

Prevalencia de marcadores monogénicos y poligénicos en la hipercolesterolemia y su asociación con la gravedad de la enfermedad cardiovascular

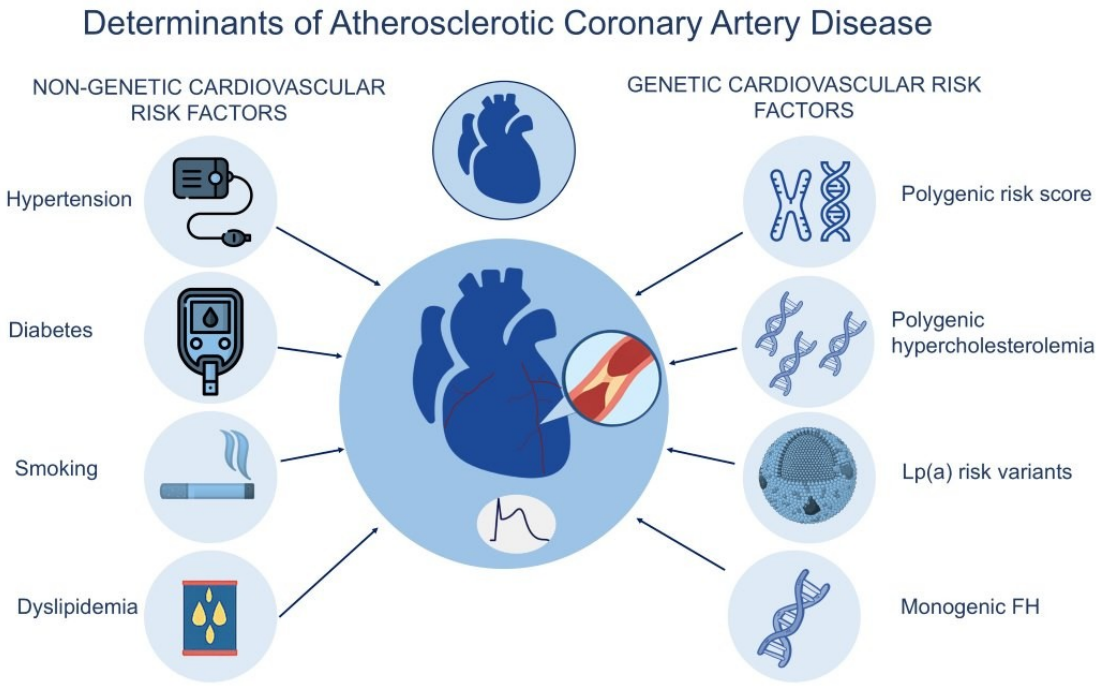
Pablo Toledo Frías(1), Aurora María Martínez Ballesta(2), Ángel Prades Sánchez(1), Carmen Rus Mansilla(1), Jesús Gabriel Sánchez Ramos(1) y Eduardo Moreno Escobar(1) de (1)Hospital Universitario Clínico San Cecilio, Granada - España y (2)Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada - España

Introducción: Reconocer los marcadores genéticos de riesgo cardiovascular en la práctica clínica.

Métodos: Analizamos 403 pruebas genéticas consecutivas solicitadas por sospecha de hipercolesterolemia familiar (HF). El panel comprendía la secuenciación de los principales genes de HF, una puntuación poligénica de hipercolesterolemia, una puntuación de riesgo poligénico (PRS) a nivel genómico y la genotipificación de variantes de LPA (rs10455872/rs3798220) asociadas con niveles elevados de lipoproteína(a), todas ellas conocidas por estar asociadas con la enfermedad coronaria.

Resultados: Los hallazgos genéticos fueron frecuentes: el 75 % de los pacientes presentaba al menos uno. El más frecuente fue un PRS elevado (quintil superior, 45 %), seguido de la hipercolesterolemia poligénica (decil superior, 30 %) y las variantes de riesgo del LPA (29,1 %). Las variantes patogénicas monogénicas de la hipercolesterolemia familiar (HF) fueron menos frecuentes (5,5 %). Los portadores mostraron niveles más altos de LDL (lipoproteína de baja densidad), entre 170 y 390 mg/dL, un índice de masa corporal más bajo y triglicéridos más bajos, características que pueden ayudar a distinguir la HF monogénica de la dislipidemia mixta poligénica.
Cualquier hallazgo genético fue más frecuente en pacientes con enfermedad cardiovascular (ECV) que en aquellos sin ella (80,3 % frente a 71,4 %; OR 1,64; IC del 95 %: 1,03-2,60). La mayor diferencia entre grupos se observó para rs10455872/rs3798220 (36% frente a 23%; OR 1,85, IC del 95% 1,14–3,00). Un PRS alto fue más frecuente en la enfermedad coronaria multivaso que en la monovaso (54,0% frente a 36,9%; OR 2,01, IC del 95% 1,09–3,70). La asociación más fuerte con la ECV se observó cuando los tres factores coexistieron (rs10455872/rs3798220, hipercolesterolemia poligénica en el decil superior y PRS en el quintil superior): OR 3,80 (IC del 95% 1,36–10,7), consistente con un efecto aditivo.

