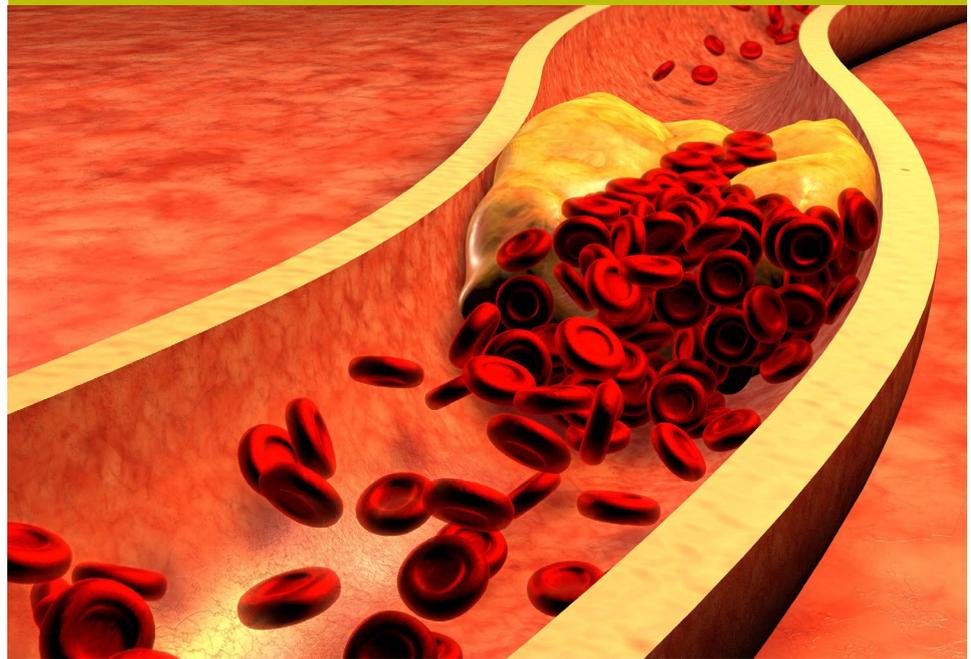


10

NEWSLETTER

REGISTRO DE DISLIPEMIAS



Diciembre 2025

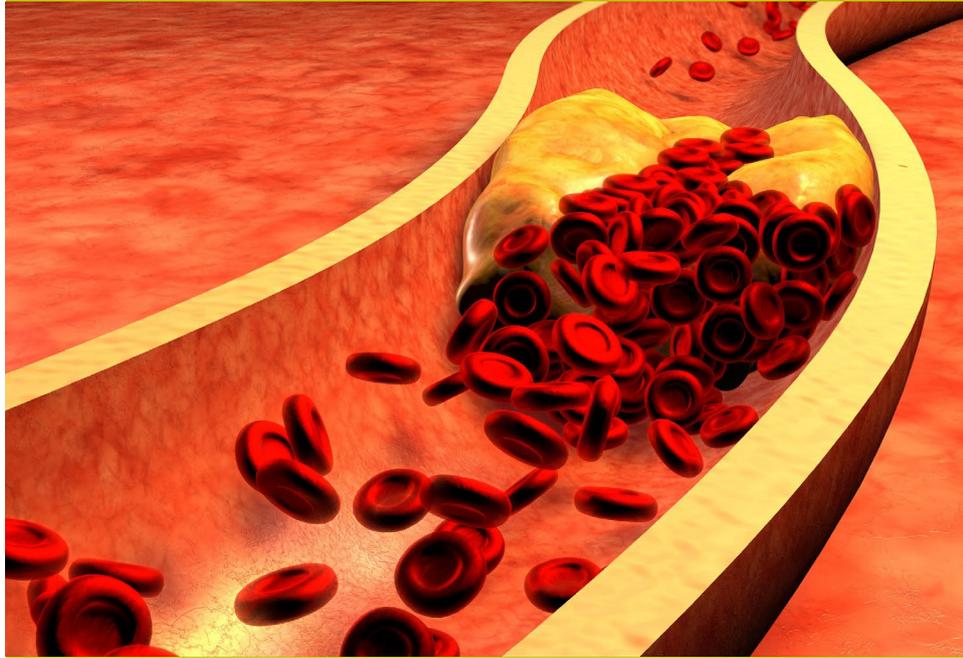
COMITÉ DEL REGISTRO

Bea Sanz, Ana M
Cortés, Begoña
Díaz, Alcibiades
Gimeno, José Antonio
Gujarro, Carlos
González, Aurora
Marco, Victoria
Ortega, Emilio
Sánchez, Rosa M^a
Zamora, Alberto



sea
Sociedad Española
de Arteriosclerosis

REGISTRO DE DISLIPEMIAS



Queridos amigos,

Aprovechamos esta comunicación para actualizar novedades que se han ido desarrollando en los últimos meses.

1. Actualmente contamos con **110 unidades de lípidos** incluidas en el registro en todo el territorio nacional.
2. El número de sujetos incluidos en el registro está muy cerca de alcanzar los **10000 casos**.
3. Por otro lado, el número de **sujetos incluidos con al menos 5 revisiones ya ascienden a los 4700 sujetos**, de manera que el análisis de los datos históricos continúa ampliándose y enriqueciendo el registro

PUBLICACIONES MÁS RECIENTES

1

Rosa M. Sánchez-Hernández, Daiana Ibarretxe, Francisco Fuentes Jiménez, Sergio Martínez-Hervás, Agustín Blanco-Echevarría, Begoña Cortés Rodríguez, Gemma Rodríguez-Carnero, María Mercedes Martín Ordiales, Antonio Pérez, Pablo González-Bustos, Rosa Argüeso Armesto, Paula Sánchez-Sobrino, Luis Masana, Fernando Civeira **Homozygous Familial Hypercholesterolemia in Spain: Data From Registry of the Spanish Atherosclerosis Society.** J Clin Endocrinol Metab. 2025 Jul 15;110(8):2280-2287. doi: 10.1210/clinem/dgae784. PMID: 39514762

RESUMEN

