



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
“SALVADOR ZUBIRAN”**

**“EFICACIA DEL TRATAMIENTO HIPOLIPEMIANTE EN UNA COHORTE
MEXICANA CON HIPERLIPIDEMIA FAMILIAR COMBINADA”**

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN:

ENDOCRINOLOGÍA

PRESENTA

DRA. CLAUDIA GUZMÁN MORALES

DIRECTORA DE TESIS

DRA. ROOPA PRAVIN MEHTA

CIUDAD DE MÉXICO, OCTUBRE 2021





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MÉXICO

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

TÍTULO DE TESIS

"EFICACIA DEL TRATAMIENTO HIPOLIPEMIANTE EN UNA COHORTE MEXICANA
CON HIPERLIPIDEMIA FAMILIAR COMBINADA"

PRESENTA:

CLAUDIA GUZMÁN MORALES



Dr. Sergio Ponce de León Rosales
Director de enseñanza del INCMNSZ



INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"DR. SALVADOR ZUBIRÁN"
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA



Dr. Francisco Javier Gómez Pérez
Profesor titular del Curso de Endocrinología del INCMNSZ



Dra. Roopa Pravin Mehta
Tutor de la tesis

Índice

Lista de Abreviaturas	4
Resumen	5
Marco teórico	7
Planteamiento del problema	19
Justificación	20
Preguntas de Investigación	21
Hipótesis	22
Objetivos	23
Material y métodos	24
- Tipo de estudio	
- Ubicación temporal y espacial	
- Criterios de selección de la muestra	
- Reclutamiento y Procedimiento	
- Cálculo del tamaño de la muestra	
- Análisis estadístico	
Resultados	26
Discusión	36
Conclusiones	41
Bibliografía	42

Lista de abreviaturas

HLFC	Hiperlipidemia familiar combinada
ApoB	Apolipoproteina B
DM2	Diabetes Mellitus 2
NAFLD	Enfermedad hepática grasa no alcohólica
USF1	Gen del factor de transcripción aguas arriba 1
TCF7L2	Gen 2 del factor de transcripción 7
FFA	Ácidos grasos libres
CT	Colesterol total
LDL-C	Colesterol de baja densidad (LDL)
TG	Triglicéridos
HTG	Hipertrigliceridemia
HDL-C	Lipoproteína de alta densidad
VLDL	Lipoproteína de muy baja densidad
No HDL-C	Colesterol no HDL.
IAM	Infarto agudo al miocardio
ECV	Enfermedad cardiovascular
HF	Hipercolesterolemia familiar

Resumen

La hiperlipidemia familiar combinada (HLFC) es una dislipidemia primaria oligogénica compleja que se asocia a cardiopatía isquémica prematura. Se ha posicionado como la hiperlipidemia primaria más común, con una prevalencia que alcanza el 8.8% en México (1). Se reporta que entre el 20-38% de los pacientes que presentan cardiopatía isquémica padecen HLFC, y que la mortalidad cardiovascular en pacientes con esta enfermedad es 70% mayor en comparación con la población en general (2,3).

La presentación clínica de HLFC es la consecuencia de una interacción entre múltiples genes de susceptibilidad y factores de estilo de vida poco saludables. Puede presentarse con diferentes fenotipos lipídicos como hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, dislipidemia mixta y presencia de partículas de LDL densas y pequeñas (2). Existe cierta heterogeneidad en los criterios diagnósticos que dificulta conocer la prevalencia real de HLFC y el riesgo cardiovascular que supone padecerla. Actualmente, dentro de los criterios diagnósticos se incluye la presencia de uno de los fenotipos característicos más niveles de apolipoproteína B (apoB) por encima de la percentila 90 para edad y género, antecedentes familiares de dislipidemia y antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular (ECV) prematura.

En las dislipidemias primarias, se ha visto que las metas de tratamiento son difícilmente alcanzadas. Se reporta que en países europeos solo el 50% de los

pacientes con enfermedades crónicas no transmisibles, como HLFC, alcanza las metas de tratamiento. Conocer la epidemiología de nuestra población y la eficacia del tratamiento hipolipemiante en la misma es imperativo, para la implementación de medidas ajustadas de prevención.

Marco teórico

La hiperlipidemia familiar combinada (HLFC) es una dislipidemia primaria oligogénica compleja que se asocia a cardiopatía isquémica prematura. Fue descrita por primera vez en el año 1973 por 3 grupos de investigación diferentes (1-3), uno de ellos, Goldstein et al, describieron la HLFC como una hiperlipidemia mixta en pacientes jóvenes (<60 años) que sobrevivieron a un evento cardiovascular isquémico (1). Se considera como la dislipoproteinemia aterogénica familiar más frecuente pero menos caracterizada. Se ha posicionado como la dislipidemia primaria más común, reportándose en general una prevalencia de 2%. Se ha observado que ciertos grupos étnicos son más susceptibles a padecer HLFC; en un estudio realizado en Estados Unidos que incluyó 6,814 individuos se reportó una prevalencia de 4.8% en hispanos, por otro lado, en México su prevalencia alcanza un 8.8% (4,5).

A pesar de su alta prevalencia, la sospecha de esta enfermedad continúa siendo baja, y el diagnóstico en raras ocasiones es realizado a tiempo para disminuir el riesgo cardiovascular que conlleva. Una proporción considerable de pacientes con enfermedad cardiovascular (ECV) tiene algún tipo de dislipidemia familiar. En particular, como la HLFC tiende a desarrollarse más tarde en la vida que la hipercolesterolemia familiar (HF), la exposición de por vida a las lipoproteínas aterogénicas que contienen apo B es menor en la HLFC, y el riesgo de ECV prematura también podría ser menor. Sin embargo, se reporta que entre el 20-38% de los pacientes que presentan cardiopatía isquémica padecen HLFC, y que la

mortalidad cardiovascular en pacientes con esta enfermedad es 70% mayor en comparación con la población en general (6,7,8).

La presentación clínica y el fenotipo lipídico de HLFC es heterogéneo y es la consecuencia de una interacción entre múltiples genes de susceptibilidad y factores de estilo de vida poco saludables. Puede presentarse como hipercolesterolemia aislada, hipertrigliceridemia aislada o dislipidemia mixta, con niveles altos tanto de colesterol como de triglicéridos. Otro fenotipo lipídico que se ha asociado a HLFC es la presencia de partículas de LDL densas y pequeñas (6). Usualmente, los niveles de colesterol LDL se encuentran por debajo de los 300 mg/dL y los niveles de triglicéridos entre 150-500 mg/dL, a menos que coexista con alguna otra causa secundaria de dislipidemia. De forma interesante, en un mismo individuo el fenotipo puede fluctuar entre los ya descritos y un perfil de lípidos dentro de parámetros normales con niveles elevados de apolipoproteína B (apoB). La característica fluctuación del perfil de lípidos se puede atribuir a la interacción de variantes genéticas con efecto variable asociados al metabolismo de apoB, triglicéridos y colesterol LDL, así como factores ambientales que ejercen efectos de diferente magnitud funcionando en la mayoría de los casos como desencadenantes.

Se cree que la etiología de HLFC es consecuencia de múltiples defectos que difieren entre familias. Estos defectos incluyen un aclaramiento deficiente de las partículas que contienen apoB, y la sobreproducción hepática de partículas de VLDL, que se considera como la anormalidad primaria. Todo esto ocurre en un contexto de disfunción del tejido adiposo, resistencia multiorgánica a la insulina y acumulación

de grasa hepática combinado con una alteración del metabolismo de las partículas de lipoproteínas en plasma. Asimismo, la HLFC coexiste con otras enfermedades metabólicas que exacerban el riesgo de ECV, como son diabetes mellitus, obesidad, hipertensión, resistencia a la insulina, síndrome metabólico y enfermedad del hígado graso asociada a disfunción metabólica (MAFLD, por sus siglas en inglés).

