pacientes eran fumadores, 1171 (28,7%) exfumadores y 1884 (46,2%) no eran fumadores. Un total de 334 (8%) pacientes tenían historia personal de ECV y 899 (22,6%) presentaban antecedentes familiares de ECV. En cuanto a los antecedentes personales, 236 (5,6%) pacientes tenían DM y 850 (20,9%) tenían HTA. El IMC medio fue 26,3 (4,5) kg/m². Un total de 747 (19,3%) pacientes presentaban arco corneal y 197 (5%) xantomas tendinosos. La concentración media (DE) de LDL-c fue 193,5 (67,7) mg/dL, el p90 fue 274,6 mg/dL y el p95 fue 310,5 mg/dL. La concentración media (DE) de HDL-c fue 62,9 (16,8) mg/dL en mujeres y 46,3 (13,2) mg/dL en varones. El p90 para HDL-c fue 65 mg/dL en varones y 84 mg/dL en mujeres. El p95 fue 70 mg/dL en varones y 92 mg/dL en mujeres. La concentración media (DE) de TG fue 147,5 (82,5) mg/dL, la de CT fue 278,3 (70,9) mg/dL, la de apo A1 fue 168,3 (57) mg/dL en mujeres y 141,3 (27,6) mg/dL en varones; y apo B fue 143,1 (46) mg/dL. Se realizó estudio genético en 897 (20,6%) pacientes, de los cuales en 548 (61,1%) se encontró una variante genética responsable de HF, mientras que en 349 (38,9%) no se encontró variante para HF.

Se estudió la correlación de las variables LDL-c y HDL-c en la población de pacientes de la consulta. A diferencia de la cohorte NHANES, en la población de la consulta las variables LDL-c y HDL-c se correlacionaron de forma directa y débil ($r=0,02$; $p<0,001$). Es decir, entre los pacientes de la consulta, sí existió una leve tendencia a presentar mayor HDL-c cuanto mayor fue LDL-c (**figura 8**).

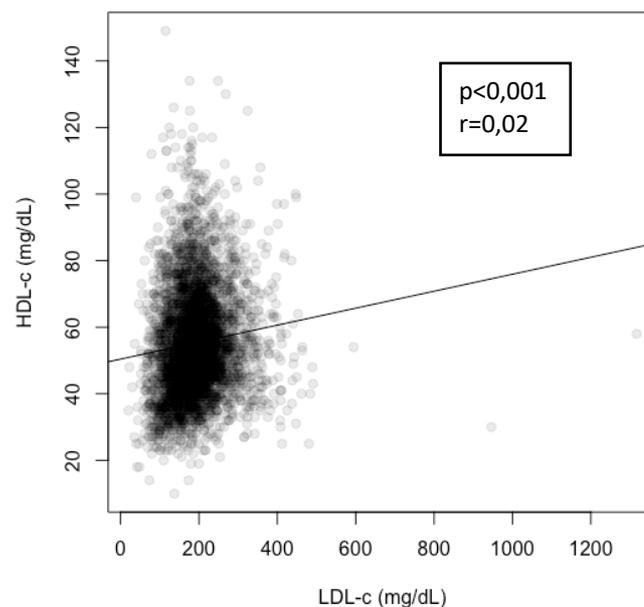


Figura 8 Correlación entre LDL-c y HDL-c en los pacientes de la consulta de la Unidad de Lípidos del HUMS.

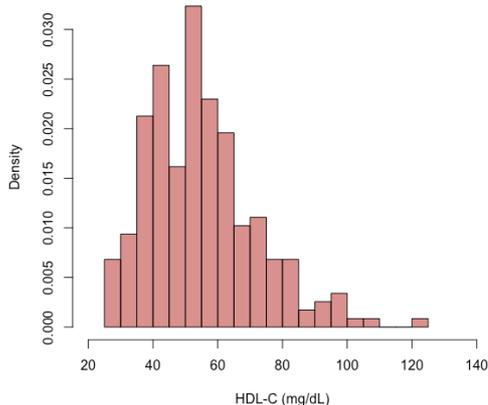
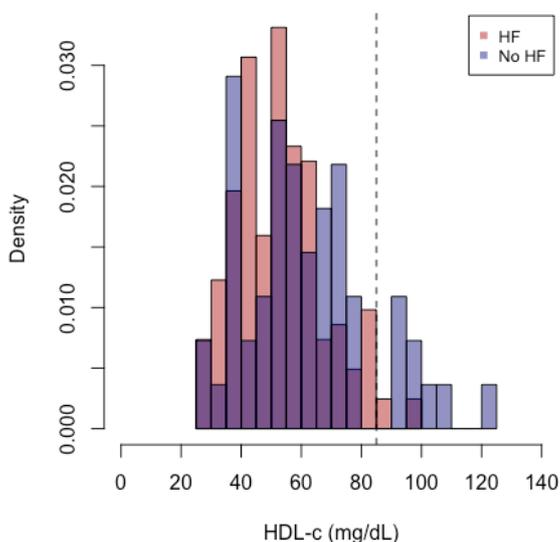


Figura 9 Distribución de la concentración de HDL-c en los pacientes con LDL-c >p95. Base de datos de la consulta de la Unidad de Lípidos del HUMS.

Se seleccionó a los sujetos con LDL-c >p95 para la consulta (310,5 mg/dL), obteniéndose un total de 218 sujetos. Su LDL-c medio (DE) fue de 367 (87,9) mg/dL y su HDL-c medio (DE) de 55,8 (17,2) mg/dL. Se observó que la distribución de HDL-c en estos pacientes con LDL-c >p95 no se ajustaba a una distribución normal, sino que existía un pico de frecuencia en cifras altas de HDL-c. Es decir, en el grupo con LDL-c >p95, existía un grupo de sujetos con HDL-c alto mayor del esperable (**figura 9**).

Para averiguar si existía una asociación entre tener LDL-c >p95 y HDL-c >p95, se dividió a la población LDL-c >p95 en pacientes con HF y sin HF. Si el porcentaje de sujetos con ambas variables elevadas era el mismo en ambos grupos, entonces sería la hipercolesterolemia *per se* la responsable de la asociación. En caso contrario la HF sería un buen grupo control que tiene una causa conocida de LDL-c elevado. Se asumió que los pacientes con HF no pueden presentar la alteración a estudio, puesto que en su caso ya existía una alteración genética conocida que explica la elevación de LDL-c (mutación en *LDLR*, *APOB*, *PCSK9* o *APOE*) y que no afecta a los niveles de HDL-c. El subgrupo de pacientes con una alteración que eleve simultáneamente LDL-c y HDL-c, en caso de existir, se encontraría sobrerrepresentado entre los pacientes sin HF, considerados como casos. Dentro de los 218 pacientes con LDL-c >p95, existían 163 pacientes con HF y 55 pacientes sin HF. Entre los que no tenían HF, 16 casos fueron confirmados por estudio genético con ausencia de variante para HF, mientras que en 39 casos se descartó HF por ausencia de características clínicas o historia familiar compatibles.



Se representó la distribución de la concentración de HDL-c en pacientes con y sin HF y LDL-c >p95. Se observó que entre los pacientes sin HF existía un grupo en el que la prevalencia de HDL-c >p95 (85 mg/dL) era más alta de la esperable respecto a la distribución normal (**figura 10**).

Figura 10 Distribución de la concentración de HDL-c en sujetos con y sin HF y LDL-c >p95 (310,5 mg/dL). Base de datos de la consulta de la Unidad de Lípidos del HUMS.

Como puede verse en la **tabla 4**, un total de 8 de los 55 pacientes sin HF presentaron un HDL-c >p95 (85 mg/dL), mientras que solo 4 de los 163 pacientes con HF superaron esta cifra de HDL-c. La OR fue de 6,69 ($p=0,002$). Es decir, teniendo una cifra de LDL-c >p95 (310,5 mg/dL), fue 6,69 veces más probable que un paciente sin HF presentara una cifra de HDL-c >p95 (85 mg/dL) que uno con HF, siendo la diferencia estadísticamente significativa.

Tabla 4 Pacientes con LDL-c >p95 (310,5 mg/dL) (n=218). Clasificación según HDL-c >p95 (85 mg/dL) y presencia de variante para HF. Base de datos de la consulta de la Unidad de Lípidos del HUMS

| | HDL-c<p95 | HDL-c>p95 |
|-------|-----------|-----------|
| HF | 159 | 4 |
| No HF | 47 | 8 |

$p=0,002$
OR=6,69

Por tanto, resultó evidente que existía un subgrupo de pacientes con LDL-c y HDL-c elevados simultáneamente en la población de pacientes de la consulta, y que se encontraron sobre expresados en el grupo sin HF. Se seleccionó el punto de corte de LDL-c en el percentil 95, con el objetivo de estudiar sujetos con los valores más altos de LDL-c de la consulta y encontrar diferencias. En cuanto a HDL-c, se tomó inicialmente el percentil 95 por el mismo motivo. Posteriormente se pretendió conocer a partir de qué concentración de HDL-c se establecían las diferencias máximas entre pacientes con y sin HF. Para ello, se realizó un análisis de sensibilidad de la OR según diferentes concentraciones de HDL-c en los pacientes con LDL-c >p95. Se confirmó que la OR y nivel de significación eran máximos para HDL-c >90 mg/dL (**figura 11**). Con este nuevo punto de corte, 8 de los 55 pacientes sin HF presentaron HDL-c elevado, mientras que solo 2 de los 163 pacientes con HF superaron esta cifra (OR=13,5; $p<0,001$, **tabla 5**).

Tabla 5 Pacientes con LDL-c >p95 (310,5 mg/dL) (n=218). Clasificación según HDL-c >90 mg/dL y presencia de variante para HF. Base de datos de la consulta de la Unidad de Lípidos del HUMS

| | HDL-c <90 | HDL-c >90 |
|-------|-----------|-----------|
| HF | 161 | 2 |
| No HF | 47 | 8 |

$p<0,001$
OR= 13,5

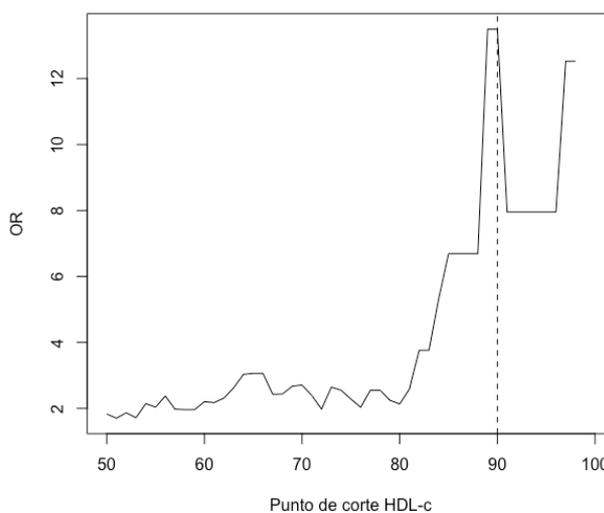


Figura 11 Análisis de sensibilidad de la OR según el punto de corte de la concentración de HDL-c en pacientes con LDL-c >p95 (310,5 mg/dL). Base de datos de la consulta de la Unidad de Lípidos del HUMS

Se realizó el mismo análisis estratificado por sexos. Se seleccionó a varones y mujeres con LDL-c >p95 (310,5 mg/dL). En las mujeres, 126 pacientes tenían LDL-c >p95, de las cuales 87 tenían HF y 39 no. La distribución de las concentraciones de HDL-c se representó en la **figura 12**. Entre las mujeres con LDL-c >p95, 7 pacientes sin HF presentaron HDL-c >90 mg/dL, frente a solo 2 pacientes con HF y HDL-c >90 mg/dL (OR=9,1; p=0,003, **tabla 6**). En los varones, 92 pacientes presentaron LDL-c >p95 y su distribución de HDL-c se representó en la **figura 13**. Entre estos, 76 tenían HF y 16 no tenían HF. En los varones con LDL-c >p95, solo 1 paciente sin HF presentó HDL-c >90 mg/dL y ninguno de los pacientes HF superó esta concentración de HDL-c (**tabla 7**). Estos hallazgos sugirieron que se debían establecer puntos de corte distintos para varones y mujeres, ya que los primeros tienden a presentar concentraciones menores de HDL-c.

Tabla 6 Pacientes mujeres con LDL-c >p95 (n=126). Clasificación según HDL-c >90 mg/dL y presencia de variante patogénica para HF. Base de datos de la consulta de la Unidad de Lípidos del HUMS

| | HDL-c <90 | HDL-c >90 |
|-------|-----------|-----------|
| HF | 85 | 2 |
| No HF | 32 | 7 |

p=0,003
OR=9,1

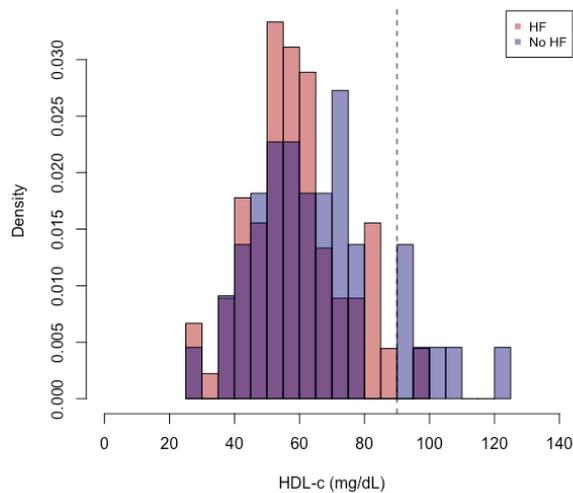


Figura 12 Distribución de la concentración de HDL-c en las mujeres con LDL-c >p95 (310,5 mg/dL). Base de datos de la consulta de la Unidad de Lípidos del HUMS

Tabla 7 Pacientes varones con LDL-c >p95 (n=92). Clasificación según HDL-c >90 mg/dL y presencia de variante patogénica para HF. Base de datos de la consulta de la Unidad de Lípidos del HUMS

| | HDL-c <90 | HDL-c >90 |
|-------|-----------|-----------|
| HF | 76 | 0 |
| No HF | 15 | 1 |

p=0,18
OR= inf.