La hipercolesterolemia familiar homocigota (HFHo) es una enfermedad rara caracterizada por la presencia de dos variantes patogénicas en los genes **LDLR, APOB, PCSK9 o LDLRAP1**, que ocasionan niveles muy elevados de colesterol LDL (LDLc) y enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA) prematura.

Objetivo

Analizar la situación actual del diagnóstico, la enfermedad cardiovascular, el tratamiento hipolipemiante y el grado de control lipídico en pacientes con HFHo incluidos en el Registro Nacional de Dislipidemias de la Sociedad Española de Aterosclerosis (SEA).

Métodos

Se analizaron sujetos con HFHo confirmada genéticamente mediante la presencia de dos variantes patogénicas en los genes mencionados, incluidos en el registro desde 2013 hasta junio de 2023, con revisión actualizada de los datos.

Resultados

De los **71 sujetos** incluidos con HFHo, el **40,8% eran mujeres**, con una edad de **52 [24–62] años**; **57 eran adultos y 13 niños**. El seguimiento mediano fue de **7 [4–13] años**.

La edad al diagnóstico fue de **14 [2–26] años**, con un **10% de ECVA en el momento del diagnóstico** y un **27% de ECVA en la actualidad**, a una edad media de **40,6 (13,4) años**.

El **38%** recibía inhibidores de PCSK9; **9 pacientes** estaban en tratamiento con **lomitapida**, **9 en aféresis de LDL** y **1 paciente** con **evinacumab**.

Los sujetos con **más de cuatro terapias** consiguieron una **reducción del LDLc superior al 80%**. En la última visita, el LDLc mediano fue de **139,3 [89,4–204,2] mg/dL**.

La ECVA se asoció fuertemente con el **sexo masculino** y con los **antecedentes familiares de ECVA**, con un riesgo relativo de **5,26 (1,53–18,10)** y **2,53 (1,03–6,26)**, respectivamente ($p < 0,05$).