La disfunción del tejido adiposo se ha asociado con un aumento en los niveles de ácidos grasos libres y la salida de éstos al hígado, llevando a una mayor tasa de síntesis de lipoproteínas. Además, la composición de las partículas de VLDL y HDL es característicamente anormal en individuos con HLFC. En éstos, se ha observado un aumento en los niveles de apolipoproteína C-III (apoC-III), que es una proteína que se encuentra en la superficie de las lipoproteínas ricas en triglicéridos y que tiene acciones inhibitorias sobre la lipoprotein lipasa (LPL) disminuyendo de esta forma la hidrólisis de las lipoproteínas, especialmente VLDL. También, se ha propuesto que la apolipoproteína A-II (apoA-II) tiene propiedades proaterogénicas a través de la alteración de la estructura y función de las HDL. Otro aspecto importante en la fisiopatología de esta dislipidemia familiar es el papel de la secreción hepática aumentada de PCSK9, que por medio de la degradación de los receptores de LDL, contribuyen a la hiperapobetalipoproteinemia (13).

En un inicio se pensó que la HLFC tenía un patrón genético autosómico dominante, sin embargo, actualmente se cataloga como una patología oligogénica con penetrancia variable. Se han descrito más de 40 genes de susceptibilidad que afectan el metabolismo y aclaramiento de lipoproteínas en pacientes con HLFC. Los

principales se encuentran en la región 1q21-q23 y esto se ha comprobado en distintos grupos étnicos, incluyendo en población mexicana (9,10). Estas alteraciones genéticas suelen tener segregación independiente en diferentes cromosomas, lo que impacta en el grado de expresión en los miembros de la familia afectada, dando lugar a presentaciones clínicas heterogéneas incluso dentro de la misma familia.

La región 1q21-q23 incluye varios genes que contribuyen al fenotipo de HLFC, entre ellos se encuentran USF-1, TCF7L2 y HNF4 alfa, los cuales se ha propuesto que regulan la lipogénesis y la utilización de los ácidos grasos circulantes (10). El gen del factor de transcripción 1 aguas arriba (USF1, por sus siglas en inglés) codifica un factor de transcripción que regula casi 40 genes implicados en el metabolismo de lípidos y lipoproteínas, y algunos autores lo consideran como el rasgo genético principal de HLFC (12). Se ha señalado que USF1 regula enzimas que intervienen en el metabolismo de lípidos y carbohidratos, así como la expresión de L-piruvato quinasa, ácido graso sintasa y glucoquinasa, apoA-V, apoC-III, apoA-II, apoE, y lipasa sensible a hormonas. En población mexicana se comprobó la presencia de USF1 en un estudio donde se realizó genotipo a 314 individuos de 24 familias con HLFC y además se vinculó la región 16q24.1 con un rasgo del componente HLFC en mexicanos. (14)

Otro gen que se ha asociado a la presencia de HLFC es el gen 2 del factor de transcripción 7 (TCF7L2, por sus siglas en inglés), el cual codifica múltiples genes implicados en la vía de señalización WNT, que cumple con funciones claves en

regulación de la proliferación y diferenciación celular. Se cree que TCF7L2 puede estar envuelto en la adipogénesis y la regulación de depósitos de TG. En un estudio, llevado a cabo por Huertas-Vázquez et al. (15), se reportó que las variantes rs7903146 y rs12255372 de TCF7L2 están asociadas con concentraciones elevadas de TG y que existe asociación entre estos polimorfismos y la incidencia de diabetes en población mexicana con HLFC.

El factor nuclear 4 alfa de hepatocito (HNF4 α , por sus siglas en inglés), es otro gen implicado en el fenotipo de HLFC. Éste es reconocido por su rol en los mecanismos fisiopatológicos de diabetes, característicamente por resistencia a la insulina tanto en tejido muscular como adiposo, así como por supresión de la producción de VLDL hepática mediada por insulina. Se han encontrado variantes en el locus 20q12-q131, del gen HNF4 α en diferentes grupos étnicos con HLFC, incluyendo en mexicanos (14).

En general y en la mayoría de los casos el diagnóstico de esta dislipidemia se realiza a través de criterios diagnósticos establecidos por distintos grupos de investigación y sociedades internacionales. A lo largo de los años ha existido heterogeneidad en cuanto a los criterios diagnósticos para esta enfermedad lo que ha dificultado conocer la prevalencia real de HLFC y el riesgo cardiovascular que supone padecerla. Los primeros criterios diagnósticos se propusieron en el año 1987 (5,8), en los que se incluyeron en primer lugar, la ausencia de xantomas; hipercolesterolemia leve, hipertrigliceridemia, o dislipidemia mixta; y la presencia de dos o más familiares con estas alteraciones lipídicas. En estos criterios no se

incluyeron los niveles de apoB a pesar de su papel central en HLFC, debido principalmente a las dificultades metodológicas y la falta de identificación de un valor de corte adecuado. En el 2004 se publicó un nomograma para diagnosticar la hiperlipidemia combinada familiar sobre la base de los resultados de un estudio de seguimiento de 5 años (), en el que se reportó que el diagnóstico de HLFC puede calcularse con precisión mediante un nomograma que incluye los niveles absolutos de apoB combinados con los niveles de triglicéridos y colesterol total ajustados por edad y sexo.

Generalmente, se define niveles elevados de apoB como una concentración en el percentil 90 o superior para la población; esta concentración corresponde a 120 mg/dL en caucásicos, pero se ha reportado niveles menores en otros grupos étnicos. En población mexicana, se determinó que el percentil 90 para apoB es de 99 mg/dL en mujeres y 108 mg/dL en hombres (16). En la tabla 1 se exponen los diferentes cambios que han tenido los criterios diagnósticos de HLFC a lo largo de los años.

Tabla 1. Cambios en criterios diagnósticos de HLFC a lo largo de los años

Año	Autor/Estudio	TG (mmol/l)	y/o	CT (mmol/l)	ApoB (g/l)	Historia familiar
1973	Goldstein	> percentil 95	Y	> percentil 95	-	ECV < 60 años
1983	Brunzell	6.42 +/- 1.19	Y	2.53 +/- 1.17	1.44 +/- 0.36	ECV < 60 años

1999	EuroFam/Pajukanta	> percentil 90	O	> percentil 90	-	Hiperlipidemia mixta
1999	Dutch/Aouizerat	>6.5	Y	>2.3	>1.2	Hiperlipidemia, ECV> 60 años
2001	Consensus / Sniderman	-	-	>1.5	> percentil 75	Hiperlipidemia en familiar de 1er grado
2003	British mapping/ Naoumova	> percentil 95	Y	> percentil 90	-	Hiperlipidemia en familiar 1er y 2do grado
2004	Dutch clinical/ Veerkamp	>6.0	Y	>1.5	>1.2	Hiperlipidemia en familiar de 1er grado
2004	Huertas-Vázquez	> percentil 90	O	> percentil 90	> percentil 90	ECV (IAM) <60 años en el probando o familiar 1er grado. Un familiar 1er grado con TG> percentil 90
2014	Aguilar-Salinas	>150 mg/dL	O	>200 mg/dL	> percentil 90	ECV (IAM) < 60 años. Al menos 3 miembros de la familia diferentes: uno con hipercolesterolemia, uno con hipertrigliceridemia

						y uno con hiperlipidemia mixta.
2005	GEMstudy / Wyszynski	-	-	>percentil 75	-	Caso índice y un familiar con perfil de lípidos relevante
2014	Mata	>200 mg/dL	Y/O	<240 mg/dL (LDL >160 mg/dL)	-	2 o más miembros de la familia con hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia y hiperlipidemia mixta

HLFC: hiperlipidemia familiar combinada, TG: triglicéridos, CT: colesterol total, ApoB: apolipoproteína B, ECV: enfermedad cardiovascular, IAM: infarto agudo miocardio.

