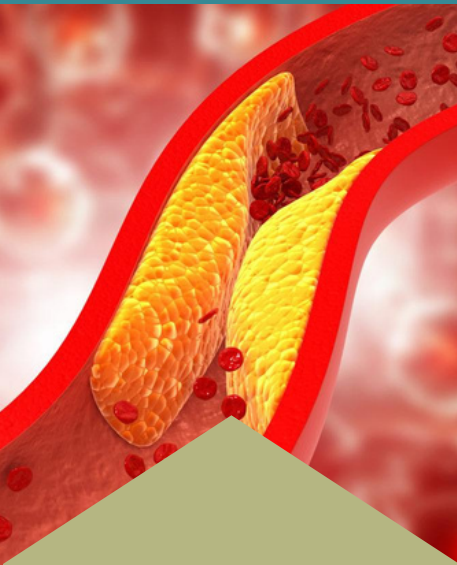


REGISTRO MEXICANO DE HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR

BOLETÍN INFORMATIVO



EN ESTE NÚMERO

ENTREVISTA CON EL DR. RODRIGO ALONSO

PÁGINA 2

WEBINAR: ACTUALIZACIONES DE LA EAS FHSG- EL REGISTRO GLOBAL

PÁGINA 5

PUBLICACIONES RECIENTES

PÁGINA 7

En este número tenemos el gusto de presentar una entrevista con el Dr. Rodrigo Alonso, médico internista y nutriólogo clínico reconocido a nivel internacional. El Dr. Alonso ha trabajado estrechamente con pacientes que viven con hipercolesterolemia familiar en el contexto de Chile, y su experiencia en este campo es invaluable. A continuación nos comparte sobre su experiencia en el tratamiento de la FH.

El pasado mes de mayo se llevó a cabo el Congreso Europeo de Aterosclerosis realizado en Mannheim, Alemania. En el Webinar presentado en esta ocasión conoceremos, de la mano de cuatro expertos internacionales, los resultados más recientes del Registro Global de Hipercolesterolemia Familiar, en el que participan 70 países.

Finalmente, presentamos un resumen del artículo "Hipermetilación de la región promotora del gen LDL-R en pacientes con Hipercolesterolemia Familiar". Se conoce la influencia de factores genéticos poligénicos y mecanismos epigenéticos como la metilación de la isla CpG LDLR-isla2. Ésta mostró una posible asociación con el fenotipo de FH, lo que abre nuevas perspectivas sobre el papel de los factores epigenéticos en esta enfermedad.

¡Acompáñenos mientras exploramos los desafíos, avances y perspectivas futuras en esta área de investigación!

ÚLTIMAS ACTUALIZACIONES EN EL TRATAMIENTO DE LA HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR Y AVANCES EN CHILE.

ENTREVISTA CON EL DR. RODRIGO ALONSO KARLEZI

Te invitamos a leer un par de las preguntas de una fascinante entrevista sobre hipercolesterolemia familiar y su abordaje desde Chile.

El Dr. Rodrigo Alonso es médico internista y nutriólogo clínico de adultos. Hizo el doctorado en Medicina y el Magister en Nutrición clínica por la Universidad Autónoma de Madrid. Hasta el año 2014 trabajó en la Unidad de Lípidos, Servicio de medicina interna en la Fundación Jiménez Díaz de Madrid. Co-fundador de la Fundación Española de Hipercolesterolemia Familiar y miembro de su comité científico.

Actualmente, es CoDirector del Centro Avanzado de Medicina Metabólica y Nutrición, certificado como centro de excelencia por la *European Association for the Study of Obesity*, donde ejerce su actividad asistencial.

Es Presidente de la Corporación Grupo Chileno de Trabajo en Aterosclerosis, Chair de la Federación de las Américas de la *International Atherosclerosis Society*, Presidente de la Asociación Red Iberoamericana de Hipercolesterolemia familiar, Líder Nacional del estudio FHSC de la *European Atherosclerosis Society*, *Governor* para Chile de la *International Society of Cardiovascular pharmacotherapy*.