Solo el **18%** de los pacientes en prevención primaria y el **10%** en prevención secundaria alcanzaron los objetivos recomendados de LDLc.

Conclusión

La situación actual de la HFHo en España es mejor de lo esperado, con reducciones marcadas de los niveles de LDLc gracias a los nuevos tratamientos. Sin embargo, en esta población es difícil alcanzar los objetivos recomendados de LDLc a pesar del tratamiento hipolipemiante máximo. La ECVA se ha reducido y retrasado aproximadamente **dos décadas**.

2

Ariza MJ, Coca-Prieto I, Rioja J, Muñiz-Grijalvo O, Zambón-Rados D, Blanco-Echevarría A, Arrobas-Velilla T, Delgado-Lista J, León-Jiménez D, Casañas-Martínez M, Álvarez-Sala LA, Gutiérrez-Carrasquilla L, Sánchez-Gil J, Domènech M, González-Jiménez A, Benítez-Toledo MJ, Espíldora-Hernández J, Ortega-Martínez de Victoria E, Sánchez-Chaparro MÁ, Valdivielso P. **Pathogenicity assessment of genetic variants identified in patients with severe hypertriglyceridemia: Novel cases of familial chylomicronemia syndrome from the Dyslipidemia Registry of the Spanish Atherosclerosis Society.** Genet Med. 2025 May;27(5):101365. doi: 10.1016/j.gim.2025.101365. Epub 2025 Jan 24. PMID: 39873189.

RESUMEN

Objetivo

El diagnóstico del síndrome de quilomicronemia familiar (SQF) requiere la confirmación mediante estudio genético. En este trabajo se evaluó la patogenicidad de las variantes identificadas en los genes canónicos asociados al SQF con el fin de diagnosticar nuevos casos.

Métodos

Un total de **245 pacientes** con hipertrigliceridemia grave fueron sometidos a secuenciación de nueva generación. Los criterios preliminares de patogenicidad y la clasificación de variantes, basados en las guías del **American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)**, se obtuvieron mediante herramientas online y posteriormente se verificaron. La evaluación fenotípica se basó en la deficiencia de actividad de la lipoproteína lipasa, en una puntuación clínica y/o en la presencia de hiperlipoproteinemia tipo I, determinada en **25 pacientes**.

Resultados

Se analizaron **24 variantes bialélicas**. La aplicación de criterios basados en la evidencia permitió reclasificar **8 variantes probablemente patogénicas (LP)** en los genes **LPL, APOA5 y LMF1** como **patogénicas (P)**, así como reclasificar **2 variantes de significado incierto (VUS)** como LP. Por el contrario, **2 variantes en LMF1** permanecieron clasificadas como VUS. Además, **1 variante en LPL** y **2 en GPIHBP1** se consideraron probablemente benignas.

Veinte casos de SQF presentaron variantes bialélicas **P/LP**, y **1 paciente**, con fenotipo compatible con SQF, presentó variantes bialélicas VUS. El diagnóstico de SQF se descartó en **4 pacientes** con combinaciones de variantes patogénicas/probablemente benignas.

Conclusión

El análisis integrado de las características clínicas y bioquímicas de los pacientes portadores de variantes en los genes canónicos del SQF permitió una clasificación fiable de las variantes, facilitando el diagnóstico de **nuevos casos de síndrome de quilomicronemia familiar**.



Zamora A, Masana L, Civeira F, Ibarretxe D, Fanlo-Maresma M, Vila A, Suárez Tembra M, Marco-Benedí V, Alvarez-Sala-Walther LA, Camacho-Ruiz M. **Prognostic stratification of familial hypercholesterolaemia patients using AI algorithms: a gender-specific approach.** Eur Heart J Digit Health. 2025 Aug 26;6(6):1113-1123. doi: 10.1093/ehjdh/ztaf092. PMID: 41267838; PMCID: PMC12629648

RESUMEN

Objetivos

La hipercolesterolemia familiar (HF) es el trastorno autosómico dominante más prevalente, y afecta aproximadamente a **1 de cada 200–250 individuos**. Es la principal causa de enfermedad coronaria precoz y agresiva.