*Adaptado de Bello-Chavolla et al. (12)

Actualmente, dentro de los criterios diagnósticos se incluye la presencia de uno de los fenotipos lipídicos característicos más niveles de apolipoproteína B (apoB) por encima del percentil 90 para edad y género, que como se mencionó anteriormente, en población mexicana, corresponde a >99 mg/dL en mujeres y >108 mg/dL en hombres; así como antecedentes familiares de dislipidemia y antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular (ECV) prematura. El diagnóstico genético es complejo y en la mayoría de los casos no es posible por la naturaleza oligogénica de la enfermedad y por la accesibilidad a este tipo de estudios. De igual forma, el estudio en cascada a los familiares del individuo afectado es controversial, algunos

autores lo consideran imperativo, otros afirman que no es una estrategia costo/efectiva.

Se conoce que el síndrome metabólico y la HLFC son entidades diferentes que pueden coincidir en un gran número de casos; comparten algunas características fisiopatológicas y se ha sugerido que el vínculo entre ambas es la resistencia a la insulina. En un estudio realizado en México por Zamora-Barrón y cols (11), se reportó una alta prevalencia (71.6%) de síndrome metabólico en pacientes con HLFC y se observó que la presencia de este síndrome contribuye en la severidad de la dislipidemia en HLFC, agravando la hipertrigliceridemia y la hipoalfalipoproteinemia.

Se ha demostrado que una tercera parte de los pacientes con HLFC desarrollan alguna manifestación de ECV. En un estudio longitudinal de 20 años realizado por Austin et al. (17), se reportó que los familiares de primer grado de los pacientes con HLFC tienen un mayor riesgo de morir por ECV independientemente de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales.

Las estrategias de prevención primaria han variado con el paso del tiempo, en las guías de las Sociedades Europeas de Cardiología y Aterosclerosis (ESC/EAS) publicadas en 2016, se deja de considerar a los pacientes con HLFC como de alto riesgo cardiovascular y se propone que el riesgo se calcule de la misma forma que en la población en general con estratificación de riesgo por la tabla SCORE (Systemic Coronary Risk Estimation, por sus siglas en inglés).

En un estudio longitudinal de 15 años publicado en 2019 por Luitjen et al (8), se demostró que casi 1 de cada 4 pacientes con HLFC, desarrollaron ECV de nueva aparición durante este período de tiempo. Además, como objetivo secundario evaluaron si la estimación de riesgo cardiovascular basada en la escala o tablas SCORE, como se propone en las guías ESC/EAS 2016, está justificado. Ellos demostraron que el aumento del riesgo de ECV en los pacientes con HLFC en comparación con los cónyuges no se explica completamente por los factores de riesgo que subyacen en la tabla SCORE. Este hallazgo implica automáticamente que la calibración de la tabla SCORE es subóptima para HLFC y que subestima el riesgo cardiovascular, lo que sugiere que un tratamiento más agresivo para evitar un riesgo de ECV excesivo en HLFC está justificado.

En un estudio realizado por Skoumas et al. (18), se observó que la hipertensión, diabetes y el síndrome metabólico fueron predictores significativos de eventos cardiovasculares independientemente de la edad, el sexo y la presencia de enfermedad coronaria previa, en pacientes con HLFC. Recientemente, se ha propuesto a la lipoproteína (a) (Lp (a)) como predictor de ECV en pacientes con dislipidemias primarias. Los estudios de aleatorización mendeliana han establecido que la Lp (a) genéticamente elevada es un factor de riesgo de enfermedad coronaria, con niveles superiores a 0,5 g/L asociados de forma independiente con un mayor riesgo. En un estudio llevado a cabo por Ellis et al. (13), se investigó las frecuencias y asociaciones de HLFC e hiper-Lp (a) en pacientes que presentan FH fenotípica sin mutación patogénica detectable y se reportó que en los sujetos con

Lp(a) elevada y HLFC, existe un aumento de 32.7% en eventos cardiovasculares. Por lo que sería de utilidad contar con un marcador cuantitativo medible de riesgo cardiovascular, como la Lp (a), en pacientes con HLFC, especialmente en los pacientes con riesgo bajo de acuerdo con la tabla SCORE.

En el 2020 la Sociedad Americana de Cardiología (AHA, por sus siglas en inglés) publicó una declaración científica con recomendaciones específicas para realizar pruebas genéticas en enfermedades cardiovasculares heredadas, en ésta incluyen la hipercolesterolemia familiar (HF) como el único desorden lipídico en el que se recomienda realizar pruebas genéticas, como método de prevención primaria de ECV (19).

El tratamiento en individuos con HLFC se enfoca en disminuir el riesgo cardiovascular, con el objetivo de reducir la morbilidad y mortalidad prematura, mejorar la calidad de vida y aumentar la longevidad, para lo cual se recomiendan medidas farmacológicas y no farmacológicas. Estas últimas se enfocan en el control de factores de riesgo cardiovascular modificables, como síndrome metabólico, sobrepeso, obesidad, tabaquismo y alcoholismo. El tratamiento farmacológico de primera línea son las estatinas de alta intensidad, que están recomendadas tanto en pacientes con hipercolesterolemia como en pacientes con hipertrigliceridemia. Se ha visto que la elevación de LDL conlleva mayor riesgo cardiovascular cuando está acompañada de elevación de TG, y que las estatinas disminuyen el riesgo cardiovascular en la misma proporción cuando está ausente o presente la hipertrigliceridemia. Tanto las guías europeas como las americanas (ESC/EAS 2018

y AHA/ACC 2019) sugieren metas terapéuticas centradas en colesterol LDL, colesterol no-HDL y apoB en pacientes con HLFC. Estas metas son: LDL-C <70 mg/dL, No-HDL-C < 100 mg/dL y apoB < 80 mg/dL (20, 21, 22).

La eficacia del tratamiento hipolipemiante y el cumplimiento de los objetivos terapéuticos ha sido investigado por varios grupos internacionales. En el estudio EUROASPIRE III (23), que se llevó a cabo en 12 países europeos, se reportó que las metas de lípidos en pacientes con tratamiento hipolipemiante se alcanzaron solo en el 45.6% de los pacientes sin diabetes y en el 47.3% de los pacientes con diabetes, durante un periodo de 10 años. Por su parte, en el EUROASPIRE IV (24), se reportó que solo el 32.7% de los pacientes alcanzaron las metas de tratamiento. En cuanto a población mexicana con HLFC, en un estudio realizado por Zamora-Barrón et al. (11), se observó que solo el 35.4% de pacientes logró las metas de LDL-C, durante 2 años de seguimiento.

Queda claro que a pesar de ser bien conocida la importancia de alcanzar las metas de tratamiento hipolipemiante en pacientes con HLFC y en individuos con alto riesgo cardiovascular, éstas se logran solo en una pequeña proporción de pacientes. En este estudio se pretende conocer la población de nuestro centro que se encuentra en metas terapéuticas, y de forma secundaria determinar la relación entre Lp(a) y eventos cardiovasculares de sujetos con HLFC.

Planteamiento del problema

La hiperlipidemia familiar combinada es la dislipidemia primaria más frecuente a nivel mundial y se asocia a un porcentaje sustancial de ECV prematura. Esto se hace relevante especialmente en población mexicana ya que la prevalencia de HLFC se ha reportado aún mayor en comparación con los reportes internacionales.

Las metas de tratamiento en las dislipidemias primarias son difícilmente alcanzadas. Se reporta que en países europeos menos del 50% de los pacientes con enfermedades crónicas no transmisibles, como HLFC, alcanza las metas terapéuticas recomendadas por las guías internacionales. En México existen pocos estudios que investiguen el cumplimiento de estas metas en pacientes con HLFC.