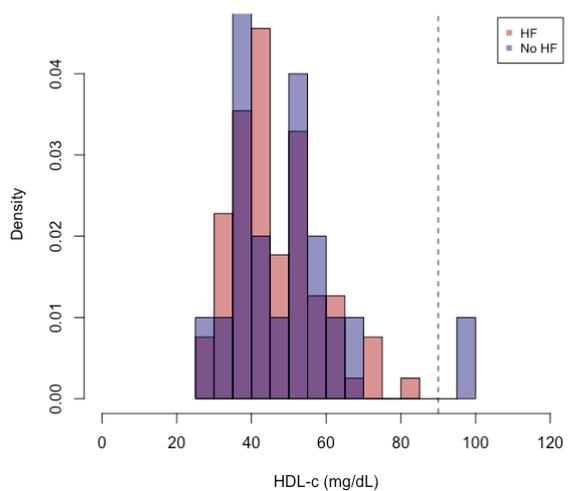


Figura 13 Distribución de la concentración de HDL-c en los varones con LDL-c >p95 (310,5 mg/dL). Base de datos de la consulta de la Unidad de Lípidos del HUMS

Se quiso explorar la prevalencia de pacientes de la consulta con LDL-c y HDL-c elevados, tomando como referencia los percentiles de la población general. Se extrajeron los percentiles a partir de los datos del estudio ENRICA con el objetivo de estimar los verdaderos valores de LDL-c y HDL-c en la población española. Las bases de este estudio se han explicado en el apartado *Introducción; Valores poblacionales de LDL-c y HDL-c: valores normales y puntos de corte*. A partir de la media y DE, y asumiendo la distribución normal de ambas variables LDL-c y HDL-c, se obtuvieron los percentiles de LDL-c y HDL-c en la población española (**tabla 8**). Se obtuvo que el percentil 95 de LDL-c de la población española fue 191,9 mg/dL. En cuanto al HDL-c, el percentil 95 se encontró en 71,8 mg/dL para varones; y en 84,3 mg/dL para mujeres.

| | n | media | EE | DE | p1 | p5 | p10 | p25 | p50 | p75 | p90 | p95 | p99 |
|--------------|-------|-------|-----|------|------|------|------|------|-------|-------|-------|--------------|-------|
| LDL-c | | | | | | | | | | | | | |
| Total | 11554 | 121,2 | 0,4 | 43,0 | 21,2 | 50,5 | 66,1 | 92,2 | 121,2 | 150,2 | 176,3 | 191,9 | 221,2 |
| Varones | 5699 | 122,0 | 0,6 | 45,3 | 16,6 | 47,5 | 64,0 | 91,4 | 122,0 | 152,6 | 180,0 | 196,5 | 227,4 |
| Mujeres | 5855 | 120,5 | 0,5 | 38,3 | 31,5 | 57,6 | 71,5 | 94,7 | 120,5 | 146,3 | 169,5 | 183,4 | 209,5 |
| HDL-c | | | | | | | | | | | | | |
| Total | 11554 | 53,1 | 0,2 | 21,5 | 3,1 | 17,7 | 25,5 | 38,6 | 53,1 | 67,6 | 80,7 | 88,5 | 103,1 |
| Varones | 5699 | 47 | 0,2 | 15,1 | 11,9 | 22,2 | 27,7 | 36,8 | 47,0 | 57,2 | 66,3 | 71,8 | 82,1 |
| Mujeres | 5855 | 59,1 | 0,2 | 15,3 | 23,5 | 33,9 | 39,5 | 48,8 | 59,1 | 69,4 | 78,7 | 84,3 | 94,7 |

Tabla 8 Percentiles de LDL-c y HDL-c en la población española según el estudio ENRICA (12).

Se seleccionó a las mujeres de la consulta con LDL-c >p95 poblacional (192 mg/dL) y HDL-c >p95 poblacional para mujeres (84 mg/dL). Se obtuvo un total de 97 pacientes que cumplían estas características (**tabla 9**). Entre los varones, se seleccionó a aquellos con LDL-c >p95 poblacional (192 mg/dL) y HDL-c >p95 poblacional para varones (72 mg/dL). Los pacientes que superaban ambos puntos de corte fueron 42 (**tabla 10**). Siendo la probabilidad de tener LDL-c y HDL-c elevados simultáneamente en la población general 1/400, se esperaría obtener 5 mujeres (de las 2146 pacientes mujeres en total de la consulta) y 5 varones (de los 2197 pacientes varones en total) que cumplieran estas características. Sin embargo, la prevalencia de LDL-c y HDL-c elevado simultáneamente fue 18 veces mayor en las mujeres y casi 8 veces mayor en los varones de la consulta.

Tabla 9 Mujeres de la consulta con LDL-c >p95 poblacional (192 mg/dL) y HDL-c >p95 poblacional (84 mg/dL). Base de datos de la consulta de la Unidad de Lípidos del HUMS

| | HDL-c <p95 | HDL-c >p95 |
|------------|------------|------------|
| LDL-c <p95 | 933 | 110 |
| LDL-c >p95 | 1006 | 97 |

Tabla 10 Varones de la consulta con LDL-c >p95 poblacional (192 mg/dL) y HDL-c >p95 poblacional (72 mg/dL). Base de datos de la consulta de la Unidad de Lípidos del HUMS

| | HDL-c <p95 | HDL-c >p95 |
|------------|------------|------------|
| LDL-c <p95 | 1202 | 48 |
| LDL-c >p95 | 905 | 42 |

Independientemente del punto de corte para LDL-c y HDL-c, en esta fase del estudio se demostró consistentemente que el subgrupo con LDL-c y HDL-c elevados simultáneamente existe en la población de la consulta de la Unidad de Lípidos y que la sobreexpresión de este fenotipo es manifiesta entre los pacientes sin HF. Estos pacientes presentan un fenotipo que se ha denominado hipercolesterolemia combinada. Además el análisis de los pacientes de la consulta según los percentiles poblacionales, demostró que la prevalencia de sujetos con LDL-c y HDL-c elevados simultáneamente en la población de la consulta es mayor que en la población general, sobre todo en el grupo de mujeres.

Puntos de corte para LDL-c y HDL-c

Una vez se demostró estadísticamente la existencia del subgrupo con LDL-c y HDL-c elevados simultáneamente, se realizó un análisis de sensibilidades para establecer los puntos de corte de LDL-c y HDL-c, que permitieran definir este nuevo fenotipo. Se buscaron diferentes puntos de corte para varones y mujeres, tanto para LDL-c como para HDL-c.

Se analizó de forma simultánea para qué nivel de LDL-c y HDL-c existía una mayor probabilidad de encontrar sujetos con concentraciones mayores del punto de corte entre los no HF, respecto a los HF. Se analizaron varones y mujeres de forma separada. Se investigaron puntos de corte de LDL-c desde 70 hasta 350 mg/dL a intervalos de 5 mg/dL y de HDL-c, desde 40 hasta 90 mg/dL de forma continua. Se representaron las concentraciones de LDL-c en el eje x y las de HDL-c en el eje y. El nivel de significación se dividió en 4 intervalos representados por una escala de colores: negro para puntos de corte no significativos $p > 0,05$; azul para $p = 0,01-0,05$; rojo para $p = 0,01-0,001$ y amarillo para $p < 0,001$. Para la OR se estableció una escala continua en la que $OR = 0$ se representó en negro y las OR superiores se asociaron a una escala de grises con color más claro cuanto mayor OR.

En las mujeres, se incluyó en este análisis al total de 2146 pacientes mujeres de la base de datos de la consulta de la Unidad de Lípidos del HUMS. En la **figura 14** se representaron el nivel de significación, la OR y la superposición de ambos, para los distintos puntos de corte de LDL-c y HDL-c en mujeres. Los gráficos muestran si existe asociación entre tener un HDL-c elevado por encima del punto de corte y no tener HF, teniendo un LDL-c elevado por encima del punto de corte concreto. El gráfico de la OR mostró asociación con concentraciones de HDL-c elevadas, alrededor de 90 mg/dL, y en el eje de LDL-c con concentraciones alrededor de 180 mg/dL, siendo la OR máxima a partir de LDL-c de 250-300 mg/dL. En el gráfico del nivel de significación se comprobó que los puntos de corte para OR altas resultaban estadísticamente significativos, con significación máxima para concentraciones alrededor de 90 mg/dL de HDL-c y 250-300 de LDL-c en mujeres (franjas en color rojo).

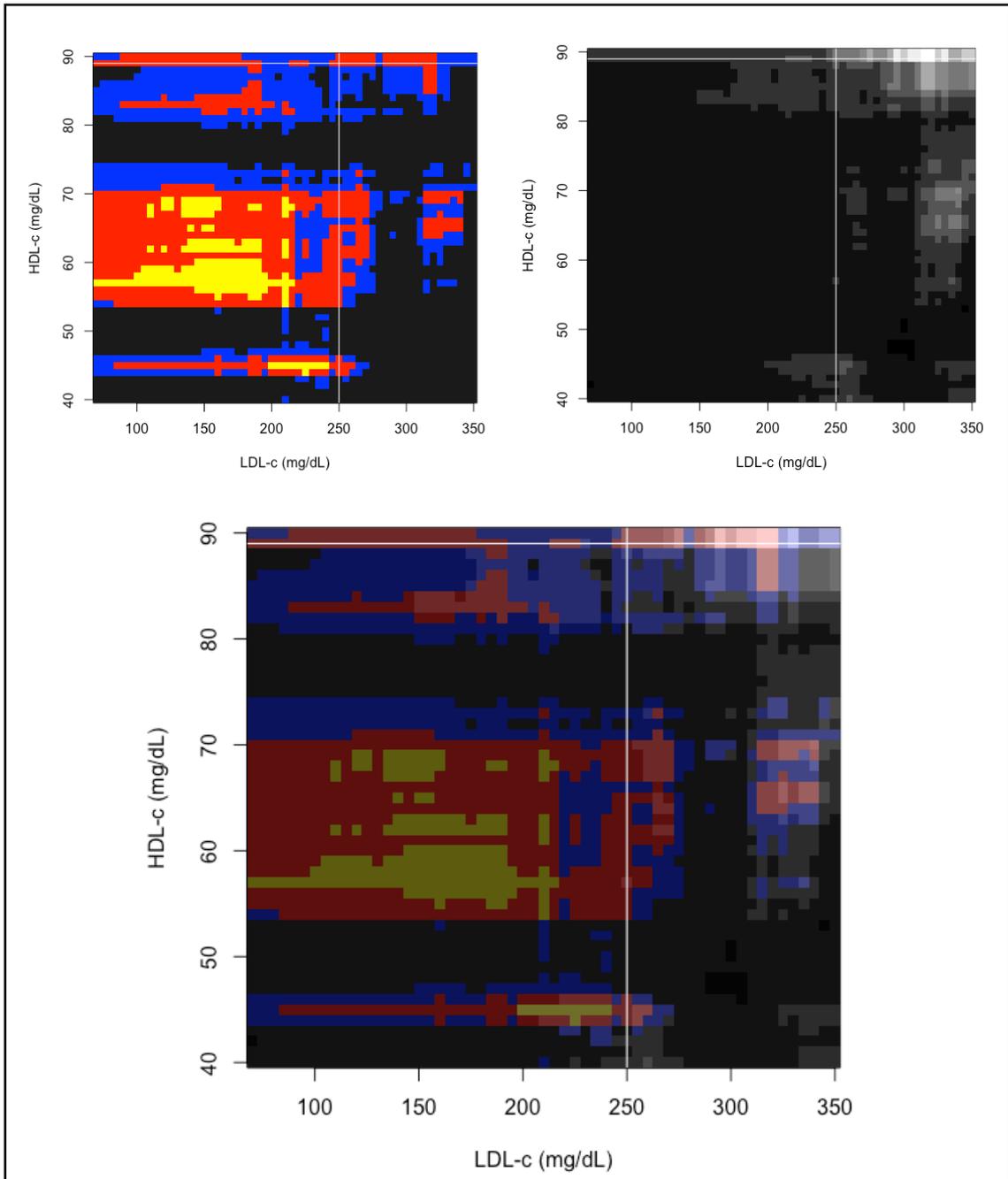


Figura 14 OR y nivel de significación para la asociación entre HDL-c elevado y no padecer HF, teniendo LDL-c elevado, en las pacientes mujeres (n=2146) de la consulta de la Unidad de Lípidos del HUMS.

Se concluyó que el punto de corte que permitía agrupar a las mujeres con fenotipo LDL-c y HDL-c elevados simultáneamente fue LDL-c >250 mg/dL y HDL-c >89 mg/dL. Se comprobó que la OR y nivel de significación eran máximos tras extraer los respectivos gráficos OR-HDL-c para el punto de corte de LDL-c 250 mg/dL (figura 15) y OR-LDL-c para el punto de corte HDL-c 89 mg/dL (figura 16).

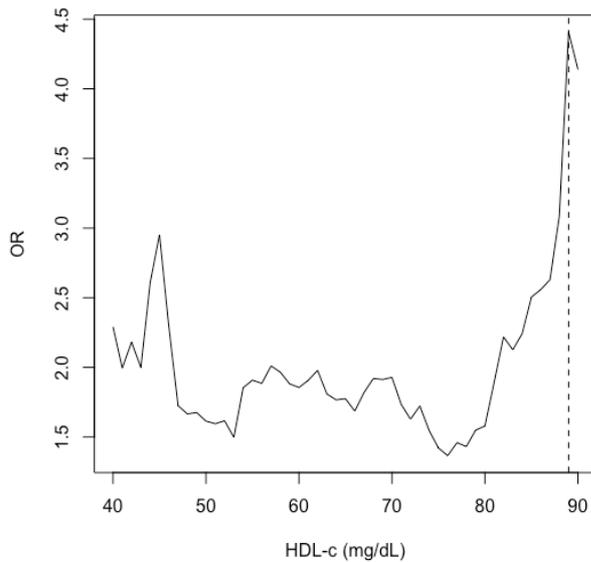


Figura 15 Gráfico OR - HDL-c en pacientes mujeres sin HF con LDL-c >250 mg/dL, en comparación con pacientes mujeres con HF con LDL-c >250 mg/dL. Base de datos de la consulta de la Unidad de Lípidos del HUMS

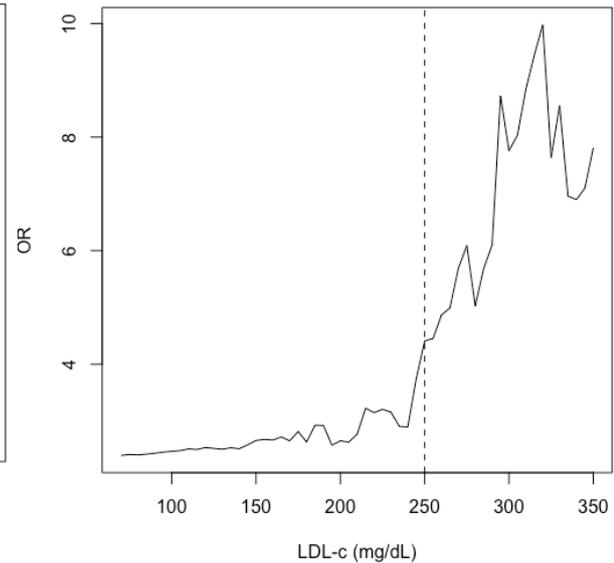


Figura 16 Gráfico OR - LDL-c en pacientes mujeres sin HF con HDL-c >89 mg/dL, en comparación con pacientes mujeres con HF con HDL-c >89 mg/dL. Base de datos de la consulta de la Unidad de Lípidos del HUMS

Con estos criterios, se encontró un total de 22 mujeres con LDL-c >250 mg/dL y HDL-c >89 mg/dL (**tabla 11**). De estas, 18 pacientes sin HF cumplían las características del fenotipo de hipercolesterolemia combinada, mientras que solo 4 pacientes con HF cumplieron los criterios de LDL-c y HDL-c simultáneamente elevados (OR= 4,4; $p=0,004$, **tabla 12**). Estos resultados se interpretaron como que, partiendo de mujeres con LDL-c >250 mg/dL, las pacientes sin HF tuvieron 4 veces más probabilidad de presentar HDL-c >89 mg/dL, respecto a las pacientes con HF.