Métodos y resultados

Se analizaron pacientes con HF confirmada genéticamente o con una puntuación **> 8** en los criterios de la **Dutch Lipid Clinics Network**, procedentes del Registro Nacional de la Sociedad Española de Aterosclerosis, incluyendo individuos reclutados entre enero de 2010 y diciembre de 2017.

El modelo utilizó un conjunto de datos que incorporaba antecedentes familiares, características clínicas, resultados analíticos, datos genéticos, estudios de imagen y detalles del tratamiento hipolipemiante. El **80%** de la población se destinó al entre-

namiento del algoritmo de inteligencia artificial y el **20%** se utilizó para la validación. Se empleó un **árbol de clasificación con gradient boosting basado en histogramas**. La estabilidad del sistema de IA se evaluó mediante validación cruzada **K-fold**.

La metodología de **explicaciones aditivas de Shapley** analizó la influencia de las distintas variables según el sexo. El estadístico **J de Youden** se utilizó para establecer el punto de corte óptimo.

Se incluyeron un total de **1764 pacientes** (51,8% mujeres), de los cuales **264** presentaron **eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE)**, siendo el **8% mujeres**. El modelo final incorporó **82 variables**, alcanzando métricas de rendimiento elevadas para la predicción de MACE: **exactitud** 0,92, **sensibilidad (recall)** 0,89, **F1-score** 0,91 y **área bajo la curva ROC** 0,88 (intervalo de confianza del 95%: 0,85–0,90).

En el modelo, la **edad**, los niveles de **gamma-glutamyl transferasa (GGT)** y la **enfermedad subclínica** tuvieron un impacto significativo en el riesgo en mujeres, mientras que el **año de nacimiento**, la **edad de inicio del tratamiento con estatinas** y los niveles de **HbA1c** fueron más influyentes en los hombres. El umbral óptimo de riesgo fue **0,25**.

Conclusión

Los algoritmos de **aprendizaje automático basados en inteligencia artificial** son herramientas prometedoras para mejorar la estratificación del riesgo vascular, y permiten identificar **diferencias críticas según el sexo**.

4

Artículos pendientes de publicación:

Sex-Related differences in Lipoprotein(a) are mediated by HDL cholesterol and triglycerides.

A retrospective cohort study of 6111 patients from the SEA Dyslipidemia Registry with external validation in NHANES III (n = 38 602) and AWHS (n = 5079).

Authors' names: Victoria Marco-Benedí PhD, Estíbaliz Jarauta MD, PhD, Mónica Odriozola MD, Manuel Suárez Tembra MD, PhD; Daiana Ibarretxe MD, PhD, Xavier Pintó MD, PhD, Álex Vila MD, PhD, Fernando Civeira MD, PhD, Ana Cenarro PhD, Martín Laclaustra MD, PhD.

PROYECTOS EN MARCHA

Proyecto de evaluación de tratamiento secuencial en pacientes de muy alto riesgo cardiovascular, patrocinado por Amgen.

Hipertrigliceridemias graves liderado por M. José Ariza, patrocinado por Sobi.

Caracterización genética de pacientes con hipercolesterolemia familiar con niveles de colesterol LDL > 400 mg/dl, patrocinado por Chiesi.

QUIENES SOMOS

Reunión del Comité del registro Octubre de 2025.

El Comité del registro actualizó a sus miembros a los que damos la bienvenida en esta nueva etapa. De esta manera, en la actualidad los miembros activos del comité son: **Ana M Bea Sanz, Begoña Cortés, Alcibiades Díaz, José Antonio Gimeno, Carlos Guijarro, Aurora González, Victoria Marco, Emilio Ortega, Rosa M^a Sánchez y Alberto Zamora.**

Asimismo damos la bienvenida y agradecemos a la **Dra Rosa M^a Sánchez** por asumir la nueva responsabilidad como coordinadora del Comité del registro.

Además se acordó retomar la publicación de una newsletter periódica incluyendo como novedad una entrevista.