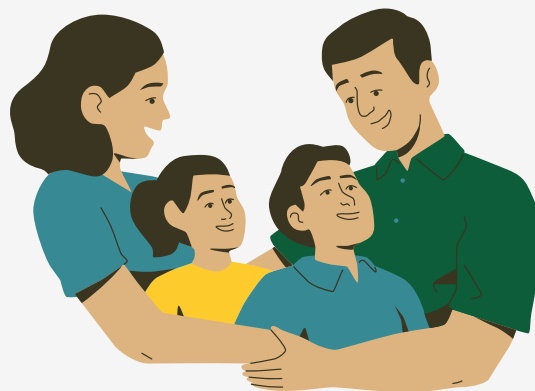
El Dr. Alonso es reconocido internacionalmente por su experiencia en el campo del metabolismo lipídico, la genética, el tratamiento y la nutrición. Ha sido autor y coautor de más de 100 publicaciones científicas en revistas indexadas.

Su trabajo se ha destacado tanto a nivel nacional como internacional, y ha contribuido significativamente a la investigación y el tratamiento en estas áreas.



CORPORACIÓN
GRUPO CHILENO DE TRABAJO EN
ATEROESCLEROSIS

Descubre cómo el sistema de salud chileno ha logrado avances significativos en este campo. Chile se destaca por su enfoque innovador y sus resultados prometedores en el manejo de esta condición hereditaria. Hay mucho que aprender de su experiencia para implementarlo en la población mexicana. Reconozcamos las lecciones valiosas que se pueden aplicar en nuestra propia realidad.



¡No te pierdas la entrevista completa en nuestro nuevo episodio de podcast sobre hipercolesterolemia familiar!



ESCUCHA LA ENTREVISTA COMPLETA CON EL DR. RODRIGO EN SPOTIFY: REGISTRO FH

¿Nos puede platicar su experiencia trabajando con pacientes que viven con hipercolesterolemia familiar en el contexto de Chile?

"En Chile yo llevo trabajando 7 años, ha sido un reto implementar el registro de hipercolesterolemia familiar, la cascada genética con criterios clínicos y el acceso a fármacos y tratamientos.

En Chile se asume una prevalencia de 1:200 habitantes que viven con FH, aproximadamente 60mil pacientes viviendo con FH. Nos hacen falta estudios de prevalencia para poder tener la cifra exacta. La mayoría de estos pacientes no han sido diagnosticados y esto es muy importante porque es lo que nos permite brindar un abordaje e iniciar un tratamiento temprano.

La pandemia a su vez representó su propio reto y frenó muchos esfuerzos en el norte, pero ya se ha avanzado un programa de registro de pacientes mientras que el sur de Chile se enfoca en la genética. Lo más importante para nosotros es realizar el diagnóstico temprano y otorgar tratamiento, pero debemos hacer que las políticas públicas incluyan a estos pacientes en los programas de prevención cardiovascular."

¿Cuales son las opciones de tratamiento disponibles para hipercolesterolemia familiar?

"Estos pacientes requieren tratamiento inicial con estatinas, es la base del tratamiento y el pilar de la prevención de la enfermedad cardiovascular. En Chile solemos usar atorvastatina y rosuvastatina, se deben usar en dosis adecuadas para conseguir reducción del 50% del colesterol LDL para llevar a metas a ese paciente, Se puede combinar con ezetimiba o simvastatina, que consigue reducciones mayores que la estatina en monoterapia.

Por último se han incorporado los inhibidores de PCSK9. Anticuerpos monoclonales como evolocumab e Inclisiran que es una molécula de interferencia de RNA, son fármacos de alto costo y no están cubiertos por el sistema de salud. De inicio la estatina esta incorporada en el arsenal terapeutico, pero las terapias duales y triple terapias siguen siendo un reto para el paciente."

¿Cuándo debe iniciarse tratamiento?

"En el adulto debe iniciarse a partir de los 18 años, al momento de diagnóstico. Sin embargo se han seguido estudiando la posibilidad y los beneficios de adelantar el tratamiento. Actualmente se justifica un buen tratamiento a partir de los 8 años."



¿Qué barreras existen para el tratamiento de la enfermedad a nivel global y específicamente en Chile?