Tabla 11 Pacientes mujeres que cumplían los criterios de fenotipo LDL-c y HDL-c elevados simultáneamente (LDL-c >250 mg/dL y HDL-c >89 mg/dL). Base de datos de la consulta de la Unidad de Lípidos del HUMS

| | HDL-c <89 | HDL-c >89 |
|------------|-----------|-----------|
| LDL-c <250 | 1658 | 119 |
| LDL-c >250 | 347 | 22 |

Tabla 12 Pacientes mujeres con LDL-c >250 mg/dL (n=369). Clasificación según HDL-c >89 mg/dL y presencia de variante patogénica para HF. Fenotipo de hipercolesterolemia combinada en mujeres (n=18). Base de datos de la consulta de la Unidad de Lípidos del HUMS

| | HDL-c <89 | HDL-c >89 |
|-------|-----------|-----------|
| HF | 172 | 4 |
| No HF | 175 | 18 |

OR= 4,4
 $p=0,004$

En los varones, se incluyó en el análisis a los 2197 pacientes varones de la base de datos de la consulta de la Unidad de Lípidos del HUMS. En la **figura 17**, se representaron los mismos gráficos con la OR, nivel de significación y superposición de ambos para varones. Los gráficos representan los puntos de corte para los que existe asociación entre presentar un HDL-c elevado y no padecer HF, en caso de tener LDL-c elevado por encima del punto de corte. La OR mostró mayor asociación en concentraciones de LDL-c en torno a 170-250 mg/dL y HDL-c 72-76 mg/dL. El gráfico del nivel de significación mostró diferencias significativas para todos estos puntos, más baja (franja roja) para LDL-c 195-200 mg/dL y HDL-c 72-75 mg/dL.

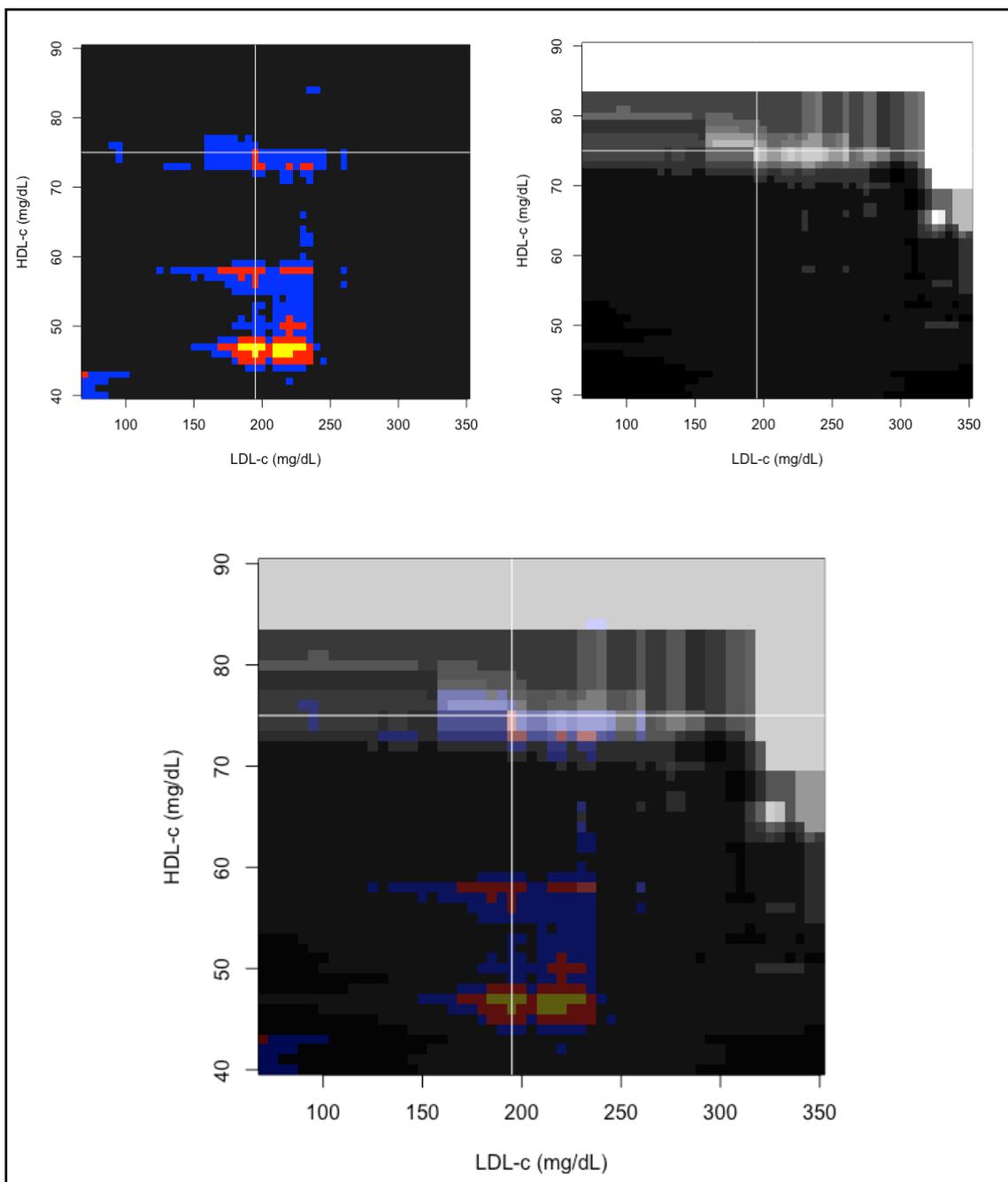


Figura 17 OR y nivel de significación para la asociación entre HDL-c elevado y no padecer HF, teniendo LDL-c elevado, en los pacientes varones (n=2197) de la consulta de la Unidad de Lípidos del HUMS.

Se decidió que el punto de corte que permitía clasificar a los varones con fenotipo LDL-c y HDL-c elevados simultáneamente era LDL-c > 195 mg/dL y HDL-c >75 mg/dL. Para comprobarlo, se obtuvieron los respectivos gráficos para OR-HDL-c según el punto de corte LDL-c >195 mg/dL (**figura 18**) y OR-LDL-c en punto de corte HDL-c >75 mg/dL (**figura 19**).

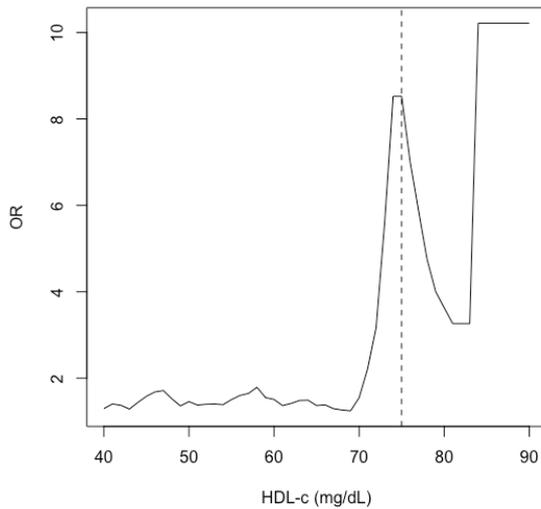


Figura 18 Gráfico OR - HDL-c en pacientes varones sin HF y LDL-c >195 mg/dL, comparado con pacientes varones con HF y LDL-c >195 mg/dL. Base de datos de la consulta de la Unidad de Lípidos del HUMS

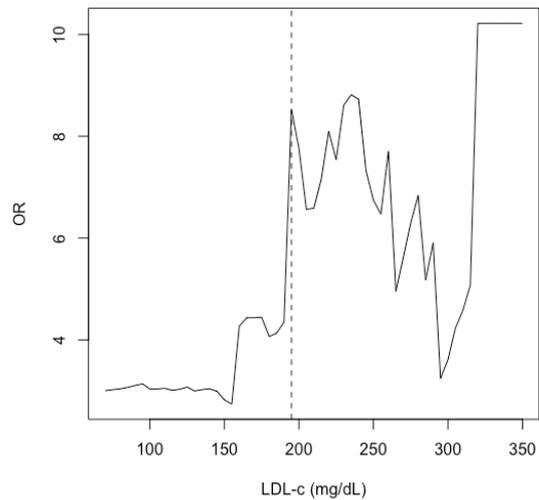


Figura 19 Gráfico OR - LDL-c en pacientes varones sin HF y HDL-c >75 mg/dL, en comparación con pacientes varones con HF y HDL-c >75 mg/dL. Base de datos de la Unidad de Lípidos del HUMS

Se encontró un total de 24 pacientes varones de la consulta de la Unidad de Lípidos que cumplían los criterios de LDL-c >195 mg/dL y HDL-c >75 mg/dL (**tabla 13**). De estos, 23 no padecían HF y solamente 1 tenía HF (OR=8,5; p=0,009, **tabla 14**). Esto significó que, en los varones con LDL-c >195 mg/dL, existió una probabilidad 8,5 veces mayor de que un paciente sin HF presentara un HDL-c >75 mg/dL, respecto a otro con HF. Un total de 23 pacientes varones cumplen los criterios de hipercolesterolemia combinada.

Tabla 13 Pacientes varones que cumplían los criterios de fenotipo LDL-c y HDL-c elevados simultáneamente (LDL-c >195 mg/dL y HDL-c >75 mg/dL). Base de datos de la consulta de la Unidad de Lípidos del HUMS

| | HDL-c <75 | HDL-c >75 |
|------------|-----------|-----------|
| LDL-c <195 | 1257 | 44 |
| LDL-c >195 | 872 | 24 |

Tabla 14 Pacientes varones con LDL-c >195 mg/dL (n=896). Clasificación según HDL-c >75 mg/dL y presencia de variante patogénica para HF. Fenotipo de hipercolesterolemia combinada en varones (n=23). Base de datos de la consulta de la Unidad de Lípidos del HUMS

| | HDL-c <75 | HDL-c >75 |
|-------|-----------|-----------|
| HF | 236 | 1 |
| No HF | 636 | 23 |

OR= 8,5
p=0,009

En conclusión, se definió a los pacientes con fenotipo de hipercolesterolemia combinada, como aquellas mujeres con LDL-c >250 mg/dL y HDL-c >89 mg/dL y aquellos varones con LDL-c >195 mg/dL y HDL-c >75 mg/dL, que no padecían HF. Se observó que un total de 18 mujeres y 23 varones cumplían estos criterios entre los pacientes de la consulta (**tablas 12 y 14**). Respecto al total de pacientes de la consulta, supone una prevalencia de 0,83% en mujeres y 1,04% en varones.

Características clínicas y analíticas de los pacientes con hipercolesterolemia combinada

Se investigaron las características clínicas y analíticas de este grupo de pacientes con fenotipo LDL-c y HDL-c elevados simultáneamente, es decir, hipercolesterolemia combinada. Se realizaron comparaciones entre pacientes con el fenotipo y dos grupos controles: pacientes sin HF con LDL-c y HDL-c menores del punto de corte, y pacientes sin HF con LDL-c elevado, pero HDL-c por debajo del punto de corte.

En las mujeres, se comparó al grupo con fenotipo de hipercolesterolemia combinada (LDL-c >250 mg/dL y HDL-c >89 mg/dL) (n=18) frente a un grupo control de pacientes mujeres sin HF con LDL-c ≤250 mg/dL y HDL-c ≤89 mg/dL (n=1549). Las características clínicas y analíticas de ambos grupos pueden observarse en la **tabla 15**. Se observó que los casos tenían una edad de 51 (14) años, similar a los controles. La prevalencia de estudio por familiar afecto fue similar en ambos grupos. La prevalencia de ECV fue 5,88% (1/17) en las pacientes con LDL-c y HDL-c elevados, frente a 3,1% (46/1486) en los controles, sin diferencias significativas. Los antecedentes familiares de ECV fueron también similares en el grupo de casos (17,65%) y en controles (20,29%). En cuanto al IMC, las pacientes con fenotipo LDL-c y HDL-c elevados presentaron un IMC significativamente menor (23,77 mg/m²) respecto a los controles (25,76 kg/m²) (p=0,048). El perímetro abdominal también fue menor en estas pacientes. Las pacientes con hipercolesterolemia combinada presentaron más arco corneal (41,17%) que las del grupo control (15,42%) (p=0,02). No se observaron diferencias en cuanto al hábito tabáquico, antecedentes de DM o HTA, presencia de xantomas tendinosos, genotipo de APOE, PCR, creatinina, TSH, Lp(a) o HbA1c. Sí es destacable que no se observó ningún caso de DM entre las pacientes con LDL-c y HDL-c elevados. Resultó interesante que las pacientes con LDL-c y HDL-c simultáneamente elevados presentaron una concentración de GGT significativamente más alta (173,94 mg/dL) que el grupo control (29,37 mg/dL) (p<0,001). Las pacientes con LDL-c y HDL-c elevados tuvieron una concentración de TG significativamente menor (99,89 frente a 134,49 mg/dL; p=0,04) y mayores concentraciones de CT (427,28 mg/dL; p<0,001), colesterol no HDL (330 mg/dL; p<0,001), LDL-c (307,52 mg/dL; p<0,001), HDL-c (99,77 mg/dL; p<0,001), apo A1 (211,8 mg/dL; p=0,004) y apo B (189,36 mg/dL; p<0,001).