ENTREVISTA

En esta ocasión, queremos hacer una mención especial al **Dr Fernando Civeira**, fundador y coordinador del registro de dislipemias de la SEA, con una contribución fundamental e inestimable al mismo. Fernando además fue **miembro fundador de la Sociedad Española de Arterioesclerosis** y ha sido uno de los investigadores más destacados de esta sociedad.



Dr. Fernando Civeira

Fernando, ¿cuántos años en la SEA? Haznos una breve historia de tu trayectoria en nuestra sociedad.

Me incorporé a la SEA desde su constitución. Así que me considero uno de los socios fundadores. Asistí en el año 1987 al Simposio sobre

Arteriosclerosis durante el III Congreso Nacional de la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia -realizado en Palma de Mallorca y organizado por Carlos Alonso Villaverde donde se tomó la decisión de constituir la Sociedad.

En estos casi 40 años he participado en decenas de reuniones, la casi totalidad de sus congresos y he tenido el honor de ser tesorero en la etapa del profesor

Masana como presidente, y posteriormente ser presidente. Ha sido mi casa, mi sociedad científica, donde he aprendido mucho, donde he colaborado, y donde he hecho buenos amigos.

¿Qué aconsejarías a los futuros especialistas en lipidología?

R. La lipidología ha vivido en las últimas 4 décadas un desarrollo espectacular al ir conociéndose la importancia de los lípidos en múltiples enfermedades y el desarrollo de nuevas técnicas diagnósticas y terapéuticas. Creo que las enfermedades cuya base etiopatogénica es la arteriosclerosis van a seguir disminuyendo poco a poco, pero seguirán ocupando un porcentaje alto dentro de la morbimortalidad en los próximos 25 años. Mi generación ha hecho prevención secundaria o en pacientes de riesgo muy alto. El futuro lipidólogo va a actuar antes, y en estratos de la población más amplios por lo que va a tener gran relevancia. Va a utilizar fármacos diversos, algunos complejos, individualizando mucho más que en la actualidad.

Como experto en hipercolesterolemia familiar ¿Cómo ves encaminado el manejo de la enfermedad y la complejidad de fármacos que han ido mejorando en los últimos años su diagnóstico y tratamiento más eficaz?

Parafraseando al Prof Yusuf, la enfermedad cardiovascular en la hipercolesterolemia familiar en el futuro próximo, al menos antes de los 80 años, será un error médico o un error del sistema sanitario. En la actualidad tenemos todos los elementos de diagnóstico y tratamiento para que estos pacientes tengan una esperanza de vida normal. En un futuro próximo la edición génica resolverá de forma definitiva la enfermedad.

A nivel personal dentro de tu actividad en la SEA, fuiste miembro pionero ¿cómo te has sentido en este tiempo?

Como he señalado pertenezco a la SEA desde su fundación, aunque los pioneros a mi juicio de la lipidología española fueron Emilio Ros, Juan Rubiés, Manuel de Oya, Rafael Carmena, Pedro González Santos, Miguel Pocoví, Luis Masana, y José María Ordovás desde Boston. Científicos todos ellos de enorme capacidad, brillantes, con excelentes trayectorias investigadoras, y gran prestigio que consiguieron que en la SEA desde el comienzo se respirase conocimiento, innovación y excelencia. He tenido la suerte de poder disfrutar de ese espíritu todos estos años que me ha servido para aprender y ha sido un estímulo para mejorar cada día. Todas las reuniones de la SEA han sido para mi una satisfacción en lo científico y en lo humano

¿Qué esperas de tu nueva etapa? ¿Seguirá siendo la SEA un lugar para mantenerte activo?

¿Qué espero?, que dure, que sea muy larga. Me quedan muchas cosas por hacer en la vida. La jubilación nos permite emprender nuevos retos sin la presión ni la competición de otras épocas. La SEA seguirá siendo mi casa, y sus socios mis colegas y amigos a los que me pongo a su disposición.