Conclusiones: Contrariamente a la idea de que los pacientes con HF siempre tienen niveles extremadamente elevados de LDL, observamos valores tan bajos como 170 mg/dL entre los portadores de mutaciones de HF. Además las pruebas genéticas van más allá del cribado de la hipercolesterolemia familiar monogénica permitiendo ayudar a identificar a pacientes con mayor riesgo. Esta información podría ayudar en un futuro a tomar decisiones clínicas de uso de terapias antiagregantes e hipolipemiantes más intensivas.



Variables clínicas y genéticas y su asociación con las enfermedades cardiovasculares.

Variables	Total n (% del total) o mediana [RIC]	ECV Si n(%) or mediana [RIC]	ECV No n(%) o mediana [RIC]	OR (95% CI)	P valor
Sexo masculino	237 (59%)	144 (79%)	93 (42.3%)	5.04 (3.2–7.8)	0.0001
Hipertensión	106 (31%)	77 (42.5%)	29 (18%)	3.5 (2.1–5.7)	0.0001
Historia de tabaquismo	200 (58%)	136 (74%)	64 (40%)	4.3 (2.7–6.8)	0.0001
Historia familiar de ECV precoz o no precoz	199 (58%)	130 (71%)	69 (43.7%)	3.16 (2.02–4.9)	0.0001
Puntuación DLCN	3 [3–5]	3 [3–5]	3 [3–4]	1.14 (1.01–1.28)	0.029
LDL (mg/dL)	207 ± 46	197 ± 38	224 ± 53	0.99 (0.98–0.99)	0.002
Triglicéridos (mg/dL)	173 [117–287]	186 [131–307]	147 [100–286]	1.00 (0.99–1.00)	0.5
HDL-c (mg/dL)	57 [11.5–111]	49 [41–57]	64 [56–79]	0.93 (0.92–0.95)	0.0001
Lipoproteina (a) (mg/dL)	40 [11–107]	55 [17–130]	26 [7–71]	1.007 (1.00–1.02)	0.003
Índice de masa muscular (kg/m²)	27.8 [21–31]	28.4 [26–31.6]	26.3 [23–29.5]	1.14 (1.07–1.2)	0.0001
Score de hipercolesterolemia poligénica	0.99 [0.88–1.11]	0.99 [0.88–1.13]	0.99 [0.87–1.10]	1.22 (0.4–3.5)	0.7
Score de riesgo genético	1.22 [0.87–1.74]	1.24 [0.89–1.75]	1.20 [0.74–1.71]	1.00 (0.7–1.3)	0.99
Genotipo asociado a hiperlipoproteinemia (a)	95 (29%)	56 (36%)	39 (23%)	1.85 (1.14–3)	0.012*
rs3798220 polimorfismo	30 (9%)	17 (11%)	13 (7.7%)	1.5 (0.7–3.1)	0.33
rs10455872 polimorfismo	72 (22%)	42 (27%)	30 (18%)	1.7 (1–2.9)	0.05
Presencia de cualquier hallazgo genético	304 (75.4%)	147 (80.3%)	157 (71.4%)	1.64 (1.03–2.6)	0.037*
Presencia de genotipo asociado a elevación de lipoproteína (a) e hipercolesterolemia poligénica con puntuación en decil superior	33 (10.1%)	23 (14.8%)	10 (5.8%)	2.8 (1.29-6.10)	0.007*

ECV = enfermedad cardiovascular; DLCN = Red Holandesa de Clínicas de Lípidos; OR = razón de probabilidades; IC = intervalo de confianza; RIC = rango intercuartil; LDL = colesterol de lipoproteínas de baja densidad; HDL-c = colesterol de lipoproteínas de alta densidad. Los valores se expresan como número (porcentaje). Los porcentajes se calculan dentro de las columnas (según el resultado, ECV presente o ausente) para mostrar la distribución del perfil de riesgo genético entre pacientes con y sin enfermedad cardiovascular. Los resultados estadísticamente significativos ($p < 0,05$) se indican con un asterisco (*).