En este contexto, de acuerdo con las guías internacionales de manejo de dislipidemias las metas en estos sujetos se centran en LDL-C ($< 70\text{mg/dl}$), no-HDL ($<100\text{ mg/dL}$) y apoB ($<80\text{ mg/dL}$); sin embargo, recientemente se han evaluado otros factores de riesgo residual en sujetos con dislipidemias primarias, tales los niveles de Lp(a), el cual se conoce como marcador de riesgo cardiovascular en Hipercolesterolemia Familiar, pero no existe información precisa de su correlación en sujetos con HLFC en población mexicana.

Justificación

Debido a la alta frecuencia de HLFC en población mexicana y su relación con enfermedad cardiovascular, que se ha reportado como la principal causa de mortalidad en México, es necesario conocer la eficacia del tratamiento hipolipemiante en estos pacientes y determinar la proporción en que se implementan las recomendaciones actuales de las guías de manejo en dislipidemias.

Existe información escasa en relación con el cumplimiento de las metas de dislipidemias primarias en nuestro país. El INCMNSZ es un centro especializado y de referencia en México y América Latina; en la Clínica de Dislipidemias se da atención integral y seguimiento a los sujetos con HLFC, lo cual permite que se haga posible estudiar los desenlaces en este grupo específico de individuos. Además, es útil identificar información adicional acerca de factores que contribuyan con el riesgo cardiovascular residual en las dislipidemias primarias, como la Lp(a) en HLFC.

En fin, conocer la epidemiología de nuestra población y la eficacia del tratamiento hipolipemiante en la misma es imperativo, para la implementación de medidas específicas de prevención ajustadas a nuestras necesidades, que permitan mejorar el pronóstico y la calidad de vida de estos individuos.

Preguntas de investigación

1. ¿Cuál es la eficacia del tratamiento hipolipemiante en pacientes con HLFC?
2. ¿Existe una correlación entre los niveles de lp(a) y enfermedad cardiovascular en los pacientes HLFC?

Hipótesis

- Hipótesis alterna: Menos del 40% de los pacientes con HLFC lograrán metas de tratamiento a 10 años.
- Hipótesis nula: Más del 40% alcanzaran metas de tratamiento a 10 años.

Objetivos

Objetivo Principal

Evaluar la eficacia del tratamiento hipolipemiante en pacientes con HLFC a los 3, 5 y 10 años.

Objetivos Específicos

1. Describir la concentración de Lp(a) en pacientes con HLFC.
2. Conocer la asociación entre los niveles de Lp(a) y la presencia de desenlaces cardiovasculares en pacientes con HLFC.

Material y métodos

Tipo de Estudio

1. Observacional.
2. Longitudinal
3. Retroprolectivo.
4. Descriptivo
5. Cohorte.

Ubicación temporal y espacial

Cohorte de pacientes con Hiperlipidemia familiar combinada con seguimiento en la Clínica de Dislipidemias en el periodo correspondiente del 2010 al 2020.

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

Ciudad de México, México.

Criterios de selección

Inclusión

1. Sujetos con diagnóstico de Hiperlipidemia familiar combinada atendidos en la Clínica de Dislipidemias del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”.
2. Edad de 18 a 80 años.
3. Medición de Lp(a) durante el tiempo de seguimiento.

Exclusión

1. Participantes con diagnóstico de otra dislipidemia primaria.
2. Tratamiento previo o actual con inhibidores de PCSK9.
3. Participantes con diagnóstico de hipotiroidismo no controlado u otras endocrinopatías asociadas a dislipidemia secundaria.
4. Uso actual o reciente de fármacos que aumenten o disminuyan las concentraciones de lípidos (esteroides, terapia de reemplazo hormonal, antiretrovirales, etc)
5. Sujetos con Enfermedad renal crónica (tasa de filtrado glomerular <60 ml/min)
6. Enfermedades oncológicas, reumatológicas y hematológicas o cualquier otra comorbilidad que aumente el riesgo de eventos cardiovasculares.

Eliminación

1. Participantes en los que no se puedan obtener alguna variable clínica, bioquímica o antropométrica.
2. Sujetos en los que no se logre realizar un seguimiento a los 10 años

Cálculo del tamaño de la muestra

No es necesario determinar un tamaño de muestra debido a que se incluyeron los pacientes con diagnóstico de HLFC atendidos en la Clínica de Dislipidemias del INCMNSZ.

Resultados

Las características basales de la población estudiada se muestran en la **Tabla 1**. Se incluyó un total de 189 pacientes con diagnóstico de HLFC que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión descritos anteriormente. El tiempo de seguimiento fue de 10.04 (9.54-10.52) años y 1455.8 años-persona. La medición de Lp(a) se realizó en 48 sujetos de la cohorte estudiada.

De los 189 pacientes incluidos 115 fueron mujeres (61.4%) y la mediana de edad al diagnóstico fue de 52 años (rango intercuartil, 42-58). Con respecto a antecedentes familiares de enfermedades cardiovasculares, el 54%, 70.9% y 20.6% de los sujetos refirió historia familiar de enfermedad cardiovascular, hipertensión y enfermedad vascular cerebral, respectivamente.

En cuanto a las comorbilidades, las más frecuentes fueron DM2 (39.7%) y HAS (39.2%), con muy poca diferencia entre ambas; y solo 9 pacientes (4.8%) refirieron historia personal de cardiopatía isquémica al momento del diagnóstico. Por otra parte, el antecedente personal de tabaquismo estuvo presente en 65 pacientes (34.65%).

En la Tabla 1 se muestran las características antropométricas y bioquímicas de la población. La mediana de IMC fue de 27.05 (rango intercuartil, 24.7-30.03). La mediana de CT basal fue 221 mg/dl (rango intercuartil, 196-252); la mediana de TG

basal fue de 215 mg/dL (rango intercuartil 153.5-326.5); los niveles de Lp(a) fueron 3.93 mg/dl (rango intercuartil, 7.01-26.1). El fenotipo lipídico basal en su mayoría fue dislipidemia mixta 59.8%, mientras que el fenotipo lipídico normal se encontró en el 12.7% de la población estudiada. De los 189 pacientes incluidos la mayoría (84.1%) recibía tratamiento hipolipemiante al momento de la medición del perfil de lípidos basal, siendo la estatina más fibrato la combinación farmacológica más común con un 24.9% y el medicamento menos utilizado el ezetimibe (4.2%).

Tabla 1. Características generales basales de la población

Variable (basal)	Pacientes con HLFC (n=189)
Sexo (mujer)	115 (60.8)
Edad (años)	52 (42-58)
IMC (kg/m ²)	27 (24.7-30.03)
Antecedente familiar HAS	134 (70.9)
Antecedente familiar IAM	102 (54)
Antecedente familiar EVC	39 (20.6)
Antecedente familiar pancreatitis	13 (6.9)
Comorbilidades	
Diabetes Mellitus tipo 2	75 (39.7)
Hipertensión arterial sistémica	74 (39.2)
Pancreatitis	10 (5.3)
Cardiopatía isquémica	9 (4.8)
Enfermedad cerebral vascular	2 (1.1)
Enfermedad vascular periférica	11 (5.8)
Tabaquismo	65 (34.6)
Características bioquímicas	

Colesterol total (mg/dL)	221 (196-252)
Colesterol LDL (mg/dL)	131.5 (107-158)
Triglicéridos (mg/dL)	215 (153.5-326.5)
Colesterol HDL (mg/dL)	42 (36-48)
Colesterol no-HDL	177 (148-210.5)
Apolipoproteína B (mg/dL)	120 (108-142.5)
Lipoproteína (a) (mg/dL)*	7.01 (3.93-26.1)
Tratamiento	
Tratamiento hipolipemiante	159 (84.1)
Estatina	104 (55.1)
Fibratos	45 (23.8)
Ezetimibe	8 (4.2)
Estatinas + fibratos	47 (24.9)
Estatina + ezetimibe	9 (4.8)
Estatina + fibrato + ezetimibe	13 (6.9)
<p>Los datos se muestran como media (+/-desviación estándar) o mediana (rango intercuartil) dependiendo de la distribución de las variables. Las variables cualitativas se expresan como frecuencias y porcentajes (%).</p> <p>*n=48</p>	

En la tabla 2 se muestra el tipo de tratamiento hipolipemiante utilizado por los pacientes en cada punto del seguimiento. Destaca que la mayoría de los sujetos incluían en su tratamiento estatinas (55.1%), ya sea en monoterapia o combinada. Además, en todos los puntos del seguimiento el tratamiento más frecuente fue la combinación de estatina y fibrato con 24.9%, 45.5%, 50.8%, 53.4% y 46% al momento basal, a 1 año, 3 años, 5 años y 10 años respectivamente.