"Lo más importante es el tema de la educación y del conocimiento de la enfermedad. El paciente debe comprender las implicaciones de la enfermedad para él y para su familia, sobretodo si hay personas jóvenes. Se debe explicar a cada paciente el aspecto genético. Por otra parte formar a los colegas. Todos los profesionales de la salud deben conocer la FH. El apego al tratamiento depende en parte del paciente y en parte del médico, juntos otorgan una red de apoyo."

Para mejorar el apego al tratamiento debemos considerar el costo, acceso a los controles médicos, identificar si hubo algún efecto adverso del tratamiento, optimizar los recursos, y derivar a tiempo en caso de ser necesario. Debe ser un abordaje global, ya que cuando un paciente abandona el tratamiento usualmente no lo retoma."

¿Qué factores debemos tomar en cuenta al iniciar tratamiento de FH?

"Se debe individualizar a cada paciente y saber sus características propias, el conocimiento del paciente de su enfermedad, si ha estado en tratamiento previo para reducción del colesterol, vive o no con otros factores de riesgo asociados. Porque entre más factores de riesgo tenga más intenso debe ser nuestro tratamiento. Debemos usar estatinas más potentes o una combinación de terapia. Eventualmente, si ya es un paciente con evento cardiovascular, iniciar tratamiento con inhibidores de PCSK9, ya que no son medicamentos para todos los pacientes. Por otra parte, siempre considerar la posibilidad de acceso al tratamiento."

¿Qué consejo le gustaría compartir los profesionales de la salud que buscan tener un mejor abordaje de los pacientes con FH?

"Sospechen, sospechen siempre. Ej. En una persona con colesterol total de 300, triglicéridos normales, historia familiar de colesterol elevado, ya sea uno de los padres o familiares directos, sospechen FH. Interroguen acerca de la enfermedad cardiovascular temprana. Hay muchas guías para hacer el diagnóstico clínico, si es posible se puede confirmar con estudio genético y no olviden hacer la cascada familiar. Una vez diagnosticado, inicien tratamiento. El tratamiento temprano es clave. Inicien tratamiento con la estatina disponible y personalizando el tratamiento a cada paciente"



ESCUCHA LA ENTREVISTA COMPLETA CON EL DR. RODRIGO ALONSO:
[REGISTRO MEXICANO DE HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR](#)

WEBINAR
ACTUALIZACIONES DE LA EAS
FHSC: EL REGISTRO GLOBAL

EAS

FHSC



Durante este webinar, cuatro expertos internacionales nos presentan los resultados más recientes del Registro Global de FH presentado el pasado mes de mayo en el Congreso Europeo de Aterosclerosis realizado en Mannheim, Alemania.

La FH, como todas las enfermedades, se ve afectada por determinantes sociales en salud. Es por esto que este registro cobra aún más importancia porque nos permite conocer cómo cambia la detección, diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad según el país y sus ingresos económicos.

Una de las principales limitantes es que la mayoría de las pruebas genéticas y de los datos obtenidos de los 48 países que forman parte del registro, vienen de países con altos ingresos.

Detección y diagnóstico de FH en niños y adolescentes ¿por qué debemos considerarlo?

Los criterios clínicos que se utilizan actualmente para el diagnóstico pueden llevar a pasar por alto casos de FH en niños y adolescentes que no cumplen con los valores establecidos ya que se observa una diferencia clara en los niveles de LDL-colesterol según la edad y el género.

Además, en esta población no se suelen encontrar datos en la exploración física como xantomas o arco corneal.

La detección temprana y el tratamiento adecuado es de vital importancia para mejorar los resultados en esta población, ya que una adecuada intervención (terapias combinadas) puede ayudar a alcanzar las metas de LDL-colesterol.

Aún falta mucho por hacer ya que de los 11,848 niños y adolescentes registrados, sólo 3,143 se encuentran con tratamiento hipolipemiante. Es por esto que Miss Kanika I. Dharmayat, quien cuenta con maestría en salud pública, nos recuerda que es necesario seguir investigando y promoviendo la conciencia sobre FH en niños y adolescentes para aumentar el porcentaje de casos identificados, que actualmente se encuentra en 10%.

¿Qué papel juegan el sobrepeso y la obesidad en pacientes con FH?

El sobrepeso y la obesidad tienen una alta prevalencia a nivel mundial, sabemos que aumentan el riesgo de enfermedad cardiovascular en 20% y 60% respectivamente. Sin embargo, se desconoce si afectan de manera particular el riesgo cardiovascular en personas con FH.

