



## 1586 - HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR HETEROCIGOTA: CONTROL VASCULAR ACTUAL Y ÁREAS DE MEJORA

*Nerea Larrinaga-Esteban, Juan Besteiro Suárez, Dolores Vela Serrano, Mar Tura Rodoreda, Clara Edo Fernández, Jaume Mestre-Torres, Maria Urquiza Padilla y Nuria Rial Lorenzo*

*Medicina Interna, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España.*

### Resumen

**Objetivos:** Describir características, tratamiento y grado de control vascular de una cohorte con hipercolesterolemia familiar heterocigota (HFHe) de la Unidad de Lípidos de un hospital de tercer nivel. Identificar áreas de mejora para incrementar el control de LDL.

**Métodos:** Estudio observacional de una cohorte de pacientes con diagnóstico genético de HFHe, valorada entre 2013 y 2023 y en seguimiento en Unidad de Lípidos. Las variables se describieron como número (proporción) o mediana (cuartil 1-3). El análisis comparativo según el momento de obtención del objetivo de LDL se realizó mediante el Wilcoxon ranksum test, Ji cuadrado o Kruskal-Wallis, según fuera apropiado. Se utilizó Stata/BE 17, considerando significativa  $p < 0,05$ .

**Resultados:** Se incluyeron 76 pacientes con una mediana de edad de 51,6 años, cuyas principales características se presentan en la tabla 1. El 91,9% de las mutaciones afectaban al gen del LDL-receptor, con LDL máximo de 305 mg/dl de mediana. Destaca la escasez de xantomas ( $< 10\%$ ,  $15\%$  si añadimos detección ecográfica) y arco corneal ( $< 20\%$ ), con una mediana de DLCN (Dutch Lipid Clinic Network) de 14 puntos. 16 pacientes (21%) presentaban enfermedad vascular establecida y 27 (35,5%, de únicamente 51 estudiados) ateromatosis subclínica. En el tratamiento, presentado en la tabla 2, destacó el uso de estatinas en el 90,8% (82,6% de alta potencia, 22,3% con algún grado de intolerancia), ezetimiba en el 75% e iPCSK9 en el 31,6%. Se estratificaron como alto y muy alto riesgo vascular 47 (62%) y 29 (38%) pacientes respectivamente, y se alcanzó un adecuado control en 13 (17,1%) pacientes en 2024 y 9 pacientes más (11,8%) en 2025, haciendo un total de 22 pacientes (28,9%) en objetivos actualmente. Como principales motivos de falta de control destacaron la falta de adherencia (31,6%), la inercia terapéutica (19,3%) y pacientes fuera de objetivos pese a tratamiento máximo tolerado (14,0%). El análisis comparativo entre el grupo no controlado y los grupos que adquirieron control en 2024 (y 2025) destacó un menor uso de ezetimiba (74,1 vs. 100%,  $p 0,02$ ) e iPCSK9 (22,2 vs. 76,9%;  $p < 0,001$ ), así como una menor reducción de LDL (63,6 vs. 86,6%;  $p < 0,001$ ) y de medianas de LDL postratamiento (101 mg/dl vs. 45 mg/dl,  $p < 0,001$ ). En cuanto al perfil de pacientes, el grupo no controlado estaba formado por pacientes más jóvenes (47,5 años vs. 61 años,  $p < 0,005$ ), en quienes se habían realizado menos pruebas de detección de ateromatosis subclínica (64,8 vs. 84,6%,  $p 0,04$ ) y que presentaban una menor adherencia (64,8% respecto a 92,3% y 100%,  $p 0,03$ ), siendo el principal motivo de la misma la falta de concienciación (43,4%) seguido de la intolerancia al tratamiento (26,0%) y el deseo gestacional (17,4%).