Tabla 15 Características clínicas y analíticas de las pacientes mujeres sin HF con fenotipo LDL-c y HDL-c elevados simultáneamente, frente a pacientes mujeres sin HF con LDL-c ≤ 250 mg/dL y HDL-c ≤ 89 mg/dL. Base de datos de la consulta de la Unidad de Lípidos del HUMS.

| | LDL-c >250 mg/dL HDL-c >89 mg/dL n= 18 | LDL-c ≤ 250 mg/dL HDL-c ≤ 89 mg/dL n=1549 | p |
|--------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|--------|
| Edad primera visita | 51,8 (13,9) | 49,71 (15,62) | 0,52 |
| Caso familiar | 17,65% [3/17] | 20,01% [290/1449] | 1 |
| ECV | 5,88% [1/17] | 3,1% [46/1486] | 0,42 |
| Familiar ECV | 17,65% [3/17] | 20,29% [291/1434] | 1 |
| Edad ECV | 48 | 53,05 (11,38) | - |
| Fumador | 23,53% [4/17] | 22,61% [329/1455] | 1 |
| Exfumador | 29,41% [5/17] | 22,89% [333/1455] | 0,56 |
| IMC (kg/m ²) | 23,77 (3,94) | 25,76 (4,96) | 0,048 |
| Cintura (cm) | 85,72 (11,57) | 89,15 (13,35) | 0,16 |
| DM | 0% [0/18] | 4,97% [75/1508] | 1 |
| HTA | 23,53% [4/17] | 21,77% [318/1461] | 0,77 |
| Arco corneal | 41,17% [7/17] | 15,42% [215/1394] | 0,02 |
| Xantomas tendinosos | 5,88% [1/17] | 1,42% [20/1413] | 0,23 |
| Genotipo ApoE3/E4 | 18,75% [3/16] | 23,64% [339/1434] | 0,78 |
| Genotipo ApoE2/E3 | 6,25% [1/16] | 6,2% [89/1434] | 1 |
| PCR | 4,71 (11,65) | 3,34 (7,44) | 0,51 |
| Creatinina | 0,66 (0,1) | 0,72 (0,14) | 0,08 |
| GGT | 173,94 (325,35) | 29,37 (40,98) | <0,001 |
| TSH | 2,38 (1,25) | 2,24 (1,11) | 0,63 |
| TG | 99,89 (35,06) | 134,49 (76,7) | 0,037 |
| CT | 427,28 (51,67) | 261,93 (48,34) | <0,001 |
| Col no HDL | 330 (50,84) | 202,17 (72,76) | <0,001 |
| LDL-c | 307,52 (47,84) | 174,72 (42,56) | <0,001 |
| HDL-c | 99,77 (11,66) | 60,3 (13,3) | <0,001 |
| Apo A1 | 211,8 (31,65) | 166,97 (60,71) | 0,004 |
| Apo B | 189,36 (53,93) | 133,72 (35,5) | <0,001 |
| Lp(a) | 75,3 (63,75) | 50,38 (55,97) | 0,1 |
| HbA1c | 5,32 (0,33) | 5,48 (0,6) | 0,21 |

Se realizó otro análisis comparando al mismo grupo de mujeres con fenotipo de hipercolesterolemia combinada (n=18), con un grupo control de mujeres sin HF con LDL-c elevado pero HDL-c bajo, es decir, con LDL-c >250 mg/dL y HDL-c ≤ 89 mg/dL (n=175) (**tabla 16**). En este caso, tampoco hubo diferencias en la edad. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la prevalencia de ECV, aunque se observó una tendencia a tener menos ECV en el grupo de casos (5,88%) respecto al de controles (6,25%). Las mujeres con fenotipo LDL-c y HDL-c elevados presentaron menor IMC que los controles (p=0,03). En este análisis, a diferencia del anterior con LDL-c y HDL-c bajos, desaparecieron las diferencias en cuanto a la presencia de arco corneal, posiblemente porque ambos grupos tenían LDL-c elevado. Se mantuvieron las diferencias en la concentración de GGT, más alta en las pacientes con fenotipo LDL-c y HDL-c elevados (p=0,009). De la misma forma, la concentración de TG fue menor que en el grupo control (p=0,01) y HDL-c y apo A1 fueron significativamente mayores (p<0,001). Como era de esperar, no hubo diferencias en este caso entre CT, colesterol no HDL, LDL-c o apo B.

Tabla 16 Características clínicas y analíticas de las pacientes mujeres sin HF con fenotipo LDL-c y HDL-c elevados simultáneamente, frente a pacientes mujeres sin HF con LDL-c >250 mg/dL y HDL-c ≤89 mg/dL. Base de datos de la consulta de la Unidad de Lípidos del HUMS.

| | HDL-c >89 mg/dL n= 18 | HDL-c ≤ 89 mg/dL n=175 | p |
|--------------------------|--------------------------|---------------------------|--------|
| Edad primera visita | 51,8 (13,9) | 57,2 (12,8) | 0,14 |
| Caso familiar | 17,65% [3/17] | 13,38% [21/157] | 0,71 |
| ECV | 5,88% [1/17] | 6,25% [10/160] | 1 |
| Familiar ECV | 17,65% [3/17] | 29,25% [43/147] | 0,52 |
| Edad ECV | 48 | 55,6 (7,5) | - |
| Fumador | 23,53% [4/17] | 24,68% [38/154] | 1 |
| Exfumador | 29,41% [5/17] | 24,02% [37/154] | 0,57 |
| IMC (kg/m ²) | 23,77 (3,94) | 26,71 (4,87) | 0,03 |
| Cintura (cm) | 85,72 (11,57) | 91,1 (12,22) | 0,14 |
| DM | 0% [0/18] | 6,67% [11/165] | 0,6 |
| HTA | 23,53% [4/17] | 30,67% [46/150] | 0,74 |
| Arco corneal | 41,17% [7/17] | 30,07% [43/143] | 0,41 |
| Xantomas tendinosos | 5,88% [1/17] | 9,33% [14/150] | 1 |
| Genotipo ApoE3/E4 | 18,75% [3/16] | 25,62% [41/160] | 0,76 |
| Genotipo ApoE2/E3 | 6,25% [1/16] | 1,87% [3/160] | 0,32 |
| PCR | 4,71 (11,65) | 3,96 (6,75) | 0,89 |
| Creatinina | 0,66 (0,1) | 0,75 (0,18) | 0,24 |
| GGT | 173,94 (325,35) | 48,44 (138,63) | 0,009 |
| TSH | 2,38 (1,25) | 2,29 (1,2) | 0,65 |
| TG | 99,89 (35,06) | 148,87 (76,29) | 0,01 |
| CT | 427,28 (51,67) | 384,92 (88,53) | 0,055 |
| Col no HDL | 330 (50,84) | 317,39 (95,02) | 0,65 |
| LDL-c | 307,52 (47,84) | 292,96 (86,56) | 0,54 |
| HDL-c | 99,77 (11,66) | 62,18 (12,31) | <0,001 |
| Apo A1 | 211,8 (31,65) | 161,85 (32,92) | <0,001 |
| Apo B | 189,36 (53,93) | 195,6 (44,47) | 0,59 |
| Lp(a) | 63,75 (75,3) | 82,1 (80,29) | 0,68 |
| HbA1c | 5,32 (0,33) | 5,63 (0,78) | 0,31 |

Se analizaron las mismas características clínicas y analíticas en los pacientes varones con fenotipo de hipercolesterolemia combinada (LDL-c >195 mg/dL y HDL-c >75 mg/dL). La **tabla 17** muestra los hallazgos comparativos entre varones con fenotipo LDL-c y HDL-c elevado (n=23) frente a un grupo control de varones sin HF con LDL-c ≤190 mg/dL y HDL-c ≤76 mg/dL (n=1238). La edad y la prevalencia de casos estudiados por tener un familiar afecto fueron similares en ambos grupos. La prevalencia de ECV en el grupo con LDL-c y HDL-c elevados fue 4,76% frente a 11,23% en el grupo control, por lo que se vio una tendencia en los pacientes con hipercolesterolemia combinada a tener menos ECV, sin llegar a ser estadísticamente significativa. Los antecedentes familiares de ECV también fueron similares en ambos grupos. En cuanto a los datos antropométricos, los varones con el fenotipo de LDL-c y HDL-c elevados tuvieron un IMC menor (26 kg/m²) que los controles (27,42 mg/m²) (p=0,04). El perímetro abdominal también fue menor en varones con el fenotipo (91,53 cm) frente al grupo control (97,65 cm) (p=0,003). No existieron diferencias significativas en el hábito tabáquico, antecedentes de DM o HTA, presencia de arco corneal o xantomas tendinosos, genotipo *APOE*, PCR, creatinina o TSH.

En varones sí hubo un 13% de pacientes con DM entre los pacientes con fenotipo LDL-c y HDL-c simultáneamente elevados, a diferencia de las mujeres. La concentración de GGT fue más alta en pacientes varones con el fenotipo de hipercolesterolemia combinada (79,23 mg/dL) respecto al grupo control (40,34 mg/dL) ($p < 0,001$). En los varones, la Lp(a) se presentó más alta en pacientes con LDL-c y HDL-c elevados (66,24 mg/dL) que en el grupo control ($p < 0,001$). El resto de parámetros analíticos fueron consistentes con el análisis de las mujeres: los pacientes varones con fenotipo LDL-c y HDL-c elevados presentaron menor concentración de TG (103,19 mg/dL; $p < 0,001$) y mayor concentración de CT (343,27 mg/dL; $p < 0,001$), colesterol no HDL (259,96 mg/dL; $p < 0,001$), LDL-c (239,27 mg/dL; $p < 0,001$), HDL-c (83,35 mg/dL; $p < 0,001$), apo A1 (205,04 mg/dL; $p < 0,001$) y apo B (154,84 mg/dL; $p < 0,001$).

Tabla 17 Características clínicas y analíticas de los pacientes varones sin HF con fenotipo LDL-c y HDL-c elevados simultáneamente (LDL-c >195 mg/dL y HDL-c >75 mg/dL), frente a pacientes varones sin HF con LDL-c ≤195 mg/dL y HDL-c ≤75 mg/dL. Base de datos de la consulta de la Unidad de Lípidos del HUMS.

| | LDL-c >195 mg/dL HDL-c >75 mg/dL n= 23 | LDL-c ≤195 mg/dL HDL-c ≤75 mg/dL n=1238 | p |
|---------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------|--------|
| Edad primera visita | 50,13 (12,89) | 45,95 (14,02) | 0,14 |
| Caso familiar | 22,73% [5/22] | 18,52% [217/1172] | 0,58 |
| ECV | 4,76% [1/21] | 11,23 % [134/1193] | 0,54 |
| Familiar ECV | 23,81% [5/21] | 18,95% [217/1145] | 0,58 |
| Edad ECV | 60 | 52,33 (10,17) | - |
| Fumador | 10% [2/20] | 27,8% [322/1158] | 0,08 |
| Exfumador | 25% [5/20] | 35,23% [408/1158] | 0,48 |
| IMC | 26,05 (3,62) | 27,42 (3,86) | 0,04 |
| Cintura | 91,53 (10,18) | 97,65 (10,93) | 0,003 |
| DM | 13,04% [3/23] | 7,52% [90/1196] | 0,42 |
| HTA | 13,63% [3/22] | 22,07% [256/1160] | 0,44 |
| Arco corneal | 19,04% [4/21] | 13,42% [147/1095] | 0,52 |
| Xantomas tendinosos | 0% [0/21] | 0,8% [10/1118] | 1 |
| Genotipo ApoE3/E4 | 34,78% [8/23] | 20,94% [237/1132] | 0,12 |
| Genotipo ApoE2/E3 | 4,35% [1/23] | 9,98% [113/1132] | 0,72 |
| PCR | 1,63 (1,26) | 3,27 (6,34) | 0,18 |
| Creatinina | 0,9 (0,14) | 0,94 (0,19) | 0,22 |
| GGT | 79,23 (141,36) | 40,34 (44,02) | <0,001 |
| TSH | 1,96 (0,65) | 2,04 (1,06) | 0,8 |
| TG | 103,19 (37,92) | 175,88 (93,57) | <0,001 |
| CT | 343,27 (57,23) | 226,7 (40,13) | <0,001 |
| Col no HDL | 259,96 (53,33) | 180,8 (40,46) | <0,001 |
| LDL-c | 239,27 (53,41) | 146,38 (34,64) | <0,001 |
| HDL-c | 83,35 (8,39) | 45,14 (11,18) | <0,001 |
| Apo A1 | 205,04 (37,94) | 137,52 (24,47) | <0,001 |
| Apo B | 154,84 (37,64) | 122,52 (30,39) | <0,001 |
| Lp(a) | 66,24 (47,2) | 39,33 (67,4) | <0,001 |
| HbA1c | 5,72 (0,9) | 5,59 (2,37) | 0,94 |

Por otro lado, en la **tabla 18** se compararon las características de los pacientes varones con fenotipo LDL-c y HDL-c elevados simultáneamente (n=23), respecto a pacientes varones sin HF con LDL-c elevado pero HDL-c bajo (LDL-c >195 mg/dL y HDL-c ≤89 mg/dL) (n=636). Los resultados de este análisis fueron similares al previo. La prevalencia de ECV fue menor en los pacientes con LDL-c y HDL-c elevados (4,76%) respecto al grupo control (16,49%), sin diferencias estadísticamente significativas. El IMC y perímetro abdominal de los pacientes con el fenotipo de hipercolesterolemia combinada fueron menores (p=0,04 y p=0,003, respectivamente) que en el grupo control. La concentración de GGT también fue más alta con respecto al grupo control (p=0,012). Como en análisis previos, la concentración de TG fue menor (p<0,001) y las concentraciones de CT, HDL-c y apo A1 fueron mayores en los pacientes con hipercolesterolemia combinada (p<0,001). En este caso, no se vieron diferencias en la concentración de Lp(a) entre ambos grupos. No se encontraron diferencias en cuanto al hábito tabáquico, antecedentes de DM o HTA, presencia de arco corneal o xantomas tendinosos, genotipo APOE, PCR, creatinina, TSH, colesterol no HDL, LDL-c, apo B, Lp(a) y HbA1c.

Tabla 18 Características clínicas y analíticas de los pacientes varones sin HF con fenotipo LDL-c y HDL-c elevados simultáneamente (LDL-c >195 mg/dL y HDL-c >75 mg/dL), frente a pacientes varones sin HF con LDL-c >195 mg/dL y HDL-c ≤75 mg/dL. Base de datos de la consulta de la Unidad de Lípidos del HUMS.

| | HDL-c >75 mg/dL n= 23 | HDL-c ≤75 mg/dL n= 636 | p |
|---------------------|--------------------------|---------------------------|--------|
| Edad primera visita | 50,13 (12,89) | 48,56 (11,51) | 0,57 |
| Caso familiar | 22,72% [5/22] | 12,54% [71/566] | 0,19 |
| ECV | 4,76% [1/21] | 16,49% [96/582] | 0,23 |
| Familiar ECV | 23,81% [5/21] | 24,45% [135/552] | 1 |
| Edad ECV | 60 | 57,43 (10,37) | - |
| Fumador | 10% [2/20] | 28,32% [164/579] | 0,08 |
| Exfumador | 25% [5/20] | 38,51% [223/579] | 0,25 |
| IMC | 26,05 (3,62) | 27,49 (3,37) | 0,04 |
| Cintura | 91,53 (10,18) | 97,7 (9,21) | 0,003 |
| DM | 13,04% [3/23] | 6,26% [38/607] | 0,18 |
| HTA | 13,63% [3/22] | 24,95% [140/561] | 0,31 |
| Arco corneal | 19,05% [4/21] | 22,91% [123/537] | 0,8 |
| Xantomas tendinosos | 0% [0/21] | 2,87% [16/557] | 1 |
| Genotipo ApoE3/E4 | 34,78% [8/23] | 23,66% [137/579] | 0,22 |
| Genotipo ApoE2/E3 | 4,35% [1/23] | 5% [29/579] | 1 |
| PCR | 1,63 (1,26) | 2,63 (3,49) | 0,22 |
| Creatinina | 0,9 (0,14) | 0,95 (0,16) | 0,13 |
| GGT | 79,23 (141,36) | 48,06 (50,61) | 0,012 |
| TSH | 1,96 (0,65) | 1,98 (0,94) | 0,98 |
| TG | 103,19 (37,92) | 169,98 (69,75) | <0,001 |
| CT | 343,27 (57,23) | 315,06 (35,54) | <0,001 |
| Col no HDL | 259,96 (53,33) | 263,92 (37,71) | 0,5 |
| LDL-c | 239,27 (53,41) | 231,44 (32,15) | 0,3 |
| HDL-c | 83,35 (8,39) | 49,62 (10,28) | <0,001 |
| Apo A1 | 205,04 (37,94) | 144,87 (24,55) | <0,001 |
| Apo B | 154,84 (37,64) | 167,5 (61,82) | 0,36 |
| Lp(a) | 66,24 (67,4) | 56,53 (60,71) | 0,5 |
| HbA1c | 5,72 (0,9) | 5,56 (0,64) | 0,36 |

DISCUSIÓN

La elevación simultánea de LDL-c y HDL-c en pacientes con hipercolesterolemia nunca había sido estudiada en profundidad hasta el presente trabajo. Schmidt *et al.*, 1998, publicaron un estudio en el que se analizó a una familia con LDL-c y HDL-c elevados de forma simultánea (LDL-c de 256,75 mg/dL y HDL-c de 84 mg/dL), como se ha comentado en el apartado de *Introducción; Justificación*. Sin embargo, el estudio se limitó a 4 pacientes y a la caracterización bioquímica de sus lipoproteínas. Además, no se disponía de las herramientas de diagnóstico genético actuales y no se analizaron de forma completa los genes *LDLR*, *APOB*, *PCSK9* o *APOE* (17).