WEBINAR
ACTUALIZACIONES DE LA EAS
FHSC: EL REGISTRO GLOBAL



La epidemióloga cardiovascular, Dr. Amany Elshorbagy utilizó un conjunto de datos del registro global que incluye información sobre el IMC en pacientes de todas las edades con diferentes tipos de FH. Se encontró que la población adulta heterocigota presenta un 52% de sobrepeso u obesidad, mientras que los niños con FH heterocigota y homocigota, tienen un porcentaje de 27% y 25%, respectivamente.

El sobrepeso y la obesidad afectan el perfil lipídico. Se ha observado que los niveles altos de IMC están asociados con niveles más altos de LDL- colesterol y remanentes de LDL, así como cifras más bajas de HDL-colesterol tanto en niños como en adultos.

La obesidad parece estar asociada con una mayor prevalencia de enfermedad cardiovascular y un perfil lipídico desfavorable, independientemente del uso de hipolipemiantes. Después de ajustar por factores como edad, sexo, medicación para reducir lípidos y niveles plasmáticos de lípidos, se observa que el sobrepeso y la obesidad siguen estando asociados con un mayor riesgo de tener enfermedad coronaria.

Después de conocer todo lo anterior, surge una duda... ¿qué asociación existe entre el índice de masa corporal (IMC), fármacos hipolipemiantes y la prevalencia de diabetes en adultos que viven con FH?

El Dr. Alexander Lyons responde a esta pregunta con su estudio. Enfatiza que la información que se tiene sobre la prevalencia de diabetes en la población con FH es limitada, sin embargo, se observa que el IMC y el uso de estatinas pueden influir en el riesgo de desarrollar diabetes tipo 2.

En estudios previos, se informó una prevalencia relativamente baja de diabetes y obesidad en cohortes europeas. Sin embargo, este estudio muestra que la prevalencia es mayor en diferentes regiones como el Mediterráneo Oriental, debido a su diversidad étnica y factores independientes y modificables.

Se concluyó que existe una clara asociación entre la obesidad y la diabetes en personas que viven con FH. Además, los grupos con mayor riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 son aquellos que tienen mayor edad y obesidad.

EAS 2023: Updates from EAS FHSC
- the global registry

Nicola Bedlington, Kanika I. Dharmayat, Ass. Prof. Fotios Barkas, Dr Amany Elshorbagy, Dr Alexander RM Lyons

WATCH NOW

FH Europe The European FH Patient Network, EAS FHSC

HIPERMETILACIÓN DE LA REGIÓN PROMOTORA DEL GEN LDLR EN PACIENTES CON HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR

LDLR GENE'S PROMOTER REGION HYPERMETHYLATION IN PATIENTS WITH FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA

La FH afecta a uno de cada 310 individuos en la población general y se caracteriza por defectos en el catabolismo de la lipoproteína de baja densidad (LDL) resultando en niveles considerablemente elevados de LDL-C. La causa principal de FH se ha relacionado en 60-80% de los casos a alteraciones estructurales en tres genes canónicos: *LDLR*, *APOB* y *PCSK9*. Por el otro lado, otra causa relacionada son las mutaciones patogénicas en múltiples genes, lo que se conoce como FH poligénica.

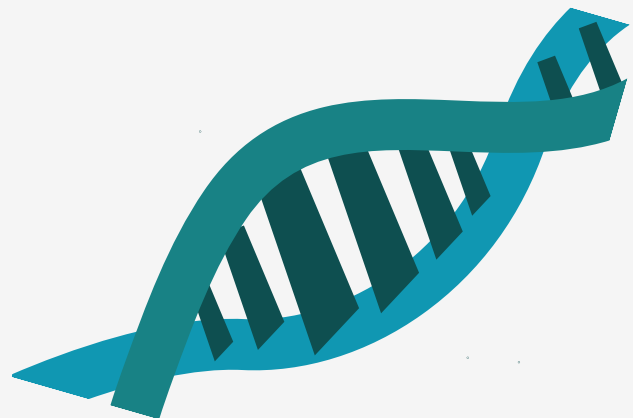
Aunque en el 60-80% de los casos es posible detectar una variante en al menos un gen, el estudio genético es inconcluso para el 20-40% de los pacientes con el fenotipo de FH, lo cual abre la puerta a una posible explicación de herencia poligénica.