Tabla 1. Características de la cohorte

| Variable                 | Cohorte global (n = 76) | No controlados (n = 54) | Controlados en 2024 (n = 13) | Controlados en 2025 (n = 9) | Signif. estad. |
|--------------------------|-------------------------|-------------------------|------------------------------|-----------------------------|----------------|
| Sexo (mujer)             | 43 (56,6%)              | 28 (51,8%)              | 7 (53,8%)                    | 8 (88,8%)                   | 0,13           |
| Edad (años)              | 51,56 (42,7-61,6)       | 47,5 (38,4-59,4)        | 60,9 (52,4-65,5)             | 61,4 (52,6-63,7)            | 0,005          |
| Gen mutado: ApoB/LDL-R   | 6 (8,1%)/70 (91,9%)     | 4 (7,4%)/50 (92,6%)     | 0 (0%)/13 (100%)             | 2 (22,2%)/7 (77,7%)         | 0,20           |
| cLDL máximo (mg/dl)      | 305 (276,5-386)         | 298 (278 -345)          | 346 (285-415)                | 306 (274,9-352,3)           | 0,23           |
| CT máximo (mg/dl)        | 328 (262-386)           | 328 (258-387)           | 334 (278-368)                | 323 (278-358)               | 0,93           |
| cHDL máximo (mg/dl)      | 59 (47-72)              | 56,2 (46-70,2)          | 56,5 (49,5-69)               | 65 (60-72)                  | 0,17           |
| TG máximos (mg/dl)       | 97,5 (73,5-140,5)       | 90 (66-136)             | 128 (91-172)                 | 97 (77-122)                 | 0,14           |
| Lipoproteína (a) (mg/dl) | 27,6 (12,2-75,6)        | 26,6 (9,25-75)          | 54,3 (16,5-78,1)             | 19,92 (11,93-54,65)         | 0,03           |

Otros factores de riesgo vascular (presencia)

|                       |            |            |           |           |      |
|-----------------------|------------|------------|-----------|-----------|------|
| Tabaquismo activo     | 21 (27,6%) | 17 (31,5%) | 3 (23,1%) | 2 (22,2%) | 0,55 |
| Exfumadores (>2 años) | 17 (22,4%) | 12 (22,2%) | 2 (15,4%) | 4 (44,4%) |      |
| Consumo de alcohol    | 23 (30,2%) | 15 (27,7%) | 5 (38,5%) | 2 (22,2%) | 0,19 |
| Hipertensión arterial | 17 (22,4%) | 8 (14,8%)  | 6 (46,1%) | 3 (33,3%) | 0,02 |
| Diabetes mellitus     | 4 (5,3%)   | 2 (3,7%)   | 2 (15,3%) | 0 (0%)    | 0,20 |

|                     |                  |                |                   |                  |      |
|---------------------|------------------|----------------|-------------------|------------------|------|
| FG 60 ml/min        | 4 (5,3%)         | 4 (7,4%)       | 0 (0%)            | 0 (0%)           | 0,77 |
| Esteatosis hepática | 11 (14,5%)       | 7 (12,96%)     | 2 (15,3%)         | 2 (22,2%)        | 0,76 |
| SAHS                | 5 (6,6%)         | 3 (5,5%)       | 1 (7,7%)          | 1 (11,1%)        |      |
| IMC (valor)         | 27,6 (23,7-30,3) | 26,8 (23,1-29) | 29,9 (24,7-30,35) | 30,1 (24,6-39,3) | 0,19 |

#### Hallazgos (presencia)

|   |   |   |  |  |      |
|---|---|---|--|--|------|
| Xantomatosis clínica  | 6 (9,7%)                                      | 2 (3,7%)                                      | 2 (15,3%)                                    | 2 (22,2%)                                    | 0,06 |
| Xantomatosis subclínica (solo por ecografía)                              | 4 (5,3%)                                      | 1 (1,8%)                                      | 1 (7,7%)                                     | 2 (22,2%)                                    | 0,04 |
| Arco corneal  | 12 (19,4%)                                    | 9 (16,6%)                                     | 1 (7,7%)                                     | 2 (22,2%)                                    | 0,78 |
| DLCN (puntuación)   | 14 (12-16)                                    | 14 (12-16)                                    | 14 (12-16)                                   | 15 (9-17)                                    | 0,91 |
| Realizadas PPCC de ateromatosis subclínica (ecografía TSA o TC coronario) | 51 (67,1%)                                    | 35 (64,8%)                                    | 11 (84,6%)                                   | 5 (55,5%)                                    | 0,04 |
| PPCC positivas (hallazgo de ateromatosis subclínica)                      | 27 (52,9% de las realizadas, 35,5% del total) | 15 (42,8% de las realizadas, 27,7% del total) | 9 (81,8% de las realizadas, 69,2% del total) | 3 (37,5% de las realizadas, 33,3% del total) |      |