Precisamente una gran fortaleza de este estudio es que ninguna de las publicaciones previas analizó el fenotipo LDL-c y HDL-c elevados a nivel poblacional ni en muestras con un gran número de pacientes, como se ha hecho por primera vez en este trabajo. Es por ello que los resultados de este estudio pueden resultar especialmente interesantes para la comunidad científica y, sobre todo, aportan nuevo conocimiento en la caracterización y clasificación de los pacientes con hipercolesterolemia.

Otra fortaleza del estudio es que por primera vez, se demuestra de forma fehaciente que el subgrupo de pacientes con LDL-c y HDL-c elevados simultáneamente existe entre los pacientes con dislipemia, siendo irrelevante a nivel poblacional y confirmando que se trata de un fenotipo extremadamente infrecuente. El estudio demuestra que podría existir una causa común para la elevación simultánea de LDL-c y HDL-c en estos pacientes, que explicaría el fenotipo de este subgrupo que inicialmente tenía una hipercolesterolemia de origen desconocido.

El fenotipo de hipercolesterolemia combinada se caracteriza por un perfil lipídico en el que llama la atención el aumento simultáneo de LDL-c y HDL-c, con una concentración normal de TG. Es más frecuente en mujeres, son pacientes delgados o con un IMC normal y generalmente sanos, con escasa comorbilidad (sin DM o HTA). Sorprende la tendencia a padecer menos ECV a pesar de las altas concentraciones de LDL-c y HDL-c. Además, es muy llamativo el aumento de la GGT en estos pacientes, tanto en varones como en mujeres. Aunque no fue recogido como variable independiente en el estudio, el consumo de alcohol >30 g/día fue un criterio de exclusión de la base de datos de la consulta de la Unidad de Lípidos. El volumen corpuscular medio (VCM), cuyo aumento es sugestivo de consumo del alcohol de forma habitual, fue normal en los pacientes con GGT elevada. Por tanto, esta elevación de la GGT sugiere un componente de esteatosis hepática o que la alteración de algún mecanismo enzimático hepático podría estar jugando un papel en el desarrollo del fenotipo.

Causas de hipercolesterolemia conocidas.

Se ha hablado de los déficits de lipasa endotelial (LE), lipasa hepática (LH) y CETP en el apartado de *ANEXO 2; Causas primarias de aumento de HDL-c*, y es pertinente plantear el papel causal de estos y otros déficits en los pacientes con LDL-c y HDL-c simultáneamente elevados.

El **déficit de LH** se caracteriza por un aumento de partículas LDL y HDL enriquecidas en TG, β -VLDL detectable y ECV prematura. La actividad de la LH se relaciona inversamente con la concentración de IDL-c y HDL-c. Se postula que la correlación inversa con HDL-c también podría deberse a un factor intermedio como los estrógenos, que han demostrado aumentar apo A1 y HDL-c y disminuir la actividad de la LH. En cualquier caso, es muy llamativo el aumento hasta 10 veces del contenido de TG en las HDL de pacientes con déficit de LH, resultando en HDL con reducida capacidad antiaterogénica (23). El aumento de TG y la ECV prematura de los pacientes con déficit de LH van en contra de que esta alteración juegue un papel en el fenotipo de hipercolesterolemia combinada, con TG normales y tendencia a menor ECV. Por otro lado, el fenotipo del déficit de LH heterocigótico es variable y puede estar modulado por otros factores genéticos y ambientales, lo que dificulta el diagnóstico y la estimación de su verdadera prevalencia poblacional. Trabajos anteriores realizados por otros miembros del grupo de la Unidad de Lípidos, todavía no publicados, estudiaron el déficit de LH en pacientes de la consulta con HDL-c elevado, sin encontrar alteraciones a nivel del gen de *LIPC* (cromosoma 15q21) que codifica para la LH. Es decir, el déficit de LH no explica el fenotipo lipídico ni clínico de los pacientes con LDL-c y HDL-c simultáneamente elevados, aunque desde luego se deberían descartar mutaciones en *LIPC* en estudios futuros.

La LE es otra lipasa implicada únicamente en el metabolismo de las HDL y codificada en el gen *LIPG*. El **déficit de LE** es extremadamente raro en la población. Determinadas variantes de *LIPG* producen una elevación de HDL-c con aumento del tamaño de estas partículas, aunque las variantes más comunes (N396S y R476W) reducen la actividad de la LE solamente un 50%, con aumentos más moderados de HDL-c. Se desconoce el papel del déficit parcial de LE sobre el desarrollo de ECV. Sin embargo, se ha demostrado que los pacientes con déficit de función completa de LE tienen mayor capacidad de eflujo de colesterol, con una tendencia a padecer menos ECV (2). La baja frecuencia de variantes de *LIPG* con pérdida de función completa, así como su papel exclusivo sobre las HDL sin modificar las LDL, hacen poco probable que el déficit de LE esté implicado en el fenotipo de hipercolesterolemia combinada.

El **déficit de lipasa ácida lisosomal (LAL)**, codificada en el gen *LIPA*, tiene un amplio espectro fenotípico, desde formas infantiles graves como la enfermedad de Wolman hasta formas de presentación más larvada con hepatomegalia, aumento de enzimas hepáticas y aterosclerosis (enfermedad coronaria y accidentes cerebrovasculares) (24).

A diferencia del fenotipo de hipercolesterolemia combinada, con aumento de HDL-c y TG normales, el perfil lipídico del déficit de LAL se caracteriza por el aumento de CT, LDL-c y TG y la disminución de HDL-c. Aunque la elevación de la GGT de los pacientes con hipercolesterolemia combinada es concordante con el déficit de LAL, la disminución de HDL-c y aumento de TG en estos pacientes iría en contra de la implicación causal del déficit de LAL en la hipercolesterolemia combinada. Además, el análisis del gen *LIPA* está incluido en el estudio genético de la HF y ninguno de los pacientes con estudio genético padecía esta enfermedad.

La CETP se encarga del intercambio de ésteres de colesterol de las HDL a las LDL, y de TG de las LDL a HDL. De esta forma, el **déficit de CETP** produce un aumento de HDL-c y normalidad o disminución modesta de LDL-c y apo B (25). Se han realizado múltiples estudios en Japón, donde esta alteración es especialmente prevalente, con resultados discordantes en cuanto a la implicación de CETP en el desarrollo de ECV (7,8,26). La deficiencia de CETP no lograría explicar el aumento de LDL-c en los pacientes con fenotipo LDL-c y HDL-c elevados simultáneamente, aunque sería interesante realizar estudios tanto de la actividad de CETP, como del gen *CETP*, para descartar que este déficit tenga un papel causal en el fenotipo LDL-c y HDL-c simultáneamente elevados.

El **déficit de lipoproteína lipasa (LPL)** produce un aumento muy marcado de la concentración de TG con disminución de HDL-c. La LPL actúa principalmente en las lipoproteínas ricas en TG como QM y VLDL, liberando apoproteínas (excepto apo B), colesterol libre y PL que son captados por las HDL. Puesto que el déficit de LPL no eleva LDL-c ni HDL-c, en todo caso reduce la concentración de HDL-c, se puede descartar este déficit como causa del fenotipo con hipercolesterolemia combinada.

Si bien algunas características de los pacientes con LDL-c y HDL-c elevados orientan a un componente de trastorno hepático, ninguna de estas enfermedades ya conocidas concuerda con el fenotipo clínico de la hipercolesterolemia combinada. En fases futuras del estudio, se podría plantear el análisis genético de *LIPC*, *LIPG* y *CETP*, con el objetivo de descartar su implicación de alguna de estas patologías. La presencia de otros factores familiares y ambientales (alcohol, estrógenos, estilos de vida) podrían modificar el perfil lipídico de alguno de los anteriores déficits y explicar la elevación simultánea de LDL-c y HDL-c, que no se da *per se* en ninguno de ellos. En cualquier caso, es indudable que el fenotipo de hipercolesterolemia combinada constituye una entidad clínica propia de causa no conocida hasta el momento.

Fenotipo LDL-c y HDL-c simultáneamente elevados y ECV.

Nuestros resultados sugieren que estos sujetos con LDL-c y HDL-c elevados simultáneamente tienen una menor tendencia a padecer ECV que aquellos con LDL-c elevado de forma aislada, aunque las diferencias no llegaron a ser estadísticamente

significativas. Por tanto, parece que concentraciones elevadas de HDL-c podrían ser ateroprotectoras ante concentraciones elevadas de LDL-c. El papel ateroprotector del HDL-c se ha estudiado con intensidad en los últimos años y se han publicado múltiples estudios al respecto, aunque en ninguno se ha planteado estudiar a nivel poblacional pacientes con HDL-c elevado y LDL-c también elevado. La mayoría de estudios se centran en investigar la asociación de concentraciones altas de HDL-c y riesgo de ECV, así como en el desarrollo de estrategias farmacológicas que aumenten HDL-c y demuestren una disminución de la ECV (9–11,26–28). Los resultados difieren entre los distintos grupos y en general, son poco concluyentes. Sin embargo, la mayoría coinciden en destacar la importancia de centrar la investigación del papel de HDL sobre el ECV en la funcionalidad de la partícula HDL y sus múltiples apoproteínas, y no solo en las cifras de HDL-c *per se*, que no muestran resultados consistentes en su implicación sobre la aterosclerosis (27).

Selección de los puntos de corte para LDL-c y HDL-c.

En el estudio preliminar se seleccionó el punto de corte de LDL-c en el percentil 95 de la consulta (310,5 mg/dL) en vez del percentil 95 poblacional (190 mg/dL). Los pacientes de la base de datos de la Unidad de Lípidos tenían una prevalencia de hipercolesterolemia muy superior a la población general, por lo que el punto de corte en LDL-c >190 mg/dL hubiera resultado muy poco específico (casi el 50% de los pacientes de la consulta superaban esta cifra). El punto de corte para HDL-c de 90 mg/dL se seleccionó tanto por el aumento de la frecuencia de pacientes a partir de este punto en la representación gráfica (figura 9), como por el análisis estadístico posterior (figura 11). Aunque las concentraciones de LDL-c 310,5 mg/dL y HDL-c 90 mg/dL no son representativas para la población general, permitieron demostrar la existencia de este subgrupo de pacientes entre aquellos sin HF. La hipótesis de que el subgrupo con fenotipo LDL-c y HDL-c elevados simultáneamente se encontraba enriquecido en los pacientes sin HF se basó en que los pacientes con HF, cuya hipercolesterolemia es de origen conocido, no presentan elevación de HDL-c. Múltiples estudios (29) han demostrado que los pacientes con HF tienen una concentración muy superior de LDL-c, pero que su concentración de HDL-c es comparable a la de la población general, o en todo caso menor. Además el análisis preliminar demostró la necesidad de establecer puntos de corte distintos en varones y mujeres, tanto para LDL-c como HDL-c. La selección definitiva de los puntos de corte, LDL-c 250 mg/dL y HDL-c 89 mg/dL en mujeres y LDL-c 195 mg/dL y HDL-c 75 mg/dL en varones, se realizó en base a los puntos en los que la significación y la OR empezaban a aumentar, indicando que ahí se agrupaban los sujetos con mayores diferencias en cuanto a LDL-c y HDL-c respecto a los controles.

Limitaciones del estudio.

A pesar de la consistencia del estudio, existen algunas limitaciones que conviene identificar y explicar. La principal limitación del estudio es que el análisis genético de los

pacientes de la base de datos de la Unidad de Lípidos del HUMS se limitó a los genes conocidos responsables de HF (*LDLR*, *APOB*, *PSCK9* y *APOE*) y al gen *LIPA*, sin disponer del análisis de genes que podrían estar asociados a este fenotipo (*LIPC*, *LIPG* y *CETP*).

Como en cualquier estudio, existe un error aleatorio asociado al tamaño muestral. Sin embargo, partiendo de una muestra inicial grande (n=4352) y siendo que se trata de un subgrupo muy poco prevalente en la población, creemos que haber identificado a 18 mujeres y 23 varones con el fenotipo, ha permitido identificar sus características clínicas y analíticas de manera consistente y precisa. Para aumentar la potencia del estudio y el número de sujetos, se podría estudiar el fenotipo en otras poblaciones como la cohorte AWHS.

En cuanto a la selección de la muestra, los pacientes son derivados a la consulta de la Unidad de Lípidos para estudio de hipercolesterolemia, pero se desconoce si existen más pacientes con las características de este fenotipo en la población. Según el estudio ENRICA, solo un 53,6% de los sujetos con LDL-c elevado reconocieron tener “colesterol alto”, es decir, la hipercolesterolemia está infradiagnosticada en nuestro medio (12). Por lo tanto, este sesgo de selección podría mejorarse planteando un estudio que incluyera a todos los pacientes atendidos en Atención Primaria en los que se detectaran concentraciones de LDL-c y HDL-c por encima de los puntos de corte establecidos.

El carácter novedoso del estudio y el hecho de que es el primero en establecer unos criterios diagnósticos que definan el fenotipo determinan que se haya podido cometer un sesgo de clasificación. Sin embargo, una vez descritas las características del fenotipo y sobre todo si se descubriera una causa genética subyacente, se podrían completar los criterios diagnósticos con criterios clínicos y estudio genético, además de los puntos de corte establecidos, para realizar un diagnóstico de certeza en estos pacientes. Así mismo, se debería confirmar la ausencia de variante compatible con HF en los 39 pacientes clasificados como no HF sin estudio genético, a pesar de que no cumplieran criterios clínicos que lo indicaran. En estos casos, el estudio estaría indicado con fines de investigación, para evitar cometer un sesgo de clasificación, si bien sería altamente improbable encontrar una variante patogénica para HF en estos pacientes.

Otra limitación del estudio es su carácter transversal, que impide establecer causalidad entre exposición (tener LDL-c y HDL- elevados) y efecto (ECV, DM, HTA, etc.). Sin embargo, dado que el objetivo de este estudio fue explorar nuevas hipótesis y describir un síndrome clínico nuevo, creemos que el diseño ha sido correcto para esta fase inicial. En fases futuras, se podrían plantear estudios con un diseño longitudinal que permitiera demostrar causalidad. Por ejemplo, sería interesante conocer si tener un LDL-c y HDL-c simultáneamente elevados disminuye el riesgo de desarrollar ECV, respecto a los que solo padecen LDL-c elevado con HDL-c normal.

Por último, a mayor número de análisis estadísticos, aumenta la probabilidad de que alguno salga falsamente significativo, lo cual supone una limitación. Sin embargo, al ser un estudio que trata de encontrar de forma exploratoria un nuevo síndrome, se acepta la posibilidad de que alguno de los resultados sea debido al azar. Las investigaciones que continuarán este estudio deberán diseñarse para confirmar la existencia del síndrome y reproducir el hallazgo en muestras de validación sobre otras poblaciones.

Futuras fases del estudio.

El estudio actual ha permitido demostrar la existencia de los pacientes con LDL-c y HDL-c elevados así como describir sus características clínicas y analíticas. La continuación de esta investigación incluiría plantear los siguientes objetivos:

- (1) Estudiar en profundidad las historias clínicas de las 18 mujeres y los 23 varones con LDL-c y HDL-c simultáneamente elevados, descartando la existencia de causas secundarias (alcoholismo, toma de anticonceptivos o THS, embarazo, fármacos...).
- (2) Estudiar la evolución analítica del perfil lipídico de estos pacientes, analizando las concentraciones de LDL-c y HDL-c en el tiempo y la respuesta a hipolipemiantes, en caso de estar indicado el tratamiento.
- (3) Estudiar el perfil lipídico de los familiares de estos pacientes (padres/hermanos/hijos) y, en caso de comprobarse el fenotipo de hipercolesterolemia combinada en ellos, explorar si presentan un patrón de herencia mendeliana identificable.
- (4) Analizar posibles genes implicados como *LIPC*, *LIPG* y *CETP* así como la actividad funcional de LH, LE y CETP en estos pacientes.
- (5) Realizar estudios de asociación del genoma completo (GWAS) de los pacientes con el fenotipo LDL-c y HDL-c simultáneamente elevados y determinar el posible origen genético común de ambas alteraciones.
- (6) Estudiar la prevalencia de este fenotipo en la población general, a través de otras cohortes de pacientes de mayor tamaño muestral (AWHS, Atención Primaria...).
- (7) Plantear estudios longitudinales que permitan demostrar asociación causal, por ejemplo, con el riesgo de padecer ECV en estos pacientes.

CONCLUSIONES

- (1) La elevación simultánea de LDL-c y HDL-c es un fenotipo raro en la población general pero se presenta en aproximadamente el 1% de los sujetos de una consulta especializada en trastornos del metabolismo lipídico.
- (2) La definición de este fenotipo que denominamos hipercolesterolemia combinada incluye LDL-c >250 mg/dL y HDL-c >89 mg/dL en mujeres y LDL-c >195 mg/dL y HDL-c >75 mg/dL en varones, en ausencia de causa conocida de aumento de LDL-c.
- (3) La hipercolesterolemia combinada no es consecuencia del aumento de LDL-c ya que su frecuencia no está aumentada en la HF.
- (4) Las diferencias encontradas en determinados parámetros antropométricos sugieren que la hipercolesterolemia combinada tiene un carácter multifactorial.

BIBLIOGRAFÍA

1. Real JT, Ascaso JF. Metabolismo lipídico y clasificación de las hiperlipemias. *Clínica e Investig en Arterioscler*. 2021;33:3-9.
2. Singaraja RR, Sivapalaratnam S, Hovingh K, Dubé MP, Castro-Perez J, Collins HL, et al. The impact of partial and complete loss-of-function mutations in endothelial lipase on high-density lipoprotein levels and functionality in humans. *Circ Cardiovasc Genet*. 2013;6(1):54-62.
3. Civeira F, Marco-Benedí V, Cenarro A. Papel de los lípidos en la aterosclerosis. *Rev Española Cardiol Supl*. 2020;20(D):2-7.
4. Duncan MS, Vasani RS, Xanthakis V. Trajectories of Blood Lipid Concentrations Over the Adult Life Course and Risk of Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality: Observations From the Framingham Study Over 35 Years. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(11).
5. Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, Kannel WB, Dawber TR. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study. *Am J Med*. 1977;62(5):707-14.
6. Corral P, Schreier L. Historia y revisión de los inhibidores de la proteína transportadora de ésteres de colesterol y su aporte a la comprensión de la fisiología y la fisiopatología de la lipoproteína de alta densidad. *Clin e Investig en Arterioscler*. 2014;26(2):78-84.
7. Ordovas JM, Cupples LA, Corella D, Otvos JD, Osgood D, Martinez A, et al. Association of cholesteryl ester transfer protein-TaqIB polymorphism with variations in lipoprotein subclasses and coronary heart disease risk: The framingham study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20(5):1323-9.
8. Vasani RS, Pencina MJ, Robins SJ, Zachariah JP, Kaur G, D'agostino RB, et al. Association of Circulating Cholesteryl Ester Transfer Protein Activity With Incidence of Cardiovascular Disease in the Community. *Circulation*. 2009;120:2414-20.
9. Madsen CM, Varbo A, Nordestgaard BG. Extreme high high-density lipoprotein cholesterol is paradoxically associated with high mortality in men and women: Two prospective cohort studies. *Eur Heart J*. 2017;38(32):2478-86.
10. Takaeko Y, Matsui S, Kajikawa M, Maruhashi T, Kishimoto S, Hashimoto H, et al. Association of extremely high levels of high-density lipoprotein cholesterol with endothelial dysfunction in men. *J Clin Lipidol*. 2019;13(4):664-672.
11. Madsen CM, Varbo A, Nordestgaard BG. Novel Insights from Human Studies on the Role of High-Density Lipoprotein in Mortality and Noncardiovascular Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2021;41(1):128-40.
12. Guallar-Castillón P, Gil-Montero M, León-Muñoz LM, Graciani A, Bayán-Bravo A, Taboada JM, et al. Magnitude and management of hypercholesterolemia in the adult population of Spain, 2008-2010: The ENRICA study. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65(6):551-8.
13. Casasnovas JA, Alcaide V, Civeira F, Guallar E, Ibañez B, Borreguero JJ, et al. Aragon workers' health study - design and cohort description. *BMC Cardiovasc Disord*. 2012;12(45).
14. Cleeman JI. Executive summary of the 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). *J Am Med Assoc*. 2001;285(19):2486-97.
15. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, 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(24):3168-209.
16. Nye ER, Harding DR, Hancock WS, Janus ED. Hyperbetalipoproteinaemia and hyperalphalipoproteinaemia in a single family. *N Z Med J*. 1983;96(725):85-8.
17. Schmidt HH, Gregg RE, Tietge UJ, Beisiegel U, Zech LA, Brewer HBJ, et al. Upregulated synthesis of both apolipoprotein A-I and apolipoprotein B in familial hyperalphalipoproteinemia and hyperbetalipoproteinemia. *Metabolism*. 1998;47(9):1160-6.
18. Baila-Rueda L, Cenarro A, Lamiquiz-Moneo I, Perez-Calahorra S, Bea AM, Marco-Benedí V, et al. Cholesterol oversynthesis markers define familial combined hyperlipidemia versus other genetic hypercholesterolemias independently of body weight. *J Nutr Biochem*. 2018;53:48-57.
19. Baila-Rueda L, Lamiquiz-Moneo I, Jarauta E, Mateo-Gallego R, Perez-Calahorra S, Marco-Benedí

- V, et al. Association between non-cholesterol sterol concentrations and Achilles tendon thickness in patients with genetic familial hypercholesterolemia. *J Transl Med.* 2018;16(1):6.
20. Bea AM, Franco-Marín E, Marco-Benedí V, Jarauta E, Gracia-Rubio I, Cenarro A, et al. ANGPTL3 gene variants in subjects with familial combined hyperlipidemia. *Sci Reports.* 123;11:7002.
 21. Statistics C for DC and P (CDC). NC for H. National Health and Nutrition Examination Survey Data. Hyattsville, MD: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention.
 22. Zipf G, Chiappa M, Porter KS, Ostchega Y, Lewis BG, Dostal J. National health and nutrition examination survey: plan and operations, 1999-2010. *Vital Health Stat 1.* agosto de 2013;(56):1-37.
 23. Connelly PW, Hegele RA. Hepatic Lipase Deficiency. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 1998;35(6):547-72.
 24. Hoffman EP, Barr ML, Giovanni MA, Murray MF. Lysosomal Acid Lipase Deficiency. En: *Gene Reviews.* 2015. p. 405-16.
 25. Shapiro MD, Feingold KR. Monogenic Disorders Altering HDL Levels. *Endotext - NCBI Bookshelf.* 2000;1-9.
 26. Giammanco A, Noto D, Barbagallo CM, Nardi E, Caldarella R, Ciaccio M, et al. Hyperalphalipoproteinemia and beyond: The role of HDL in cardiovascular diseases. *Life.* 2021;11(6):1-16.
 27. Larach DB, Cuchel M, Rader DJ. Monogenic causes of elevated HDL cholesterol and implications for development of new therapeutics. *Clin Lipidol.* 2013;8(6):635-48.
 28. Briel M, Ferreira-Gonzalez I, You JJ, Karanicolas PJ, Akl EA, Wu P, et al. Association between change in high density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease morbidity and mortality: Systematic review and meta-regression analysis. *BMJ.* 2009;338:1-8.
 29. Besseling J, Kastelein JJP, Defesche JC, Hutten BA, Hovingh GK. Association between familial hypercholesterolemia and prevalence of type 2 diabetes mellitus. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2015;313(10):1029-36.
 30. Civeira F, Baila-Rueda L, De Castro-Orós I, Mateo-Gallego R, Cenarro A. Novedades en el metabolismo lipídico. *Nefrol Sup Ext.* 2013;4(4):9-17.
 31. Jomard A, Osto E. High Density Lipoproteins: Metabolism, Function, and Therapeutic Potential. *Front Cardiovasc Med.* 2020;7:1-12.
 32. Masana L, Civeira F, Pedro-Botet J, de Castro I, Pocoví M, Plana N, et al. Consenso de expertos sobre la detección y el manejo clínico de la hipercolesterolemia familiar. *Clin e Investig en Arterioscler.* 2013;25(4):182-93.
 33. Cenarro A, Etxebarria A, De Castro-Orós I, Stef M, Bea AM, Palacios L, 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(5):2113-21.
 34. Sánchez-Hernández RM, Prieto-Matos P, Civeira F, Lafuente EE, Vargas MF, Real JT, et al. Autosomal recessive hypercholesterolemia in Spain. *Atherosclerosis.* 2018;269:1-5.
 35. Lamiquiz-Moneo I, Pérez-Ruiz MR, Jarauta E, Tejedor MT, Bea AM, Mateo-Gallego R, et al. Variantes de un solo nucleótido asociadas con la hipercolesterolemia poligénica en familias diagnosticadas de hipercolesterolemia familiar. *Rev Española Cardiol.* 2018;71(5):351-6.
 36. Talmud PJ, Shah S, Whittall R, Futema M, Howard P, Cooper JA, 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(9874):1293-301.
 37. Mata P, Alonso R, Ruíz-García A, Díaz-Díaz JL, González N, Gijón-Conde T, et al. Hiperlipidemia familiar combinada: documento de consenso. *Aten Primaria.* 2014;46(8):440-6.
 38. Yanai H, Yoshida H. Secondary dyslipidemia: its treatments and association with atherosclerosis. *Glob Heal Med.* 2021;3(1):15-23.
 39. Agrawal S, Zaritsky J, Fornoni A, Smoyer W. Dyslipidaemia in nephrotic syndrome: mechanisms and treatment. *Nat Rev Nephrol.* 2018;14(1):57-70.
 40. Zapico-Muñiz E, Llarguès E, Bonet-Marqués R, Jorba-Castany O, Julve-Gil J, Sánchez-Quesada JL, et al. Detección y caracterización de la lipoproteína X en una paciente con colestasis. *Clínica e Investig en Arterioscler.* 2003;15(3):106-10.
 41. Sorokin A, Brown JL, Thompson PD. Primary biliary cirrhosis, hyperlipidemia, and atherosclerotic risk: A systematic review. *Atherosclerosis.* 2007;194(2):293-9.
 42. Mauri M, Calmarza P, Ibarretxe D. Dislipemias y embarazo, una puesta al día. *Clínica e Investig en Arterioscler.* 2021;33(1):41-52.

43. Deshmukh M, Lee HW, McFarlane SI, Whaley-Connell A. Antihypertensive medications and their effects on lipid metabolism. *Curr Diab Rep.* 2008;8(3):214-20.
44. III Consenso Nacional para el Manejo del Paciente con Dislipidemia. Dislipidemias en la mujer. *Av Cardiol.* 2014;34(Supl 2):122-7.
45. Ergin HE, Inga EE, Maung TZ, Javed M, Khan S. HIV, Antiretroviral Therapy and Metabolic Alterations: A Review. *Cureus.* 2020;12(5).
46. Kardassis D, Thymiakou E, Chroni A. Genetics and regulation of HDL metabolism. *Biochim Biophys Acta - Mol Cell Biol Lipids.* 2022;1867(1):159060.
47. Gkolfinopoulou C, Bourtsala A, Chroni A. Structural and functional basis for increased HDL-cholesterol levels due to the naturally occurring V19L mutation in human apolipoprotein A-I. *Biochim Biophys Acta - Mol Cell Biol Lipids.* 2020;1865(1):158593.
48. Millwood IY, Bennett DA, Holmes M V., Boxall R, Guo Y, Bian Z, et al. Association of CETP gene variants with risk for vascular and nonvascular diseases among Chinese adults. *JAMA Cardiol.* 2018;3(1):34-43.
49. Curb JD, Abbott RD, Rodriguez BL, Masaki K, Chen R, Sharp DS, et al. A prospective study of HDL-C and cholesteryl ester transfer protein gene mutations and the risk of coronary heart disease in the elderly. *J Lipid Res.* 2004;45(5):948-53.
50. Tani M, Horvath K, Lamarche B, Couture P, Burnett J, Schaefer E, et al. High-density lipoprotein subpopulation profiles in lipoprotein lipase and hepatic lipase deficiency. *Atherosclerosis.* 2016;253:7-14.
51. Zanoni P, Khetarpal S, Larach D, Hancock-Cerutti W, Millar J, Cuchel M, et al. Rare variant in scavenger receptor BI raises HDL cholesterol and increases risk of coronary heart disease. *Science.* 2016;351(6278):1166-1171.
52. Romeo S, Pennacchio L, Fu Y, Boerwinkle E, Hansen-Tybjærge A. Population-based resequencing of ANGPTL4 uncovers variations that reduce triglycerides and increase HDL. *Nat Genet.* 2007;39(4):513-516.
53. Dron JS, Wang J, Low-Kam C, Khetarpal SA, Robinson JF, McIntyre AD, et al. Polygenic determinants in extremes of high-density lipoprotein cholesterol. *J Lipid Res.* 2017;58(11):2162-70.
54. Motazacker MM, Peter J, Treskes M, Shoulders CC, Kuivenhoven JA, Hovingh GK. Evidence of a polygenic origin of extreme high-density lipoprotein cholesterol levels-brief report. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013;33(7):1521-8.
55. Brinton EA. Effects of ethanol intake on lipoproteins. *Curr Atheroscler Rep.* 2012;14(2):108-14.
56. Stone NJ. Secondary causes of hyperlipidemia. *Med Clin North Am.* 1994;78(1):117-41.
57. Ruiz-Ramie JJ, Barber JL, Sarzynski MA. Effects of exercise on HDL functionality. *Curr Opin Lipidol.* 2019;30(1):16-23.

ANEXOS

ANEXO 1

Fisiología del metabolismo lipídico

En la vía exógena, los triglicéridos de la dieta se absorben al interior de la célula intestinal gracias a la mediación de ácidos biliares que forman micelas y permiten su captación mediante el receptor FAT/CD36. El colesterol de la dieta también se absorbe en el intestino a través de la proteína Niemann-Pick C1-like 1 (NPC1L1). Ambos lípidos se unen a la apoproteína B48 (también a otras apoproteínas: A1, A2, C1, C2, C3 y E) para formar los quilomicrones, que se secretan a la linfa y posteriormente pasan al torrente circulatorio. Ahí los QM experimentan una serie de cambios al interactuar a través de la apoproteína C2 con la enzima lipoproteinlipasa (LPL) presente en el endotelio de los tejidos periféricos y liberan ácidos grasos libres y monoglicéridos al músculo y tejido adiposo. Cualquier fallo en la LPL o los mecanismos que regulan su activación (apo C2 y otras moléculas) dará lugar a un defecto de acción de la LPL y, por tanto, a un aumento de los QM en plasma. Los QM van progresivamente perdiendo TG, quedando unas partículas residuales enriquecidas en ésteres de colesterol, apo B48 y apo E, conocidas como QMR. Estos serán captados por el hígado a través de la unión de apo E con un receptor hepático específico, aportando el colesterol procedente de la dieta (1).

En la vía endógena, los TG y colesterol sintetizados en el hígado se empaquetan con apoproteínas (apo B100, C1, C2, C3 y E) formando las VLDL que se transportan a los tejidos periféricos y sufren un proceso parecido al de los QM: interaccionan con la LPL en los capilares endoteliales del tejido adiposo y muscular para liberar ácidos grasos libres. A través de la interacción con LPL y también HDL, surgen las lipoproteínas de densidad intermedia (IDL) que pueden ser captadas por el hígado o continuar liberando TG e intercambiando apoproteínas con HDL para dar lugar a las LDL. Las LDL contienen fundamentalmente ésteres de colesterol (transportan $\frac{3}{4}$ del colesterol en plasma) y apo B100, principal ligando del receptor de LDL de las células del organismo. De esta forma las LDL son las encargadas del transporte del colesterol a los tejidos periféricos (corteza suprarrenal, linfocitos y células renales), y a todas las células del organismo en general. Sin embargo, una gran parte de las LDL vuelve al hígado a través del receptor de LDL (LDL-r), presente en los hepatocitos en grandes cantidades. La expresión del LDL-r se adapta a las necesidades de colesterol de la célula, de forma que, si aumenta el colesterol libre intracelular, se reduce la producción de LDL-r gracias a las proteínas de transcripción reguladas por esteroides (SREBP), SREBP-1c y SREBP-2. La célula incorpora el colesterol de las LDL mediante un proceso de internalización o endocitosis del complejo LDL + LDL-r, regulado por la proteína adaptadora del receptor LDL (ARH). Una vez dentro de la célula, la lipasa ácida lisosomal (LAL) se encarga de transformar el colesterol esterificado en colesterol libre. Así mismo, la célula es capaz de sintetizar colesterol de manera autónoma a partir de acetato, en forma de acetil coenzima A. La enzima más importante de este proceso es la hidroximetil-glutaril-coenzima A (MHG

CoA)-reductasa, por actuar como paso limitador e inhibir la producción endógena ante el aumento de colesterol libre. Tras el proceso de endocitosis, el LDL-r puede ser reciclado de nuevo a la membrana o degradarse en los lisosomas, acción favorecida por la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9). Por otro lado, el exceso de LDL no captado por el receptor, así como otras lipoproteínas como VLDL o IDL, pueden atravesar el endotelio y ser captadas por los macrófagos subendoteliales (receptor scavenger) desencadenando la formación de aterosclerosis. Existe otra lipoproteína similar a la LDL, la Lp(a), que posee características muy similares a esta con la particularidad de poseer una apoproteína (a) que se adhiere a Apo B100, y que también tiene poder aterogénico.

El único mecanismo para eliminar colesterol de los tejidos periféricos es a través de las HDL, en el conocido como transporte reverso del colesterol. Estas lipoproteínas son sintetizadas en intestino, hígado y directamente en plasma desde los QM. La apoproteína A1 es su principal componente constituyendo el 70% del contenido proteico de la molécula y resultando fundamental para su función metabólica. Las HDL nacientes o pre- β 1 poseen apo A1 y fosfolípidos (PL), tienen una estructura discoidal y su función es captar colesterol no esterificado de los tejidos periféricos mediante las proteínas ABCA1 y ABCG1. Dentro de las HDL, el colesterol no esterificado sufre un proceso de esterificación gracias a la lecitina-colesterol aciltransferasa (LCAT), de forma que la lipoproteína se va cargando de colesterol esterificado y de apoproteínas procedentes de otras lipoproteínas, principalmente VLDL y QMR. Las HDL nacientes van sufriendo multitud de modificaciones, maduran adquiriendo una estructura esférica y constituyendo las subfracciones HDL₃ y HDL₂ con diferentes roles sobre el transporte reverso de colesterol. Por otro lado, la proteína transportadora de ésteres de colesterol (CETP) juega un papel fundamental en el intercambio de colesterol esterificado (desde HDL a lipoproteínas Apo B, fundamentalmente LDL) y triglicéridos (desde lipoproteínas Apo B como VLDL a HDL). Las HDL son aclaradas directamente por el hígado gracias a los receptores scavenger o barrenderos tipo B1 (SR-B1). Finalmente, parte del exceso de colesterol que llega al hígado se elimina por la vía biliar mediante los cotransportadores ABCG5/G8. Este mismo sistema ABCG5/G8 también está presente en los enterocitos, capaces de devolver parte del colesterol absorbido al lumen intestinal (30).

La gran heterogeneidad de las distintas subfamilias de HDL explica su extenso proteoma, así como la multitud de funciones que ejercen. Estudios recientes se están centrando precisamente en la caracterización proteica de las HDL, dada su implicación en la funcionalidad de la molécula y su papel en la aterosclerosis (31). Existen multitud de factores, por ejemplo los estados proinflamatorios asociados al espectro obesidad y síndrome metabólico, que pueden derivar en HDL disfuncionales con una pérdida de función ateroprotectora. Se han identificado más de 100 apoproteínas (apo A1, Apo A2, apo A4, apo C1, apo C2, apo E) con funciones no solo relacionadas con el metabolismo

lipídico, sino también con la regulación del complemento, proteínas de fase aguda e inhibidores de proteinasas.

ANEXO 2

Causas generales de hipercolesterolemia

El término dislipemia hace referencia al conjunto de alteraciones del metabolismo lipídico. De manera genérica las dislipemias se clasifican en primarias, si no asocian causa conocida; o secundarias, cuando el metabolismo lipídico se altera por una enfermedad sistémica, fármacos u otros factores conocidos. A su vez las dislipemias primarias pueden ser esporádicas, sin causa genética ni origen secundario aparente, o genéticas (monogénicas, oligogénicas o poligénicas). Además fenotípicamente se pueden clasificar en hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia o hiperlipemia mixta, según aumente el colesterol, los triglicéridos o ambos, respectivamente.

Causas de aumento de LDL-c

El aumento de la concentración de LDL-c constituye la alteración más frecuente en los pacientes con dislipemia. Existen hipercolesterolemias primarias (hipercolesterolemia familiar, hipercolesterolemia poligénica e hiperlipemia familiar combinada) y causas secundarias que condicionan un aumento de LDL-c.

Causas primarias de aumento de LDL-c

Hipercolesterolemia familiar

La hipercolesterolemia familiar (HF) es una enfermedad autosómica dominante causada mayoritariamente por una mutación en el gen *LDLR* que conlleva un LDL-r ausente o disfuncional. El aclaramiento hepático de LDL-c disminuye y la concentración de LDL-c está anormalmente elevada (entre 250- 350 mg/dl en los heterocigotos y por encima de 600 mg/dl en los homocigotos) con concentración normal de HDL-c. Su prevalencia es de 1/250-500 para heterocigotos y 1/350.000-1.000.000 para homocigotos. La penetrancia de la enfermedad es cercana al 100%, por lo que la probabilidad de heredar el trastorno de un progenitor afecto es del 50% en el caso de HF heterocigótica. Clínicamente, estos pacientes presentan xantomas tendinosos y arco corneal con frecuencia, así como ECV prematura, siendo este último el problema clínico fundamental. El diagnóstico de HF se basa en criterios clínicos, bioquímicos y genéticos fundamentalmente, con la existencia de mutación funcional en alguno de los 4 genes involucrados (*LDLR*, *APOB*, *PSCK9* y *APOE*). La detección y tratamiento precoz con estatinas reduce la incidencia de ECV y aumenta la supervivencia, de ahí la importancia de identificar correctamente a estos pacientes y de realizar estudio genético en los familiares (32).

En cuanto a las alteraciones moleculares de esta enfermedad, en un 90% de los casos se deben a una mutación en el gen *LDLR*, para el que se han descrito más de 250 mutaciones. Precisamente la gran cantidad de variantes genéticas causales de HF condicionan la clínica heterogénea de estos pacientes. En el 10% restante se identifican mutaciones en otros genes responsables de la interacción de LDL con el receptor. La

presencia de mutación en *APOB* es responsable en un 5% de casos y se asocia con un fenotipo conocido como ApoB-100 defectuosa familiar (FDB), que es menos grave y tiene un mejor pronóstico cardiovascular. Otro 2% de casos se explican por la presencia de mutación de ganancia de función en el gen *PSCK9*, que impide el reciclaje del LDL-r, y da lugar a un fenotipo clínico similar a la HF. Por último, la mutación más recientemente descubierta es la mutación p.Leu167 del gen *APOE*, que produce una regulación a la baja del LDL-r por parte de las VLDL portadoras de la proteína apo E defectuosa, lo que da lugar a niveles más altos de LDL-c en plasma, aunque con un fenotipo más leve que el de HF por mutación de *LDLR* (33).

Por otro lado, existe una forma muy poco prevalente de hipercolesterolemia autosómica recesiva (HAR) por mutación del gen *LDLRAP1*, con únicamente 7 casos descritos en España. Clínicamente puede ser indistinguible de la HF homocigota con niveles igualmente elevados de LDL-c aunque se ha visto una menor incidencia de enfermedad cardiovascular en HAR respecto a HF homocigota (34).

Existe un 20% (12-40% dependiendo de los grupos) de pacientes en los que no se llega a identificar ninguna mutación conocida en el estudio genético, por lo que se realizan estudios del gen completo y se buscan variantes probablemente patogénicas, en base a diversos criterios y a la información recopilada en bases genéticas. Otra explicación posible para estos pacientes es que existan formas de HF poligénicas, en las que la acumulación de mutaciones de pequeño efecto sobre LDL-c lleguen a producir un aumento significativo de este y se transmitan de forma conjunta a la descendencia (35). En 2013, Talmud *et al.*, 2013, (36) demostraron que aquellos sujetos HF con mutación no identificada, al igual que en HF conocida, tenían un score poligénico significativamente mayor que sujetos no HF, lo cual respaldaría esta idea.

Hipercolesterolemia poligénica

La hipercolesterolemia poligénica es la forma más común de hipercolesterolemia primaria (elevación aislada de LDL-c) y es la consecuencia de la interacción entre múltiples anomalías poligénicas en el metabolismo de LDL que marcan una predisposición genética, y factores ambientales relacionados con la dieta y los estilos de vida. A diferencia de la HF, el colesterol total (CT) no suele superar los 350 mg/dl, no aparecen xantomas tendinosos, no tiene un mecanismo hereditario definido y la ECV aparece a una edad mayor y asociada a otros factores de riesgo cardiovascular (hipertensión, obesidad, diabetes o tabaquismo).

Hiperlipemia familiar combinada

La hiperlipemia familiar combinada (HFC) es el trastorno hereditario más frecuente del metabolismo lipídico. Se trata de una hiperlipemia mixta con elevación moderada del CT (entre 240 y 320 mg/dl) y/o TG. Además la concentración de HDL-c suele ser baja

(<40 mg/dl). La producción hepática de VLDL y apoB está aumentada y tienen una vida media en plasma mayor de lo normal. La expresión fenotípica es muy variable, tanto entre individuos como en un mismo individuo dependiendo de los estilos de vida, y es causa de ECV prematura. La prevalencia es del 1-2%, pero se estima que pueda alcanzar hasta el 20% en supervivientes de un infarto de miocardio antes de los 60 años. Se asocia con frecuencia a diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial, obesidad central, resistencia a la insulina, esteatosis hepática y síndrome metabólico. Las alteraciones moleculares de esta enfermedad no son bien conocidas. Tiene agregación familiar aunque no se transmite de forma autosómica dominante y no existe un único gen asociado al trastorno. Se han encontrado regiones cromosómicas implicadas en HFC, como la región 11q-23-24, que codifica las apo A1, C3 y A4, y que se asocia con hipertrigliceridemia (37).

Causas secundarias de aumento de LDL-c

Diversas enfermedades sistémicas como el hipotiroidismo, el síndrome nefrótico, la colestasis hepática o la anorexia nerviosa, el embarazo y algunos fármacos (ciclosporina, progestágenos o tiazidas) aumentan los niveles de LDL-c de forma secundaria.

El hipotiroidismo provoca un aumento de LDL-c de hasta 30% puesto que la hormona tiroidea favorece la expresión del LDL-r y contribuye al aclaramiento de estas partículas en plasma. El tratamiento sustitutivo con hormona tiroidea reduce los niveles de LDL-c y reduce el grosor íntima-media de la arteria carótida, por lo que en pacientes con TSH elevada se deberá tratar y descartar primero esta causa secundaria (38).

En el síndrome nefrótico, la pérdida de proteínas por la orina conlleva un aumento de la producción hepática de lipoproteínas, incluidas VLDL, IDL (aquellas que contienen Apo B), TG y CT, con aumento de la concentración de LDL-c. La dislipemia en el síndrome nefrótico se ha asociado con un aumento de complicaciones cardiovasculares. Este aumento del riesgo es reversible si se resuelve la causa que precipitó el síndrome nefrótico (39). También la enfermedad renal crónica altera el metabolismo lipídico que condiciona el desarrollo de ECV, principal causa de mortalidad en estos pacientes (38).

En la cirrosis biliar primaria y cualquier causa de colestasis obstructiva, aumenta el colesterol sérico al bloquearse su eliminación por la vía biliar. Además, el aumento de colesterol se debe principalmente a la lipoproteína anómala Lp-X, que se caracteriza por su alto contenido en FL con pequeñas cantidades de apo A1, C y E (40). En la cirrosis biliar primaria, el LDL-c se eleva en todos los estadios de la enfermedad, pero no se asocia con el desarrollo acelerado de aterosclerosis aunque se necesitan más estudios para determinar el riesgo de ECV en estos pacientes (41).

Durante el embarazo se produce un aumento fisiológico del 30-50% de colesterol en plasma, conocido como hipercolesterolemia materna fisiológica. Se produce un aumento de LDL, VLDL y también de TG. Si la concentración supera los 280-300 mg/dL de CT puede existir una predisposición al estrés oxidativo en los vasos fetales, que expone al recién nacido a una acumulación de LDL oxidada en estrías grasas y puede aumentar la susceptibilidad posnatal a la aterosclerosis por mecanismos epigenéticos. Sin embargo, estos casos son minoritarios y aparecen en madre que ya tenían una dislipemia previa. El tratamiento con estatinas está contraindicado en el embarazo (42).

En la diabetes mellitus tipo 2 existe una resistencia periférica a la insulina que se traduce en una dislipemia por aumento de VLDL, LDL y TG, y descenso de HDL. Además, la hiperglucemia mantenida produce una glicosilación que resulta en LDL pequeñas, densas y más aterogénicas. Un mecanismo similar ocurre en la obesidad, síndrome metabólico y síndrome de Cushing. La pérdida de peso ha demostrado revertir tanto la hipertrigliceridemia como la hipercolesterolemia (38).

Existen algunos fármacos en los que se ha descrito una alteración secundaria del metabolismo lipídico. Por ejemplo, los diuréticos tiazídicos (especialmente clortalidona) se han asociado con aumento de CT, LDL-c y TG. Aun así, su efecto hipotensor reduce la incidencia de ECV, incluidos ictus e infarto de miocardio. Los corticoides inducen un aumento de LDL-c, HDL-c y TG, con variaciones según la dosis y duración del tratamiento (43). Los anticonceptivos orales también modifican el perfil lipídico, sobre todo a expensas del progestágeno, que aumenta la concentración de LDL-c, sobre todo los de segunda generación, como levonorgestrel. Sin embargo, existen nuevos anticonceptivos orales que producen una alteración mínima sobre el metabolismo lipídico sin repercusión sobre el riesgo cardiovascular en mujeres sanas. Si existe una dislipemia de base u otros factores de riesgo, se debe recomendar otro método de anticoncepción no hormonal. Por otro lado, aunque la terapia hormonal sustitutiva (THS) puede mejorar el perfil lipídico, no está indicada en la actualidad como tratamiento de la dislipemia en la mujer postmenopáusica (44). Dentro de los inmunosupresores, la calcineurina puede producir un aumento de LDL-c, a diferencia del tacrolimus sería de elección en pacientes con dislipemia (38). En cuanto a los fármacos retrovirales para la infección por VIH, los inhibidores de la proteasa producen un aumento del CT y del riesgo cardiovascular, por lo que se han sustituido por inhibidores de la integrasa, fármacos con mejor perfil lipídico (45). La isotretinoína en el tratamiento del acné severo también produce una elevación sobre todo de TG, pero también de LDL-c, con descenso del HDL-c (38).

Causas de aumento de HDL-c

Dentro de las posibles causas de aumento de HDL, encontramos nuevamente dislipemias primarias, principalmente la hiperalfalipoproteinemia familiar, y causas secundarias.

Causas primarias de aumento de HDL-c

Una concentración elevada de apo A1 y apo A2 determina el aumento de HDL-c conocido como hiperalfalipoproteinemia (HALP). La HALP se clasifica según los niveles de HDL-c en moderada (80-100 mg/dL) o severa (> 100 mg/dL). Se trata de una condición heterogénea, de causa poligénica en la mayoría de pacientes. Su estudio tiene especial interés, ya que a pesar de haberse demostrado ampliamente la relación inversa entre la concentración de HDL-c y el riesgo cardiovascular en la población (5), no está claro cuál es el efecto que tiene el aumento de HDL-c sobre la ECV, pudiendo incluso aumentar el riesgo cardiovascular en estos pacientes. Los pacientes suelen estar asintomáticos. El diagnóstico se realiza al detectar un aumento aislado de HDL-c en la analítica de sangre y no se requiere ningún tratamiento específico. A continuación, se profundizará en los defectos monogénicos conocidos hasta el momento, que aun siendo infrecuentes, pueden ser responsables del aumento aislado de HDL-c en estos pacientes (25).

Mutación de APOA1 (variante Val19Leu)

Se han descrito multitud de mutaciones en el gen *APOA1* que codifica para la apoproteína A1, principal componente de las partículas de HDL. La mayoría de estas mutaciones causan defecto de la proteína, y por tanto, disminución de HDL-c (46). Sin embargo, la variante Val19Leu de *APOA1* eleva los niveles de HDL-c y se asocia con un menor riesgo de enfermedad coronaria, una edad más tardía de diagnóstico y mayor esperanza de vida. La apo A1 resultante tiene mayor apetencia por los lípidos, mayor capacidad de eflujo de colesterol mediado por la SR-BI y mayor proporción de FL en la molécula de HDL (47).

Deficiencia de proteína transportadora de ésteres de colesterol (CETP)

Por su capacidad de transferir ésteres de colesterol de las HDL a las VLDL, IDL y LDL a cambio de TG, variantes de CETP con defecto de función condicionan un aumento de HDL-c y del tamaño de las HDL. Se produce una reducción moderada de LDL-c y un aumento del contenido de TG en las partículas LDL, con mayor poder aterogénico y menor afinidad por el LDL-r (26). La prevalencia de deficiencia de CETP es del 31-60% entre los sujetos con HDL-c aumentado en la población japonesa, donde esta alteración es particularmente frecuente. En cuanto al riesgo de ECV, Millwood *et al.*, 2018, (48) estudiaron cinco variantes genéticas del gen CETP en una cohorte de 151.217 adultos chino, estableciendo un score genético de CETP. Un mayor resultado en este score se asoció con un aumento marcado de HDL-c, pero con aumento moderado de LDL-c, sin encontrar asociación con un menor riesgo cardiovascular. Otro estudio de Curb *et al.*, 2004, (49) concluyó que los pacientes con variante de CETP presentaron tasas más bajas de cardiopatía isquémica, aunque sin significación estadística. En definitiva, no existe evidencia consistente que respalde el efecto de las diferentes variantes de CETP sobre el riesgo de ECV.

Deficiencia de lipasa hepática

El déficit de lipasa hepática (LH), codificada en el gen *LIPC*, es una enfermedad rara, donde concurren concentraciones elevadas de HDL-c, junto con el aumento de marcado de TG, y más moderado de LDL-c e IDL-c. Los pacientes con déficit homocigoto de LH presentan ECV prematura probablemente debido al aumento de los niveles de lipoproteínas que contienen apo B. La concentración total de apoA1 se mantiene normal, aunque cambia su contenido en las diferentes subfamilias de HDL (50).

Deficiencia de lipasa endotelial

El déficit de lipasa endotelial (LE), codificada en el gen *LIPG*, condiciona un aumento muy marcado de HDL-c, dado que la LE actúa específicamente sobre las HDL. Un estudio de Singaraja *et al.*, 2010, (2) demostró una elevación de 43% en la concentración de HDL-c de los pacientes con déficit de función completa de LE, sin diferencias en cuanto a LDL-c, TG o índice de masa corporal. Además las HDL de estos pacientes tienen una mayor capacidad de eflujo de colesterol. Sin embargo, aunque se observó una menor tendencia a padecer ECV, los resultados no llegaron a ser significativos. Una posible explicación es que se estudiaron las variantes de LE más prevalentes, que son precisamente las que producen un déficit parcial y un aumento menor de HDL-c, con un efecto por tanto menor sobre la ECV. En cualquier caso, el papel del déficit de LE sobre el riesgo cardiovascular está todavía por aclarar.

Deficiencia en el receptor scavenger SR-BI

Una mutación en el receptor SR-BI, codificado por el gen *SCARB1* y agente fundamental en el transporte reverso de colesterol, produce un aumento de HDL-c, marcado en heterocigosis y extremo en los casos de homocigosis con concentraciones por encima de los 150 mg/dL. Dentro de las mutaciones conocidas, algunas como la variante (p.P376L) asocian un aumento de enfermedad coronaria, mientras que en otras muchas no se ha demostrado esta asociación (p.P297S, p.G319V, p.V111M y p.V32M) (51).

Otras variantes

Otros genes para los que se han descrito mutaciones que aumentan la concentración de HDL-c son: *PLTP*, codifica para una proteína de transferencia de fosfolípidos y algunas de sus mutaciones producen aumento de HDL-c (otras descenso); *APOA2*, codifica para apo A2, segunda apoproteína más abundante en las HDL, y su mutación de cambio de sentido p. A98P descrita en población de Irán aumenta HDL-c (46); *APOC3*, codifica para apoC3, una proteína inhibidora de lipoproteína lipasa (LPL), y su déficit produce un aumento de HDL-c y TG (27); *ANGPTL4*, codifica para la proteína ANGPTL4 que inhibe la actividad de LPL y la variante E40K descrita en un 3% de los europeos americanos se asoció un aumento de HDL-c y descenso de TG (52); y por último, *GALNT2*, codifica para la N-acetilgalactosaminiltransferasa 2 que glicosila las HDL, y su mutación se identificó en sujetos con HDL-c por encima del percentil 90 (46).

En resumen, mutaciones en *APOA1*, *CETP*, *LIPC*, *LIPG*, *SRB1*, y minoritariamente en *PLTP*, *APOA2*, *APOC3*, *ANGPTL4* y *GALNT2* pueden dar lugar a un aumento del HDL-c, aunque en la mayoría de casos este aumento tiene un origen poligénico, incluso en los casos de HDL-c con valores extremos. Estudios que analizaron la presencia de mutaciones genéticas en sujetos con HDL-c elevado a través de scores poligénicos, demostraron que aquellos sujetos con niveles extremos de HDL-c tienen un score mayor que los sujetos con HDL-c normal (53,54).

Causas secundarias de aumento de HDL-c

En cuanto a las causas de aumento secundario del HDL-c, se debe considerar en primer lugar la ingesta crónica de alcohol, que se asocia con el aumento de HDL-c y TG. Otros parámetros como el volumen corpuscular medio de los hematíes o la transferrina deficiente en carbohidratos pueden ayudar a descartar esta causa secundaria. Se está investigando si esta elevación podría explicar el beneficio demostrado por algunos estudios en el consumo moderado de alcohol sobre la ECV, aunque con controversia (55).

En los pacientes con cirrosis biliar primaria se puede ver un aumento de HDL-c en estadios tempranos de la enfermedad. Sin embargo, a diferencia del LDL-c, el HDL-c tiende a disminuir en fases avanzadas en las que existe fracaso hepático (41).

La anorexia nerviosa es causa de hipercolesterolemia a expensas del aumento tanto de HDL-c como de LDL-c, con descenso de TG debido a la baja ingesta calórica. Se cree que este aumento del colesterol se debe a una disminución del recambio de colesterol y de ácidos biliares secundario a la reducción de la ingesta calórica (56).

Algunos fármacos aumentan el HDL-c de forma secundaria. Es el caso de antiepilépticos como el fenobarbital, ácido valproico, carbamazepina o la gabapentina, que inducen un aumento de las cifras de HDL-c junto con otras alteraciones del metabolismo lipídico. Los fármacos alfa-bloqueantes aumentan el HDL-c sin asociar cambios en el LDL-c, a diferencia de los beta-bloqueantes que tienden a disminuir HDL-c. Los estrógenos aumentan los niveles de HDL-c y reducen los de LDL-c, y aumentan también los TG. El beneficio de la THS con estrógenos sobre el riesgo CV y el metabolismo lipídico es controvertido, como se ha mencionado en el apartado de *Introducción; Causas secundarias de aumento de LDL-c*. El tratamiento con tamoxifeno también ha demostrado aumentar los niveles de HDL-c, probablemente por su efecto agonista sobre los receptores estrogénicos a nivel hepático (56). Los corticoides asocian un aumento de los niveles de HDL-c en el tratamiento a corto plazo, sin embargo a dosis inmunosupresoras y de forma prolongada producen una elevación del CT, LDL-c y TG, y un descenso de HDL-c (38).

Los estrógenos, corticoides y la ingesta crónica de alcohol son tres causas secundarias que elevan los niveles de HDL-c y TG de manera simultánea, a diferencia de la situación habitual, en la que el aumento de TG se asocia con bajos niveles de HDL-c.

En cuanto a otros factores que aumentan el HDL-c, está demostrado que el ejercicio aeróbico aumenta los niveles de HDL-c de manera dosis-dependiente, siendo el factor más determinante de este aumento el volumen de ejercicio, más que la intensidad. Sin embargo, es poco probable que un exceso de ejercicio sea el causante de concentraciones extremadamente altas de HDL-c (57). Por otro lado, una dieta rica en grasas saturadas produce un aumento del CT, tanto HDL-c como LDL-c.

ANEXO 3

Dictamen favorable del CEICA



Informe Dictamen Favorable Trabajos académicos

C.I. PI22/028

9 de febrero de 2022

Dña. María González Hinjos, Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

CERTIFICA

1º. Que el CEIC Aragón (CEICA) en su reunión del día 09/02/2022, Acta Nº 03/2022 ha evaluado la propuesta del Trabajo:

Título: Caracterización de las hipercolesterolemias autosómicas dominantes (HAD) no dependientes de los genes del receptor LDL o APOB. Implicación del colesterol HDL.

Realizado por: Carmen Labarta Bello

Tutores: Fernando Civeira Murillo, Martín Laclaustra Gimeno y Ana Cenarro Lagunas

Versión protocolo: Junio 2022 V1

2º. Considera que

- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y los principios éticos aplicables.
- El Tutor/Director garantiza la confidencialidad de la información, la obtención de los consentimientos informados y el adecuado tratamiento de los datos de aquéllos pacientes a los que no se pueda contactar, en cumplimiento de la legislación vigente y la correcta utilización de los recursos materiales necesarios para su realización.

3º. Por lo que este CEIC emite **DICTAMEN FAVORABLE a la realización del proyecto siempre que a la alumna se le faciliten los datos pseudonimizados.**

Lo que firmo en Zaragoza

**GONZALEZ
HINJOS MARIA**
DNI 03857456B

Firmado digitalmente por
GONZALEZ HINJOS MARIA
DNI 03857456B
Fecha: 2022.02.11 14:34:29
+01'00'

María González Hinjos
Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)