Eres el creador de este registro, ¿cómo surgió esta idea? ¿Qué ha supuesto para ti el registro de dislipemias? y ¿cómo crees que se debe continuar trabajando?

EL registro de dislipemias de la SEA es continuador de la idea de Miguel Pocoví de crear un registro de hipercolesterolemias autosómico dominantes (RIHAD). De hecho todavía en el registro de la SEA el acrónimo RIHAD puede verse en alguna pantalla. Esa idea no llegó a desarrollarse de forma completa y planteamos desde la SEA ser más ambiciosos abarcando todo tipo de dislipemias y con participación directa de muchos miembros de la sociedad. La idea era que una misma infraestructura online sirviera para múltiples proyectos científicos liderados por diferentes personas.

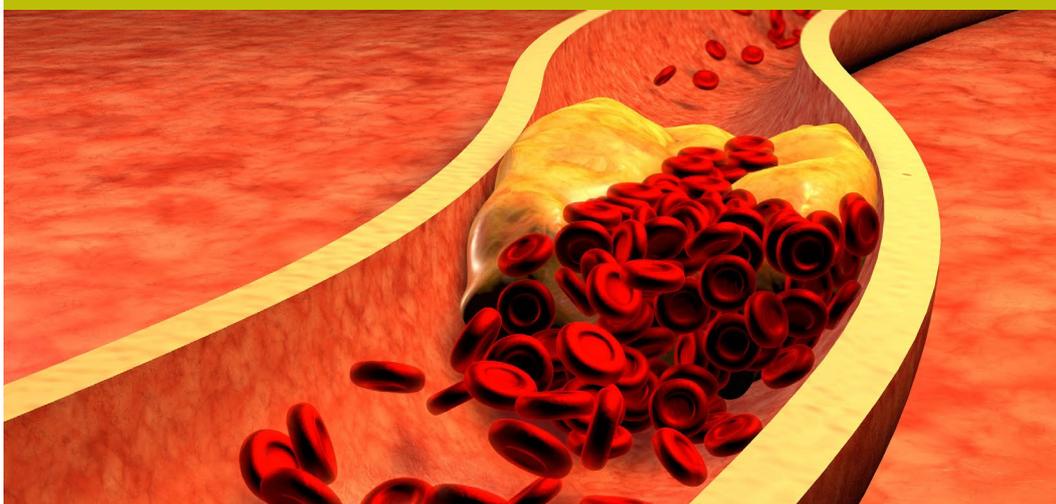
Coordinar el registro durante una década ha sido un honor y una responsabilidad. Creo que el registro ha superado nuestras expectativas iniciales tanto por el núme-

ro de casos introducidos, como por la amplia participación de las unidades y por el reconocimiento internacional de su importancia como se refleja de las múltiples publicaciones y colaboraciones científicas que han surgido.

Sin duda quedan muchas cosas por hacer. Hay que ampliar el número de casos y, sobre todo, seguimientos de pacientes. Hay que mejorar la calidad de los datos en algún aspecto como por ejemplo la información genética. Hay que mejorar las herramientas de explotación de los datos.

Más investigadores tienen que involucrarse en mejorarlo y sacar partido de los datos,... En fin, tenéis trabajo pero sois un grupo que combina experiencia, conocimiento del registro e ilusión para hacerlo.

REGISTRO DE DISLIPEMIAS



Aviso

Cualquier modificación o mejora de la base de datos del registro, por favor comunicárnosla para introducir las mejoras.

Actualmente se están realizando varias modificaciones en el registro que fueron sugeridas durante el último congreso de la sociedad y a través de correo.

No queremos dejar de insistir en que estamos disponibles para recibir cualquier propuesta de nuevos proyectos, así como cualquier sugerencia.

Para más información
consultasregistro@se-arteriosclerosis.org

Para más información
consultasregistro@se-arteriosclerosis.org



sea
Sociedad Española
de Arteriosclerosis
fea Fundación Española
de Arteriosclerosis

Av. Roma, 107 | Entresuelo E | 08029 Barcelona
T. 93 321 11 10 | www.se-arteriosclerosis.org