#### Eventos cardiovasculares (presencia)

|                            |           |          |           |           |      |
|----------------------------|-----------|----------|-----------|-----------|------|
| Cardiopatía isquémica      | 9 (11,8%) | 5 (9,2%) | 3 (23,1%) | 1 (11,1%) | 0,32 |
| Enfermedad cerebrovascular | 3 (3,9%)  | 2 (3,7%) | 0 (0%)    | 0 (0%)    | 1,00 |
| Vasculopatía periférica    | 4 (5,3%)  | 2 (3,7%) | 2 (15,3%) | 0 (0%)    | 0,20 |

#### Riesgo vascular:

|          |            |            |           |           |      |
|----------|------------|------------|-----------|-----------|------|
| Alto     | 47 (61,8%) | 38 (70,3%) | 5 (38,4%) | 4 (44,4%) | 0,10 |
| Muy alto | 29 (38,2%) | 16 (29,6%) | 8 (61,5%) | 5 (55,5%) |      |

No controlados: grupo de pacientes fuera de objetivos de LDL para su riesgo vascular; Controlados: grupo de pacientes dentro de objetivos de LDL para su riesgo vascular; ApoB: apolipoproteína B; LDL-R: receptor del LDL; LDL: *Low Density Lipoproteins*; HDL: *High Density Lipoproteins*; TG: triglicéridos; FG: filtrado glomerular; SAHS: síndrome de apnea-hipopnea del sueño; IMC: índice de masa corporal; DLCN: escala Dutch Lipid Clinic Network; PPCC: pruebas complementarias; TSA: troncos supraaórticos; Signif. estad.: significación estadística.

Tabla 2.  
Tratamiento y resultados

| Variable (presencia)      | Cohorte global (n = 76) | No controlados (n = 54) | Controlados en 2024 (n = 13) | Controlados en 2025 (n = 9) | Signif. estad. |
|---------------------------|-------------------------|-------------------------|------------------------------|-----------------------------|----------------|
| Estatinas                 | 69 (90,8%)              | 47 (87,0%)              | 12 (92,3%)                   | 9 (100%)                    | 0,94           |
| Estatina de alta potencia | 57 (82,6%)              | 38 (70,4%)              | 10 (76,9%)                   | 8 (88,8%)                   |                |
| Intolerancia a estatinas  | 17 (22,3%)              | 13 (24,1%)              | 2 (15,3%)                    | 1 (11,1%)                   | 0,64           |

|   |                   |                  |                  |                  |        |
|---|-------------------|------------------|------------------|------------------|--------|
| Ezetimiba   | 57 (75%)          | 40 (74,1%)       | 13 (100%)        | 8 (88,8%)        | 0,02   |
| Ácido bempedoico  | 4 (5,3%)          | 2 (3,7%)         | 1 (7,7%)         | 1 (11,1%)        | 0,35   |
| iPCSK9  | 24 (31,6%)        | 12 (22,2%)       | 10 (76,9%)       | 4 (44,4%)        | 0,001  |
| Inclisirán  | 7 (9,2%)          | 3 (5,5%)         | 2 (15,4%)        | 2 (22,2%)        | 0,13   |
| Buena adherencia  | 56 (73,6%)        | 35 (64,8%)       | 12 (92,3%)       | 9 (100%)         | 0,03   |
| LDL actual (mg/dl)  | 99,5 (67,5-125,5) | 101 (81-138)     | 45 (33,5-57)     | 48 (44-58)       | 0,0001 |
| Reducción de LDL (%)  | 66,7 (55,1-79,8)  | 63,6 (73,2-49,8) | 86,6 (93,2-84,6) | 60,2 (71,2-54,2) | 0,0001 |
| iPCSK9:<br>inhibidores de la<br>proteína<br>convertasa<br>subtilisina/kexina<br>tipo 9. |                   |                  |                  |                  |        |

**Conclusiones:** Concordantemente con la bibliografía, la mayoría de los pacientes con HFHe estudiados están fuera de objetivos de tratamiento. Los resultados indican que podrían beneficiarse de un tratamiento más intensivo asociando ezetimiba e inhibidores de PCSK9, así como de la mejora de la adherencia terapéutica incidiendo sobre la concienciación, especialmente en pacientes jóvenes.