Tabla 2. Características del tratamiento hipolipemiante en cada momento del seguimiento.

Tratamiento hipolipemiante	Basal	1 año	3 años	5 años	10 años
Sin tratamiento	30 (15.9)	21 (11.1)	26 (13.8)	18 (9.5)	22 (11.6)
Estatina	35 (18.5)	48 (25.4)	36 (19)	27 (14.3)	29 (15.3)
Fibratos	45 (23.8)	21 (11.1)	15 (7.9)	23 (12.2)	21 (11.1)
Ezetimibe	8 (4.2)	-	-	12 (6.3)	12 (6.3)
Estatina + fibrato	47 (24.9)	86 (45.5)	96 (50.8)	101 (53.4)	87 (46)
Estatina + ezetimibe	9 (4.8)	-	2 (1.1)	1 (0.5)	2 (1.1)
Estatina + fibrato + ezetimibe	13 (6.9)	11 (5.8)	9 (4.8)	3 (1.6)	5 (2.6)
Omega 3	-	-	-	-	2 (1.1)
Estatina + omega 3	-	-	-	-	1 (0.5)
Fibrato + omega 3	-	1 (0.5)	2 (1)	1 (0.5)	1 (0.5)
Estatina + fibrato + omega 3	2 (1.1)	1 (0.5)	3 (1.6)	1 (0.5)	2 (1.1)

Los datos se expresan como frecuencias y porcentajes

En lo referente al tratamiento y la intensidad de estatina, la mayoría de los pacientes estaban con estatinas de moderada intensidad en todos los momentos del seguimiento, 30.7% (basal), 48.7% (1 año), 45% (3 años), 23.4% (5 años) y 40.7% (10 años). Y solo el 22.8% tenían estatina de alta intensidad (Tabla 3).

Tabla 3. Intensidad de la dosis de estatina en los diferentes momentos del seguimiento.

Intensidad de la dosis de estatina	Basal n = 115	1 año n = 146	3 años n = 147	5 años n =147	10 años n =139

Baja	14 (7.4)	10 (5.3)	43 (22.8)	31 (16.4)	26 (13.8)
Moderada	58 (30.7)	92 (48.7)	85 (45)	82 (43.4)	77 (40.7)
Alta	43 (22.8)	44(23.3)	19 (10.1)	34 (18)	36 (19)
Los datos se expresan como frecuencias y porcentajes					

En cuanto a las concentraciones de lípidos sanguíneos durante el seguimiento de los sujetos (Tabla 4); no hubo diferencia estadística significativa en la concentración de TG, y HDL-C, posterior a 1, 3 y 5 años del diagnóstico, sin embargo, se encontró significancia estadística al comprarar la concentración basal de CT ($p=0.005$), No HDL-C ($p=0.04$) y LDL-C ($p=0.047$) a los 10 años. A pesar de no mostrar diferencia significativa entre los niveles de TG basales y a los 10 años del diagnóstico, la concentración de esta lipoproteína fue menor al término del seguimiento que en cualquier otro momento de este (1, 3 y 5 años), incluso alcanzando niveles normales en una gran proporción de los casos.

Tabla 4. Concentración de lípidos en los diferentes momentos del seguimiento

Concentración de lípidos	Basal	1 año	3 años	5 años	10 años	P
Colesterol total (mg/dL)	219 (128-357)	210 (136-347)	200 (138-361)	200 (98-354)	193 (113-366)	0.005
Triglicéridos mg/dL	195 (41-863)	162 (65-519)	160 (63-357)	158 (72-758)	149 (59-768)	0.54
Colesterol HDL (mg/dL)	42 (20-115)	45 (25-112)	43 (22-78)	43 (24-95)	46 (26-76)	0.11

Colesterol no-HDL (mg/dL)	173 (71-289)	164 (86-311)	157 (98-313)	155 (61-313)	147 (82-314)	0.04
Colesterol LDL (mg/dL)	135 (59-259)	123 (66-282)	124 (44-283)	120 (30-285)	121 (54-286)	0.047
Los datos se expresan como mediana (mínimo-máximo)						

La eficacia del tratamiento hipolipemiante se midió por medio del cumplimiento de las metas de tratamiento establecidas para pacientes con HLFC (tabla 5a). El 43.4% de la población presentó de forma basal una concentración de LDL-C menor a 130 mg/dL, mientras que a los 10 años 52.9% de los sujetos cumplía con la misma meta. Únicamente 17.6% y 2.1% de los participantes presento LDL-C menor a 100 mg/dl y 70 mg/dl, respectivamente. Solo 1 individuo (0.5%) logró LDL-C < 55 mg/dl a los 10 años del seguimiento. La meta de TG < 150 mg/dl al momento basal se encontró en el 23.3% y esta proporción fue aumentando de forma paulativa en cada momento del seguimiento, siendo de 37.8% a los 10 años. Las metas de No HDL-C <130 mg/dL se cumplieron en 13.2% de individuos al momento de su inclusión al estudio vs 28.6% a los 10 años; y No HDL-C <100 en 3.1% de los pacientes de forma basal vs 9.5% a los 10 años. En la tabla 5b se observa que al comparar el cumplimiento de metas basal con el de 10 años, la meta que presentó mayor porcentaje de cambio fue el No-HDL-C con 15.4%, seguido de TG con 14.5%.

Tabla 5a. Cumplimiento de metas de tratamiento en HLFC en los diferentes momentos del seguimiento

Metas de tratamiento	Basal	1 año	3 años	5 años	10 años
Colesterol LDL <130 mg/dL	82 (43.4)	86 (45.5)	89 (47.1)	95 (50.3)	100 (52.9)

Colesterol LDL <100 mg/dL	33 (17.6)	26 (13.8)	28 (14.8)	35 (18.5)	45 (23.8)
Colesterol LDL <70 mg/dL	4 (2.1)	2 (1.1)	4 (2.1)	9 (4.8)	10 (5.4)
Colesterol LDL <55 mg/dL	2 (1.1)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (1.1)	1 (0.5)
Triglicéridos <150 mg/dL	44 (23.3)	54 (28.6)	58 (30.7)	60 (32.1)	70 (37.8)
Colesterol no-HDL <160 mg/dL	61 (32.3)	71 (37.6)	78 (41.5)	78 (41.7)	93 (49.2)
Colesterol no-HDL <130 mg/dL	25 (13.2)	25 (13.2)	29 (15.4)	27 (14.4)	54 (28.6)
Colesterol no-HDL <100 mg/dL	6 (3.1)	5 (2.6)	4 (2.1)	7 (3.7)	18 (9.5)
Los datos se expresan como frecuencias y porcentajes					

Tabla 5b. Cumplimiento de metas y porcentaje de cambio en el momento basal y a los 10 años

Metas de tratamiento	Basal	10 años seguimiento	% cambio en el cumplimiento
LDL <70 mg/dL	2.1%	5.4%	3.3%
LDL <100 mg/dL	17.6%	23.8%	6.2%
No HDL-C <100 mg/dL	3.1%	9.5%	6.4%
No HDL-C <130 mg/dL	13.2%	28.6%	15.4%
Triglicéridos <150 mg/dL	23.3%	37.8%	14.5%
Los datos se expresan como porcentajes			

Las metas de tratamiento de acuerdo con el fenotipo lipídico se presentan en la Tabla 6. El fenotipo mas frecuente a lo largo del seguimiento de la cohorte fue el patrón mixto seguido de hipercolesterolemia aislada. No hubo diferencia entre los grupos, al categorizarlos por fenotipo, con relación al sexo y edad de diagnóstico de HLFC. El fenotipo de hipercolesterolemia aislada no logró metas de LDL-C <70 mg/dL en ningún punto del seguimiento (basal, 1 año, 3 años, 5 años y 10 años).

En el fenotipo mixto, la meta de TG<150 mg/dL se cumplió en el 2.27%, 35.1%, 41.4%, 46.6% y 46.8% en cada momento del seguimiento respectivamente.

Tabla 6. Metas de tratamiento de acuerdo con el fenotipo lipídico

Fenotipo lipídico	Meta de tratamiento	Basal	1 año	3 años	5 años	10 años
Hipercolesterolemia aislada	LDL-C <100 mg/dL	1 (3.12%)	4 (16.6%)	4 (19.04%)	1 (3.33%)	4 (10.25%)
	LDL-C <70 mg/dL	0	0	0	0	0
	TG<150 mg/dL	20 (45.5%)	16(29.9%)	16 (27.6%)	15 (25%)	12 (18.7%)
	No-HDL-C <130 mg/dL	0	5 (20.8%)	6 (20.7%)	2 (7.4%)	3 (6.12%)
	No-HDL-C <100 mg/dL	0	1 (20%)	1 (33.3%)	0	0
Hipertrigliceridemia aislada	LDL-C <100 mg/dL	14 (43.8%)	7 (29.1%)	4 (19.04%)	10 (33.3%)	10 (25.64%)
	LDL-C <70 mg/dL	1 (25%)	1 (50%)	0	5 (55.5%)	3 (37.5%)
	TG<150 mg/dL	1 (2.27%)	7 (12.9%)	7 (12.1%)	6 (10%)	9 (14%)
	No-HDL-C <130 mg/dL	0	8 (33.3%)	8 (27.6%)	9 (33.3%)	11 (22.4%)
	No-HDL-C <100 mg/dL	0	1 (20%)	0	3 (42.8%)	7 (46.6%)
Mixto	LDL-C <100 mg/dL	3 (9.3%)	9 (37.5%)	10 (47.61%)	15 (50%)	16 (41%)
	LDL<70 mg/dL	1 (25%)	0	1 (50%)	2 (22.2%)	4 (50%)
	TG<150 mg/dL	1 (2.27%)	19(35.1%)	24 (41.4%)	28 46.6%)	30 (46.8%)
	No-HDL-C <130 mg/dL	1 (100%)	4 (16.6%)	11 (37.9%)	13 (48.14%)	22 (44.8%)
	No-HDL-C <100 mg/dL	1 (100%)	0	1 (33.3%)	4 (57.14%)	4 (26.6%)
Normal	LDL-C <100 mg/dL	14(43.75%)	4 (16.6%)	3 (14.28%)	4 (13.3%)	9 (23%)
	LDL-C <70 mg/dL	2 (50%)	1(50%)	1 (50%)	2 (22.2%)	1 (12.5%)
	TG<150 mg/dL	22 (50%)	12(22.2%)	11 (18.96%)	11 18.3%)	13 (20.3%)
	No-HDL-C <130 mg/dL	0	7(29.16%)	4 (13.8%)	3 (11.1%)	13 (26.53%)
	No-HDL-C <100 mg/dL	0	3 (60%)	1 (33.3%)	0	4 (26.6%)
Los datos se expresan como frecuencias y porcentajes						

En cuanto a los niveles de Lp(a) de acuerdo con el fenotipo lipídico, los niveles de Lp(a) fueron mayores en los sujetos con hipercolesterolemia aislada sin embargo

no se encontró diferencia estadísticamente significativa ($p=0.121$) en la concentración de esta partícula y los diferentes fenotipos (Tabla 7).

Tabla 7. Características basales y Lp(a) de la población según el fenotipo lipídico

Variable Mediana (min-max)	Fenotipo lipídico					
	Hipercolesterolemia aislada	Hipertrigliceridemia aislada	Mixto	Normal	Total	P
Colesterol total (mg/dl)	240.45 (203-357)	182.3 (220-250)	148.46 (174-363)	165.5 (128-199)	226.49 (120-363)	0.01
C-LDL (mg/dl)	163.96 (123-259)	100.27 (66-188)	149.45 (68-276)	95.13 (59-126)	135.78 (59-276)	0.48
Triglicéridos (mg/dl)	122.45 (59-195)	255.3 (90-469)	347.85 (147-1971)	115.75 (41-149)	277.45 (41-1971)	0.643
C-HDL (mg/dl)	52.09 (38-72)	36 (12-50)	41.89 (15-115)	46.67 (20-87)	42.75 (12-115)	0.621
C- No HDL (mg/dl)	188.36 (142-289)	146.3 (101-206)	204.3 (133-340)	117.38 (71-146)	182.2 (71-340)	0.124
ApoB (mg/dl)	129.5 (81-197)	113.3 (68-145)	138.27 (99-254)	91.29 (44-120)	127.32 (44-254)	0.02
Lp(a)	45.35 (5.26-98.9)	17.35 (2-69.9)	14.44 (2-86.1)	12.92 (2.09-32.5)	16.72 (2-98.9)	0.121
Edad al diagnóstico (años)	51.55 (25-72)	52.9 (35-71)	50.36 (26-74)	48.21 (26-78)	50.63 (25-78)	0.471
Sexo (mujer)	19	13	68	15	115	0.19

Se presentaron un total de 19 (13.1%) eventos cardiovasculares (17 IAM, 2 EVC) durante el periodo de seguimiento de 10 años, con una tasa de incidencia de 131 eventos por cada 1000 pacientes (1 ECV por cada 76.6 años-persona y 1 IAM por cada 85.63 años-persona) (Grafico 1).

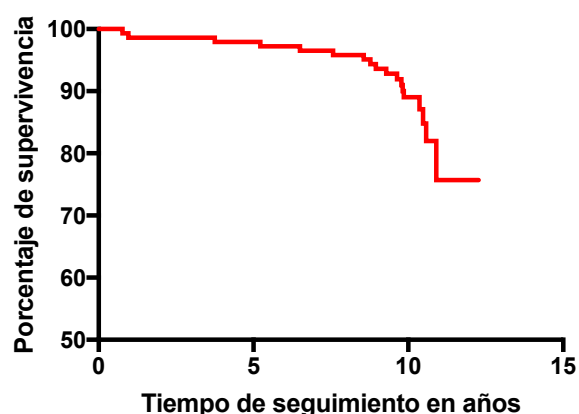


Gráfico 1. Curva de Kaplan-Meier para evaluar incidencia de eventos cardiovasculares

Al evaluar el riesgo de eventos cardiovasculares a 10 años, y su relación con niveles de Lp(a) (mayor a 30 mg/dl), encontramos un aumento de RR de 8.22 (IC 1.818-37.16, $p=0.006$). Al ajustar el modelo por sexo, antecedentes familiares de ECV, DM2, HAS y otras variables, encontramos un aumento de riesgo de 17.51 (IC 2.28-134.24, $p=0.005$) (Tabla 8).

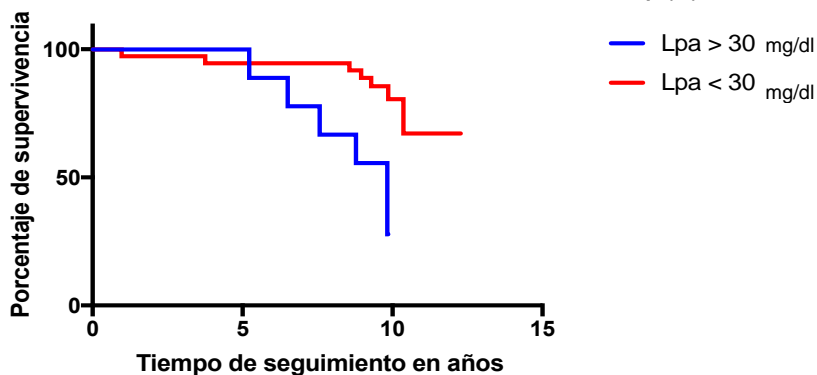
Tabla 8. Modelo de riesgos proporcionales de Cox para evaluar riesgo de evento cardiovascular a 10 años.

	beta	RR	IC 95%	p
Lpa > 30 mg/dl	2.106	8.220	1.818-37.16	0.006
Lpa > 30 mg/dl*	2.862	17.51	2.284-134.24	0.005

*Ajustado por sexo, antecedente familiar de ECV, diabetes, hipertensión, tabaquismo, colesterol no-HDL, IMC, estatina, edad de diagnóstico.

En el Gráfico 2, se observa que en los sujetos en los que se encontró una concentración de Lp(a) mayor a 30 mg/dl, presentaron durante el tiempo de seguimiento una mayor incidencia de ECV.

Gráfico 2. Gráfico de Kaplan-Meier para evaluar incidencia de eventos cardiovasculares asociados a los niveles de Lp(a).



Discusión

La HLFC es la dislipidemia primaria más frecuente a nivel mundial y se asocia al desarrollo de cardiopatía isquémica prematura, sin embargo, esta dislipidemia con frecuencia permanece sin diagnosticar. Se ha reportado que la mortalidad cardiovascular en pacientes con esta enfermedad es 70% mayor en comparación con la población en general (2,3). Además, es una patología que puede tener un impacto importante en la prevención de enfermedades cardiovasculares, que son la primera causa de mortalidad en México. En esta cohorte se observó la clara asociación que se ha reportado entre el síndrome metabólico y la HLFC. Siendo las comorbilidades más frecuentes DM2 (39.7%) y HAS (39.2%), con muy poca diferencia entre ambas. Además, el IMC promedio fue de 27 (rango intercuartil, 24.7-30.03) por lo que nuestra cohorte posee importantes factores de riesgo cardiovascular agregados al diagnóstico basal de dislipidemia.

Por otra parte, se ha descrito que la HLFC habitualmente se presenta con un perfil de lípidos caracterizado por triglicéridos menor a 500 mg/dL y con niveles de colesterol total menores a 300 mg/dL. En nuestra población, el promedio de CT basal fue de 221 mg/dL (rango intercuartil, 196-252), el promedio de TG fue 215 mg/dL (rango intercuartil, 153.5-326.5), HDL-C de 42 mg/dL (rango intercuartil 36-48), y LDL-C de 131.5 (rango intercuartil 107-158). Nuestros resultados son concordantes con los datos publicados por Zamora-Barrón et al, que incluyó en su totalidad sujetos mexicanos, y reportó un promedio de CT de 232.7 ± 59.8 mg/dL,

de TG 311.6 ± 198 mg/dL, de HDL-C 39.4 ± 12 mg/dL, y de LDL-C 144.5 ± 60.9 mg/dL. Los niveles de ApoB en este estudio fueron de 160.5 ± 43.5 mg/dL, mientras que en nuestra población fue más bajo de 120 (rango intercuantil, 108-142.5).

En pacientes con HLFC, el fenotipo lipídico que se ha reportado en la literatura con mayor frecuencia es el de hipertrigliceridemia aislada (61%), seguido del fenotipo mixto (40%), sin embargo, en nuestro estudio esta relación se observó a la inversa, siendo el fenotipo más frecuente el mixto (59.8%), seguido de hipertrigliceridemia aislada (15.9%); y de forma interesante el fenotipo menos común fue el de hipercolesterolemia aislada (11.6%), incluso menos frecuente que el fenotipo normal con hiperapobetalipoproteinemia (12.7%).

En cuanto al tratamiento en el momento basal una proporción no despreciable de pacientes se encontraba sin ningún tipo de tratamiento farmacológico (15.9%) y es interesante que a los 10 años de seguimiento el 12% de individuos continuaba sin ningún fármaco hipolipemiente. De los pacientes que tenían algún tipo de estatina, solo el 53.1% y el 59.4% tenían estatina de intensidad moderada-alta al inicio del estudio y a los 10 años de seguimiento, respectivamente, a pesar de las últimas recomendaciones sobre el uso de estatina a dosis moderada-alta en el tratamiento de HLFC.

Existen pocos estudios que investiguen el cumplimiento de metas terapéuticas a largo plazo en población mexicana con HLFC. Por su parte, en población europea según el EUROASPIRE III, el 42.7% de los pacientes en tratamiento aún no habían

alcanzado este objetivo después de 10 años de seguimiento. Esta cifra fue incluso menor en el EUROASPIRE IV, en el que se reportó que el 80.5% de los sujetos se encontraban fuera de metas, después de 15 años de seguimiento. En nuestra cohorte, el 17.6% de la población presentó de forma basal unos niveles de LDL-C menores a 100 mg/dL, y a los 10 años de seguimiento solo el 23.8% alcanzó esta meta, siendo concordante con los datos reportados en el EUROASPIRE IV.

Si se evalúa el porcentaje de la población que cumple objetivos más estrictos, como los evaluados en el EUROASPIRE III (objetivo de LDL-C < 70mg/dl y No HDL-C < 100mg/d), el cumplimiento de estas metas en nuestra población a los 10 años fue únicamente del 5.4% y 9.5% respectivamente. Destaca que solo 1 paciente (0.5%) presentó LDL-C < 55 mg/dl a los 10 años. A pesar de no encontrarse como una meta principal en dislipidemias primarias como HLFC, la concentración de TG < 150 mg/dl mantuvo un cumplimiento de forma sostenida y con mayor frecuencia durante los distintos momentos del seguimiento, siendo de 37.8% a los 10 años.

Si bien la HLFC no es la dislipidemia primaria que confiere mayor riesgo cardiovascular, es claro que la prevalencia de ECV en esta población es mayor que a la población general. En población con HLFC, trabajos como los de Skoumas et al. han descrito incidencias de ECV de 5.9% y muerte cardiovascular del 3% en un seguimiento de 9 años. En otra cohorte holandesa la incidencia acumulada de eventos fue 5.4 veces mayor que la población general, en una mediana de 15 años de seguimiento. En nuestra población, 19 pacientes (13.1%) presentaron eventos cardiovasculares (17 IAM, 2 EVC) durante el periodo de seguimiento de 10 años,

con una tasa de incidencia de 131 eventos por cada 1000 pacientes (1 ECV por cada 76.6 años-persona y 1 IAM por cada 85.63 años-persona); tasas y prevalencias mayores que las reportadas en literatura internacional. De forma interesante, únicamente 22 sujetos (11.7%) presentaban antecedente personal de enfermedad cardiovascular al inicio del seguimiento, por lo cual la tasa de incidencia de ECV en la población, sin duda se vio contribuida por el poco cumplimiento de metas terapéuticas.

Es importante mencionar que en nuestra población de forma basal y durante el seguimiento, se encontró una menor concentración de lípidos en relación con descripciones de cohortes de sujetos con HFLC y que el fenotipo más frecuente fue el mixto; a pesar de esto hubo una mayor incidencia de ECV, por lo que quizá las partículas en estos individuos podrían ser más aterogénicas por acumulación de partículas de VLDL.

Recientemente se ha asociado a Lp(a), como un factor que determina un porcentaje importante de riesgo residual de enfermedad aterosclerótica en las dislipidemias primarias. Existe asociación robusta entre los niveles de Lp(a) y aumento del riesgo CV en Hipercolesterolemia familiar (HF), pero no hay reportes de la prevalencia en sujetos con HFLC en población mexicana. La concentración de esta partícula varía en cada población: en caucásicos la concentración media es 12 mg/dL, en chinos (11 mg/dL), japoneses (13 mg/dL), latinos (19 mg/dL) y raza negra (39 mg/dL). En nuestra población encontramos los niveles de Lp(a) que fueron 7.01 mg/dL (rango

intercuartilar, 3.93-26.1); no hubo diferencia en la concentración según fenotipos lipídicos, sin embargo, se encontró una menor concentración en el fenotipo mixto. Ellis et al. describieron que en los sujetos con Lp(a) elevada y HLFC, existe un aumento de 32.7% en eventos cardiovasculares. Al evaluar el riesgo de eventos cardiovasculares a 10 años, y su relación con niveles de Lp(a) en nuestra población (mayor a 30 mg/dl), encontramos un aumento de RR de 8.22 (IC 1.818-37.16, $p=0.006$). Al ajustar el modelo por sexo, antecedentes familiares de ECV, DM2, HAS y otras variables, encontramos un aumento de riesgo de 17.51 (IC 2.28-134.24, $p=0.005$); este aumento de riesgo independiente (residual), sin duda creemos que contribuye el aumento del riesgo cardiovascular de esta población, por lo que independientemente del manejo con estatinas de alta intensidad y la búsqueda de metas terapéuticas convencionales basadas en CT, LDL-C, No HDL-C, la medición de Lp(a) debe de evaluarse en los pacientes con HLFC.

Como ventajas de nuestro estudio, el INCMNSZ es un centro especializado y de referencia en México y América Latina; en la Clínica de Dislipidemias se da atención integral y seguimiento a los sujetos con HLFC, lo cual permitió establecer un adecuado seguimiento y desenlaces de esta población. Además, es de los pocos estudios que investigan cumplimiento de metas de tratamiento en pacientes con HLFC en población mexicana. Como perspectivas del estudio, se continuará el reclutamiento de participantes de la cohorte y se continuará el seguimiento para lograr un mayor poder estadístico y establecer esta asociación.

Luego de analizar los resultados del estudio, es evidente que existe un control deficiente de los pacientes con HLFC en nuestro país; y que la falta del cumplimiento de metas terapéuticas debe ser considerado una prioridad en la salud pública.

Conclusiones

Las metas de tratamiento en pacientes con dislipidemia, especialmente con HLFC, son alcanzadas en una pequeña proporción. En nuestro estudio, encontramos que solo el 23.8% y 5.4% de los participantes presentó LDL-C menor a 100 mg/dl y 70 mg/dl, respectivamente. La tasa de incidencia de eventos cardiovasculares durante el periodo de seguimiento de 10 años fue de 131 eventos por cada 1000 pacientes (1 ECV por cada 76.6 años-persona y 1 IAM por cada 85.63 años-persona).

El cumplimiento de metas terapéuticas es bajo en el seguimiento a 10 años de los sujetos con HLFC atendidos en la Clínica de Dislipidemias del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Bibliografía

1. J.L.Goldstein,H.G.Schrott,W.R.Hazzard,etal.,Hyperlipidemia in coronary heart disease. II. Genetic analysis of lipid levels in 176 families and delineation of a new inherited disorder, combined hyperlipidemia, *J. Clin. Invest.* 52 (1973) 1544–1568.
2. Nikkila EA, Aro A. Family study of serum lipids and lipoproteins in coronary heart-disease. *Lancet* 1973;1:954 – 9.
3. RoseHG,KranzP,WeinstockM,JulianoJ,HaftJI.Inheritance of combined hyperlipoproteinemia: evidence for a new lipoprotein phenotype. *Am J Med* 1973;54:148 – 60.
4. *Rev Invest Clin.* 2018;70:224-36
5. Aguilar Salinas CA, Zamora M, Gómez-Díaz RA, Mehta R, Gómez Pérez FJ, Rull JA. Familial combined hyperlipidemia: controversial aspects of its diagnosis and pathogenesis. *Semin Vasc Med.* 2004;4(2):203-9.
6. Brouwers, M. C. G. J. *et al.* The genetics of familial combined Hyperlipidaemia. *Nat. Rev. Endocrinol.* 8, 352–362 (2012); published online 14 February 2012; doi:10.1038/nrendo.2012.15

7. Austin M, McKnight B, Edward K, et al. Cardiovascular disease mortality in familial forms of hypertriglyceridemia: a 20 year prospective study. *Circulation* 2000;101:2777–2782
8. Luijten J, van Greevenbroek M, Schaper N, Meex S, et al. Incidence of cardiovascular disease in familial combined hyperlipidemia: A 15-year follow-up study *Atherosclerosis* 280 (2019) 1–6
9. Huertas-Vázquez A, del Rincón-Jarero JP, Canizales-Quinteros S, Vega-Hernández G, Riba L, Ramírez-Jiménez S, Aguilar-Salinas CA, Gómez Pérez FJ, Tusié-Luna MT. Replication of linkage of familial combined hyperlipidemia to chromosome 1q21-q23 in mexican families. *Ann Hum Genet* 2004; 68(pte5):419-427.
10. Aguilar-Salinas C, Gómez-Díaz R, Tusié-Luna MT. Cincuenta años de estudio de las hiperlipidemias primarias: El caso de la Hiperlipidemia familiar combinada. *Invest Clin* 2010; 51(2): 145 – 158
11. Zamora-Barrón M, Aguilar-Salinas CA, Hernández-Jiménez S, et al. Prevalencia de síndrome metabólico en pacientes con hiperlipidemia familiar combinada. *Rev Endocrinol Nutr.* 2004;12(1):46-50.
12. Bello-Chavolla O, Cruz-Bautista I, et al. Familial Combined Hyperlipidemia: Current Knowledge, Perspectives, and Controversies. *Rev Invest Clin.* 2018;70:224-36
13. Ellis KL, Hooper AJ, Burnett JR, Watts GF. Progress in the care of common inherited atherogenic disorders of apolipoprotein B metabolism. *Nat Rev Endocrinol.* 2016;12:467-84.

14. Huertas-Vazquez A, Aguilar-Salinas C, Lusa AJ et al. Familial combined hyperlipidemia in Mexicans: association with upstream transcription factor 1 and linkage on chromosome 16q24.1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25:1985–1991.
15. Huertas-Vazquez A, Plaisier C, Weissglas-Volkov D, et al. TC- F7L2 is associated with high serum triacylglycerol and differentially expressed in adipose tissue in families with familial combined hyperlipidaemia. *Diabetologia*. 2008;51:62-9.
16. Valles V, Aguilar-Salinas CA, Gómez-Pérez FJ, et al. Apolipoprotein B and AI distribution in the Mexican urban adults: results of a nation-wide survey. *Metabolism* 2002;51: 560–568
17. Austin M, McKnight B, Edward K, et al. Cardiovascular disease mortality in familial forms of hypertriglyceridemia: a 20 year prospective study. *Circulation* 2000;101:2777–2782
18. Skoumas I, Masoura C, Aznaouridis K, et al. Impact of cardio metabolic risk factors on major cardiovascular events in patients with familial combined hyperlipidemia. *Circ J*. 2013; 77:163-8.
19. Musunuro K, Hershberger R, Day S, et al. Genetic Testing for Inherited Cardiovascular Diseases. *Circ Genom Precis Med*. 2020;13:e000067. DOI: 10.1161/HCG.0000000000000067
20. Nordestgaard B, et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J*. 2010;31(23):2844-53
21. ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association

Task Force on Clinical Practice Guidelines 2019. *Circulation*. 2019;140:e596–e646

22. Mach F, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk *European Heart Journal* (2020) 41, 111–188 doi:10.1093/eurheartj/ehz455
23. EUROASPIRE Study Group. EUROASPIRE III. Management of cardiovascular risk factors in asymptomatic high-risk patients in general practice: cross-sectional survey in 12 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2010;17:530–540.
24. EUROASPIRE Study Group. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23(6):636-48.