Múltiples reportes indican que el 20-30% de pacientes con diagnóstico clínico de FH, basados en los criterios de la Red de Clínicas de Lípidos de Holanda (DCLN), tienen altos índices de riesgo poligénico, basados en estudios de asociación del genoma completo (GWASs). Por otra parte, otra teoría relaciona mecanismos epigenéticos, en específico la metilación del DNA de las islas CpG,

con el silenciamiento de al menos un gen, a pesar de su integridad estructural.

Los autores se centran en la teoría de la metilación de las islas CpG, zonas de iniciación de la transcripción genética, que al estar metiladas provocan que no se lleve a cabo la expresión de un gen, en otras palabras, hace el que el gen se encuentre "silenciado". La expresión fenotípica de la FH se relaciona principalmente con el gen *LDLR*, el cual posee 2 islas CpG, predisponiendo a los pacientes a la metilación de las mismas. Por su parte, *APOB* y *PCSK9* poseen sólo 1 isla CpG en su región promotora.

El objetivo del estudio es investigar la asociación entre el grado de metilación del DNA en genes canónicos estructuralmente intactos y pacientes diagnosticados clínicamente con FH, de acuerdo a los criterios de la DCLS.



Los criterios de inclusión fueron la presencia de diagnóstico clínico de FH, mientras que para el grupo control la ausencia del mismo. De acuerdo a sus islas CpG, se analizaron 13 muestras de LDL-*isla1*, 50 de LDL-*isla2*, 49 de APOB y 61 de PCSK9.

Los resultados del análisis de las islas *APOB* y *PCSK9* fue negativa en ambos grupos, por lo que no hay asociación entre la metilación de estos genes y el fenotipo de FH. Al analizar por separado las islas CpG del gen *LDLR*, la isla *LDLR-isla1* no mostró relación alguna con el fenotipo de FH, con una razón de prevalencia PR=0.982 (CI 0.33-2.95, p=0.973). Por el contrario, el análisis de la isla *LDLR-isla2* mostró una razón de prevalencia PR=4.12 (CI 1.43-11.88, p=0.00019), lo que sugiere una posible asociación entre la metilación de esta isla del gen *LDLR* y el fenotipo de FH.

El artículo proporciona una explicación muy probable de la causa del fenotipo de FH en pacientes cuyo estudio genético es inconcluso o negativo. Propone que una vez metilada la isla CpG, compromete la síntesis del receptor de LDL, provocando que no haya reconocimiento de la lipoproteína y aumentando sus niveles circulantes. Al ser de los primeros artículos que relacionan factores epigenéticos con la génesis de FH, abre una gran posibilidad a seguir investigando sobre este tema.



ZORZO RA, SUEN VMM, SANTOS JE, SILVA-JR WA, SUAZO VK, HONORATO ALSC, SANTOS RD, JANNES CE, PEREIRA A, KRIEGER JE, LIBERATORE-JR RDR. LDLR GENE'S PROMOTER REGION HYPERMETHYLATION IN PATIENTS WITH FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA. SCI REP. 2023 JUN 7;13(1):9241. DOI: 10.1038/S41598-023-34639-1. PMID: 37286669; PMCID: PMC10247769.

ENTREVISTA AL GRUPO DEL REGISTRO MEXICANO DE HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR

MEDSCAPE, JULIO 2023

Participación del grupo de investigación del Registro Mexicano de Hipercolesterolemia Familiar liderado por el Dr. Carlos A. Aguilar Salinas, en entrevista en Medscape por el Dr. José Gotés Palazuelos.



Para ver la entrevista completa puedes revisar en la página de Medscape.

<https://espanol.medscape.com/verarticulo/5911047>

COMITÉ EDITORIAL:

MPSS LETICIA LÓPEZ. MPSS YOZAHANDY A. ABARCA. MPSS DAPHNE A. BARQUERA E.M. Yael E. CASTAÑEDA MTRA. GABRIELA GALÁN. DR. ALEXANDRO MARTAGÓN

PARA MÁS INFORMACIÓN:

