



Universidad Nacional Autónoma de México



Facultad de Medicina

Eficacia del tratamiento hipolipemiante en una cohorte mexicana con Hiperlipidemia familiar combinada

Tesis

Para obtener el título de:

Especialista en Endocrinología

Presenta

Dr. Mario Morales Esponda

Director(a) de Tesis

Dra. Roopa Pravin Mehta

Dra. Ivette Cruz Bautista

Dr. Carlos A. Aguilar Salinas



Ciudad de México, Octubre 2020



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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

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:
DR. MARIO MORALES ESPONDA



DR. SERGIO PONCE DE LEÓN ROSALES
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

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

DR. FRANCISCO JAVIER GÓMEZ PÉREZ
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD DE ENDOCRINOLOGÍA

DRA. ROOPA PRAVIN MEHTA
TUTOR DE TESIS
PROFESOR ADJUNTO DE LA ESPECIALIDAD DE ENDOCRINOLOGÍA

Lista de Abreviaturas

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

Índice

Lista de Abreviaturas	3
Índice	4
Resumen	5
Marco teórico	7
Planteamiento del problema	18
Justificación	19
Preguntas de Investigación	20
Hipótesis	21
Objetivos	22
Material y métodos	23
- 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	28
Discusión	38
Conclusiones	44
Bibliografía	45

RESUMEN

Antecedentes: La hiperlipidemia familiar combinada (HLFC) es la dislipidemia primaria más frecuente, teniendo una prevalencia en México de 8.8%. Está bien demostrado en diferentes series el mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares (ECV) en pacientes con HLFC; a nivel global las metas de control de los pacientes con HLFC son pobremente alcanzadas. Existen pocos estudios que evalúen en una cohorte de HLFC, el cumplimiento de metas terapéuticas en México. Recientemente se ha asociado Lp(a) y aumento del riesgo cardiovascular aunque tampoco existen estudios que evalúen esta asociación en población mexicana.

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

Material y métodos: Estudio observacional, longitudinal, retroprospectivo, descriptivo y de cohorte. Se incluyó la cohorte de pacientes con HLFC con seguimiento en la Clínica de Dislipidemias del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, en el periodo correspondiente de Enero 2009 a Diciembre 2019.

Resultados: Se incluyeron 145 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión. La media del 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 47 sujetos de la cohorte estudiada. La mayoría de los participantes incluidos eran mujeres (61.4%) y la mediana de edad al diagnóstico fue de 52 años (rango intercuartilar, 42-58). La mediana de CT fue 221 mg/dl (rango intercuartilar, 192.5-150.75); los niveles de Lp(a) fueron 3.39 mg/dl (rango intercuartilar, 7.01-26.1). El 89% de los sujetos recibían tratamiento hipolipemiante. No hubo diferencia en la concentración de CT, TG, HDL-C, No HDL-

C y LDL-C posterior a 1, 3 y 5 años del diagnóstico, sin embargo, se encontró significancia estadística al comparar la concentración basal de CT ($p=0.07$), HDL-C ($p < 0.001$) y No HDL-C ($p < 0.001$) a los 10 años. Únicamente 17.4% y 2.8% de los participantes presento LDL-C menor a 100 mg/dl y 70 mg/dl, respectivamente. Ningún paciente presentó LDL-C < 55 mg/dl al diagnóstico ni a los 10 años del mismo. 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). 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, $p=0.006$).

Conclusiones: En la cohorte de sujetos con HLFC, encontramos que el 17.4% y 2.8% 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).

MARCO TEÓRICO

1. Introducción.

La hiperlipidemia familiar combinada (HLFC) es la dislipidemia primaria más frecuente y se estima que es una de las enfermedades más comunes a nivel mundial. A pesar del subdiagnóstico de esta dislipidemia

se ha reportado que la prevalencia oscila entre 0.5% y 2% en la población general. En Europa, 3.5 millones de personas padecen HLFC y este número alcanza los 2.7 millones en los Estados Unidos. La prevalencia en México es de 8.8%. Si bien la HLFC, no es la dislipidemia primaria que confiere mayor riesgo cardiovascular, esta enfermedad se presenta en 20-38% de los pacientes con antecedentes de cardiopatía isquémica, lo que refleja la importancia de establecer medidas de prevención primaria y secundaria en esta población (1,2).

La HLFC se caracteriza por fluctuaciones en el perfil de lípidos, resultando en una presentación clínica heterogénea a lo largo del tiempo en un mismo individuo, presentando fenotipos distintos: dislipidemia mixta, hipercolesterolemia aislada, hipertrigliceridemia o bien hiperapolipoproteinemia. Los sujetos en cualquier fenotipo presentan niveles de apolipoproteína B (apoB) por arriba de la percentila 90 poblacional para edad y género. Es importante recalcar que HLFC coexiste con otras enfermedades metabólicas como la obesidad, resistencia a la insulina, síndrome metabólico y diabetes mellitus tipo 2 (DM2) así como enfermedad de hígado graso no alcohólico (NAFLD), por lo cual el paso mas importante en el diagnóstico de esta dislipidemia, es justamente diferenciarla entre estas entidades

con fenotipos lipídicos similares, ya que no necesariamente ambas confieren el mismo riesgo cardiovascular (3,4).

2. Aspectos Genéticos de HLFC.

La HLFC es una enfermedad oligogénica. Se han reportado loci de susceptibilidad en sujetos pertenecientes a distintas etnias que se han mapeado en los cromosomas 1q21-23, 11p14.1-q12.1 y 16q22-24.113. Existe una importante asociación de HLFC con la región en el cromosoma 1q21-1q231. Esta región incluye varios genes, incluido el gen del factor de transcripción aguas arriba 1 (USF1) que codifica un factor de transcripción que regula casi 40 genes implicados en el metabolismo de lípidos y lipoproteínas, y se encuentra a 1.5Mb de TXNIP, un gen asociado a la hiperlipidemia mixta en ratones. Se ha demostrado que USF1 regula la expresión de L-piruvato quinasa, ácido graso sintasa y glucoquinasa, así como apoA-V, apoC-III, apoA-II, apoE, lipasa sensible a hormonas y otras enzimas involucradas en metabolismo de lípidos y carbohidratos. Pajukanta y col. caracterizó a USF1 como el principal rasgo genético de HLFC, hallazgo confirmado por Huertas-Vázquez et al. en población mexicana. Aunado a esto, diversos estudios realizados con GWAS han logrado identificar diferentes polimorfismos en genes relacionados a entidades que comparten un mismo trasfondo metabólico común (DM2, NAFLD, síndrome metabólico, etc) lo cual refleja la complejidad y heterogeneidad de la relación fenotipo-genotipo en HLFC (5-7).

Variantes en el gen 2 del factor de transcripción 7 (transcription factor 7-like 2 gene, TCF7L2) se asocian fuertemente con DM2. TCF7L2 es un factor de transcripción

que codifica múltiples genes implicados en la vía de señalización WNT, la cual cumple con funciones claves en regulación de la proliferación y diferenciación celular. Se han encontrado alteraciones de la vía de señalización de WNT en enfermedades como cáncer y trastornos esqueléticos, neuronales y cardiovasculares. Se desconocen los mecanismos fisiopatológicos subyacentes de las variantes TCF7L2 asociadas a estas patologías. A pesar que la función de este gen en el tejido adiposo también es desconocido, se cree que TCF7L2 puede estar involucradas en la adipogénesis y la regulación de depósitos de TG. Huertas-Vázquez et al. demostró que las variantes rs7903146 y rs12255372 de TCF7L2 están asociadas con concentraciones elevadas de TG y que hay una relación entre estos polimorfismos y la incidencia de DM2 en población mexicana con HLFC (8,9). Otro gen implicado es el factor nuclear 4 alfa de hepatocito (Hepatocyte nuclear factor 4 α , HNF4 α), el cual se sabe que tiene un papel importante en los mecanismos fisiopatológicos de DM2 como resistencia a la insulina en tejido muscular y adiposo, así como supresión de la producción de VLDL hepática mediada por insulina. Se han encontrado variantes en el locus 20q12-q131, del gen HNF4 α en sujetos mexicanos y finlandeses con HLFC, lo cual se ha relacionado a las alteraciones de lípidos en población con esta dislipidemia primaria (10).

Estas alteraciones genéticas referidas previamente, generalmente tienen una segregación independiente en diferentes cromosomas, lo que afecta el grado de expresión en los miembros de la familia afectados, manifestado como presentaciones clínicas heterogéneas ya referidas.

3. Aspectos fisiopatológicos de la HLFC.

La HLFC se caracteriza por una sobreproducción de apo B-100 lo que conlleva a un desequilibrio entre la lipogénesis de novo y la oxidación β ocasionando sobreproducción de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y acumulación anormal de grasa en hígado. La disfunción del tejido adiposo se ha relacionado con un aumento en los niveles de

y el flujo de salida de los mismos hacia el hígado, lo que lleva a una mayor tasa de síntesis de lipoproteínas. Los individuos con HLFC tienen concentraciones séricas elevadas de apo C-III el cual es un inhibidor de la actividad enzimática de lipoprotein lipasa, la principal enzima encargada de la hidrólisis de las lipoproteínas ricas en triglicéridos (TG). También hay evidencia de que las concentraciones de PCSK9 están elevadas en HLFC y contribuyen al catabolismo deteriorado de apoB. PCSK9 induce la degradación y la regulación a la baja del receptor de LDL a través de la resistina y otras citocinas proinflamatorias y es también uno de los factores que contribuyen a la hiperapoproteinemia en HLFC (11,12).

4. Criterios diagnósticos de la HLFC

El diagnóstico de esta dislipidemia se establece por medio de criterios establecidos por diferentes grupos y sociedades internacionales. Desde su primera descripción en 1973, no existen criterios internacionales unificados, lo cual quizá contribuye a infraestimar la real prevalencia de la enfermedad. En 1987 se propusieron como criterios diagnósticos la ausencia de xantomas, niveles de colesterol $> 200\text{mg/dl}$ y/o triglicéridos $> 150\text{mg/dl}$ y familiares con los 3 fenotipos. Los puntos de corte para

la hiperlipidemia no estaban claramente definidos: muchos autores utilizaron concentraciones de colesterol o triglicéridos mayores o iguales al percentil 90 para la población, lo que se sigue siendo vigente hasta la fecha. En los primeros criterios propuestos, no hubo inclusión de ApoB, a pesar de su papel central en HLFC. Los problemas metodológicos y la falta de identificación de un valor de corte adecuado impidieron su inclusión. El nivel alto de apoB generalmente se define como una concentración en el percentil 90 o superior para la población; esta concentración corresponde a 120 mg / dL en caucásicos, pero el número es menor en otros grupos étnicos. En una encuesta basada en la población mexicana, utilizando métodos estandarizados, el percentil 90 para apoB fue de 108 mg/dL en hombres y 99 mg/dL en mujeres (13-15).

En 2004 se creó un nomograma para calcular la probabilidad de un individuo de tener HLFC. En este nomograma, hay tres variables: TG, CT y niveles absolutos de apoB. Cuando se tiene una probabilidad igual o mayor del 60%, el individuo se considera afectado por HLFC si al menos otro miembro de la familia también muestra otro fenotipo lipídico y si al menos un individuo en la familia tiene enfermedad cardiovascular temprana. Además, se requiere la ausencia de xantomas en el probando (16).

Existen 3 fenotipos diferentes en HLFC en base al perfil lipídico. Hipercolesterolemia con CT mayor a 200 mg/dl y TG menor a 150 mg/dl. Hipertrigliceridemia (HTG) con CT menor a 200 mg/dl y TG mayor a 150 mg/dl o mixta .En la cohorte HLFC de Seattle, la frecuencia de HTG fué del 61%, el fenotipo con hipercolesterolemia del 17% 4y 40% con hiperlipidemia mixta (17).

En población mexicana con HLFC, Zamora-Barrón et al, reportaron el perfil de lípidos de la cohorte, mostrando niveles de CT 232.7 ± 59.8 mg/dL, TG 311.6 ± 198 mg/dL, HDL-C 39.4 ± 12 mg/dL, LDL-C 144.5 ± 60.9 mg/dL y ApoB 160.5 ± 43.5 mg/dL. Aunado a esto, una proporción importante de sujetos con HLFC, se encontró con alguna comorbilidad causante de dislipidemia secundaria que contribuye aún mas a las alteraciones lipídicas y a la mayor aterogenicidad que esto implica (18). Independientemente del fenotipo, una característica de la HLFC es el predominio de subclases de LDL pequeñas y densas; como resultado, la acumulación de estas partículas en el plasma solo tiene un efecto modesto sobre la concentración de colesterol. Por lo tanto, esta dislipidemia generalmente se asocia con niveles de colesterol por debajo de 300 mg/dL y con triglicéridos entre 150 y 500 mg/dL, a menos que coexista una causa secundaria de hiperlipidemia como diabetes o hipotirodismo. Ayyobi et al, describieron las diferencias entre la composición de subclases de lipoproteínas entre los fenotipos, con diferentes factores que afectan el potencial aterogénico en cada una de ellos. Los fenotipos hipertriglicéridémicos tienen una mayor concentración de VLDL y de remanentes de VLDL. En contraste, la distribución relativa de colesterol en el fenotipo hipercolesterolémico únicamente se caracteriza por una mayor concentración de LDL pequeñas y densas (19, 20).

5. Riesgo cardiovascular en pacientes con HLFC.

Está bien demostrado en diferentes series el mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares (ECV) en pacientes con HLFC; como comentamos previamente, diferentes comorbilidades como síndrome metabólico, DM2, e HAS, repercuten en

la mayor frecuencia de eventos de enfermedad cardiaca y cerebrovasculares, con aumento en la mortalidad en estos sujetos. Skoumas et al describieron una incidencia de eventos cardiovasculares de 5.9% y muerte cardiovascular del 3% en un seguimiento de 9 años en una cohorte de sujetos con HLFC. 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. Curiosamente, no hubo diferencias significativas en el nivel de CT, TG, no HDL-C, apoB y lipoproteína (a) (Lpa) entre pacientes con y sin eventos cardiovasculares, siendo únicamente la concentración de HDL-C, menor en el grupo con algún desenlace cardiovascular (37.0 ± 7.5 vs 40.9 ± 10.3 , $p=0.022$). En otra cohorte holandesa de sujetos con HLFC sin antecedente de ECV, la incidencia acumulada de eventos fue mayor que en sujetos sanos, con 5.4 veces mayor riesgo de presentar enfermedad cardiaca y evento vascular isquémico en una mediana de 15 años de seguimiento (21,22).

Austin y cols. describieron el riesgo de mortalidad cardiovascular a 20 años en 101 familias con HLFC, incluidos 247 casos y 170 controles; el riesgo de mortalidad a 10 años fue del 18% en los casos de HLFC y del 14,4% en los controles. Esta tasa es ligeramente inferior a la descrita en sujetos con enfermedad coronaria establecida ($> 20\%$ por 10 años) (23).

6. Lp(a): asociación de enfermedad cardiovascular y su determinación en sujetos con HLFC.

En búsqueda de otros factores que puedan contribuir a la menor incidencia de ECV en esta población, se ha descrito recientemente a Lp(a), como un factor que determina un porcentaje importante de riesgo de enfermedad aterosclerótica en las dislipidemias primarias. La Lp(a) es una partícula que se encuentra unida covalentemente a la apo B de las LDL (LDL-like). Su densidad promedio es más alta que la de LDL y flota en la región entre las LDL más densas y las lipoproteína de alta densidad. El peso molecular de Lp(a) varía entre 275 y 800 kDa en diferentes individuos; existe una relación inversa entre su cantidad y diferentes polimorfismos que determinan el número de repeticiones de kringle IV tipo 2 (KIV-2). Se encuentra una variación de más de 1000 veces en las concentraciones séricas de Lp (a) en la población, con niveles que van desde menos de 0.1 mg/dl a más de 200 mg/dl. Esta variación es determinado genéticamente; el gen LPA se encuentra en el cromosoma 6 (6q26-27). Los niveles de Lp(a) se heredan codominantemente y se mantienen estables en los individuos a lo largo del tiempo. La concentración media de Lp(a) en sujetos caucásicos es 12 mg/dL, siendo mas baja que en otras poblaciones como Chinos (11 mg/dL), Japonés (13 mg/dL), latinos (19 mg/dL) y raza negra (39 mg/dL). (24)

Al ser la Lp (a) una partícula LDL-like, su tamaño le permite entrar fácilmente en la subíntima arterial, en donde se une a los componentes de la matriz extracelular, como proteoglicanos, para inducir tanto la quimiotaxis de macrófagos como la proliferación de células musculares lisas, procesos iniciales de la aterogénesis. Desde los estudios iniciales de Durrington et al. en la década de los 80's, hasta estudios prospectivos mas recientes, se ha establecido una relación entre la

concentración de Lp(a) y ECV. Se ha propuesto que la medición del polimorfismo KIV-2 puede estar más estrechamente asociada con ECV que la concentración de Lp (a), pero no hay evidencia evidente de esta afirmación (25, 26).

Existe una asociación robusta y proporcional entre los niveles elevados de Lp (a) y el aumento de la enfermedad ECV, principalmente en Hipercolesterolemia Familiar (HF). La asociación es continua sin un umbral o dependencia en los niveles de colesterol LDL o no HDL. La European Society of Cardiology recomienda la medición de Lp(a) en sujetos con riesgo intermedio/alto de ECV como HF, antecedentes familiares de ECV prematura y / o elevación Lp (a), ECV recurrente a pesar del tratamiento con estatinas, $\geq 3\%$ de riesgo a 10 años de ECV fatal o $\geq 10\%$ de riesgo a 10 años de CHD fatal y no fatal. Se recomienda un nivel deseable de Lp(a) por debajo del percentil 80 (menos de 50 mg/ dL) y el tratamiento debe ser con niacina 1-3 g / día. En casos extremos, la aféresis de LDL es eficaz para eliminar la Lp(a) (27).

Si bien el papel de esta lipoproteína se ha descrito de forma predominante en otras dislipidemias primarias, se desconoce el efecto de esta partícula en HLFC ya que existen pocos estudios que hayan evaluado las concentraciones de Lp(a) en HLFC. Ellis et al. describieron que en los sujetos con Lp(a) elevada y HLFC, existe un aumento de 32.7% en eventos cardiovasculares; a pesar de esto no existen pautas de tratamiento específico encaminado a disminución de Lp(a). Se ha demostrado el poco impacto de las estatinas sobre las concentraciones de esta partícula, por lo que independientemente del LDL, existen individuos en los que se podrían beneficiar de un tratamiento más intensivo con inhibidores de PCSK9, que

disminuyen los niveles de Lp(a) en un 30%, lo que conlleva a la consiguiente disminución del riesgo cardiovascular remanente que se presenta ante la elevación de esta lipoproteína (28, 29).

7. Tratamiento y metas terapéuticas en HLFC.

Al igual que otras dislipidemias primarias y otras enfermedades metabólicas, el paso inicial razonable en el manejo de un paciente con HLFC incluye intervenciones dirigidas a factores de riesgo cardiovascular modificables que incluyen tabaquismo, alcoholismo, sobrepeso y obesidad. El uso de estatinas de alta intensidad son los fármacos de primera línea para alcanzar las metas de tratamiento. Las recomendaciones de la ESC/EAS 2018 y AHA/ACC 2019 para el manejo de HLFC, sugieren metas terapéuticas con objetivos LDL-C <70 mg/dL, No-HDL-C < 100 mg/dL y apoB < 80 mg/dL (30, 31).

El cumplimiento de estas metas terapéuticas ha sido descrito en múltiples cohortes internacionales. En población europea según el EUROASPIRE III, 42.7% de los pacientes en tratamiento aún no habían alcanzado este objetivo después de 10 años de seguimiento. La cifra disminuyó aún más 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 (32, 33).

En población mexicana con HLFC, durante dos años de seguimiento, se describió que el 39% alcanzó los niveles deseables de CT y 35.4% LDL-C (18).

Ante el reto de la falta del cumplimiento de metas en sujetos con alto riesgo cardiovascular, como en HLFC, deben establecerse objetivos encaminados a lograr

una mejoría en los perfiles de lípidos con la inclusión a un programa multidisciplinario y un modelo educativo que concientice a los afectados sobre el manejo de por vida de esta entidad. Aunado a esto existe poca evidencia de la reciente asociación descrita entre Lp(a) y el aumento del riesgo cardiovascular en población mexicana con HLFC, por lo que este estudio pretendió determinar de forma inicial 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

Las metas de tratamiento en las enfermedades crónicas no transmisibles, como las dislipidemias primarias, son pobremente alcanzadas a nivel mundial; acorde a reportes internacionales solo menos del 50% de los sujetos en países europeos tienen adecuado control. En Latinoamérica menos de 30% se presume, alcanza estos objetivos, lo cual se debe a distintas barreras, desde poco conocimiento de su enfermedad, hasta cuestiones económicas y socioculturales. Los pacientes con HLFC presentan mayor prevalencia de cardiopatía isquémica; el 20% de los sujetos con un IAM tienen diagnóstico de HLFC. Acorde a las nuevas guías internacionales de manejo de dislipidemias, la meta de LDL-c a alcanzar en estos individuos es < 70mg/dl, sin embargo ya que enfermedad aterosclerótica en esta dislipidemia puede iniciar desde edad temprana, aún a pesar de un adecuado control de LDL-C, un porcentaje de sujetos presenta enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECV) a pesar de estar en metas de tratamiento de LDL-C O HDL-C. 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 CV en Hipercolesterolemia familiar, pero no hay reportes de la prevalencia en sujetos con HLFC en población mexicana.

JUSTIFICACIÓN

La enfermedad cardiovascular continúa siendo la causa de mayor mortalidad en México. Las dislipidemias son el principal factor de riesgo modificable que ocasiona este problema, por lo que su búsqueda intencionada y temprana, así como su manejo de las mismas, es una medida costo-efectiva en la salud pública de cualquier país del mundo. Existe información escasa en relación al 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 establecer el control y desenlaces de esta población.

Es importante estudiar y conocer información adicional acerca de diversos factores que contribuyan con el riesgo cardiovascular residual en las dislipidemias, como la Lp(a) en HLFC, la cual es la dislipidemia primaria más frecuente en nuestro país, por lo que la detección e intervención temprana logrará mejorar la supervivencia y pronóstico de estas personas y sus familiares.

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

1. 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) acorde al fenotipo lipídico en pacientes con HLFC.
2. Conocer la asociación entre los niveles de Lp(a) y la presencia de desenlaces cardiovasculares en pacientes con HFLC.

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 2009 al 2019.

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. Medición de Lp(a) durante el tiempo de seguimiento.
3. Edad de 18 a 80 años.

Exclusión

1. Participantes 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. Enfermedad 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

Calculo del tamaño de la muestra

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

Reclutamiento y Procedimiento

Inicialmente se identificaron a los pacientes con diagnóstico de HLFC atendidos en la Clínica de Dislipidemias del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” que cumplieron con la probabilidad de >60% del diagnóstico, según en Normograma de Stalenhoef et al. (16) y usando como referencia los niveles de ApoB de las percentilas obtenidas previamente en población mexicana (15) . Se realizó revisión de los expedientes electrónicos y/o físicos obteniendo variables clínicas y antropométricas de los sujetos por medio de un registro electrónico estandarizado para la recolección de datos de los expedientes. Se registraron los niveles de CT, LDL-C, HDL-C, TG, ApoB, No HDL-C y cálculo de LDL con fórmula de Martin en el momento de diagnóstico y a los 3, 5 y 10 años de posteriores. La medición de Lp(a) se realizó durante los años de su seguimiento; debido a los niveles genéticamente establecidos, no hay relevancia en el momento de la medición de la misma durante el tiempo de seguimiento. Se estratificaron a los sujetos con HLFC según el fenotipo lipídico en cada medición, en los siguientes grupos: hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia o ambos. La hipercolesterolemia se definió como niveles séricos en muestra de ayuno posterior a 6 hrs de CT mayor de 200 mg/dl y TG menores de 150 mg/dl. Se estableció hipertrigliceridemia cuando los TG fueron mayores de 150 mg/dl y el CT menos de 200 mg/dl. Se registró el tratamiento hipolipemiente y la dosis utilizada en cada momento del seguimiento (basal, 1, 3, 5 y 10 años) así como efectos adversos de los fármacos utilizados. Adicionalmente se realizó el registro de ECV (IAM fatal, no fatal y EVC) y muerte durante el periodo de su seguimiento. Con la información recolectada se integró una

base de datos estadística electrónica, realizando el análisis de la misma y considerando una diferencia estadísticamente significativa, un valor de $p = <0.05$.

Análisis Estadístico

Las variables cualitativas se presentan como frecuencias y porcentajes, las variables cuantitativas como media (\pm DE) o mediana (RIC) dependiendo de la distribución de las variables. Para evaluar diferencias entre fenotipos se realizó ANOVA o Kruskal Wallis, dependiendo la distribución de las variables. En caso de variables cualitativas se realizó Chi-cuadrada. Para evaluar diferencias durante el seguimiento, se realizó t de student para muestras pareadas o la prueba de Wilcoxon, dependiendo la distribución de las variables. En caso de variables cualitativas se realizó la prueba de McNemar. Se realizaron modelos de regresión de riesgos proporcionales de Cox para determinar el riesgo de presentar eventos cardiovasculares a 10 años en la población estudiada; además de modelos de regresión logística que determinó la asociación de la Lp(a) y desenlaces cardiovasculares. Se utilizó el paquete estadístico SPSSv20 y Excel 2016 de Microsoft Office .

Aspectos éticos

El presente estudio cumplió con las consideraciones formuladas en la declaración de Helsinki y su modificación de Tokio en 1975, Venecia en 1983 y Hong Kong en 1989; para los trabajos de investigación biomédica en sujetos humanos, además, se apegó a las consideraciones formuladas en la investigación para la salud de la

Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos y al instructivo para la operación de la comisión de investigación científica y de los comités locales del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

Por ser un estudio descriptivo y sin intervención, no se requirió la firma del Consentimiento Informado por el participante. Los investigadores no realizaron intervención alguna, su labor consistió únicamente en revisar los expedientes clínicos de los sujetos incluidos y la obtención de resultados de las variables bioquímicas medidas. Se solicitó permiso por escrito al archivo clínico y por medio de la dirección de enseñanza e investigación para tener acceso a los expedientes clínicos escritos y/o electrónicos (Soteci).

RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

Este protocolo no requirió financiamiento externo ni gasto por el participante, por lo que se consideró factible su realización, solo se describen los resultados de las variables sin realizar alguna intervención.

RESULTADOS

Datos Generales de la Población.

Se realizó la detección y recolección de datos de sujetos con diagnóstico de HLFC atendidos en la Clínica de Dislipidemias del INCMNSZ, incluyendo un total de 145 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, con lo cual se realizó el análisis estadístico. El tiempo de seguimiento fué de 10.04 (9.54-10.52) años y 1455.8 Años-persona. La medición de Lp(a) se realizó en 47 sujetos de la cohorte estudiada. La mayoría de los participantes incluidos eran mujeres (61.4%) y la mediana de edad al diagnóstico fue de 52 años (rango intercuartilar, 42-58). Con respecto a antecedentes familiares de enfermedades cardiovascular, el 52.4% y 68.3% de los sujetos tenía historia familiar de IAM y HAS, respectivamente. 67 sujetos (46.2%) padecían DM2 siendo la comorbilidad más comúnmente presente en la población, seguida de HAS (40%), e hipotiroidismo (15.9%). Únicamente 16 sujetos presentaban antecedente personal de enfermedad cardiovascular (9 con antecedente de IAM, 2 con EVC y 9 con EAP) (Tabla 1).

En la Tabla 2 se muestran distintas características antropométricas y bioquímicas de la población. La mediana de CT fué 221 mg/dl (rango intercuartilar, 192.5-150.75); los niveles de Lp(a) fueron 3.39 mg/dl (rango intercuartilar, 7.01-26.1). El 89% de los sujetos recibían tratamiento hipolipemiante, siendo más frecuente el uso combinado de estatina y fibrato en el 36.6% de los participantes; el 19.3 y 27.6% únicamente usaban fibrato o estatina, respectivamente.

a)		b)	
Variable	Pacientes con HLFC n= 145	Variable	Pacientes con HLFC n= 145
Sexo (Mujer)	89 (61.4)	IMC (Kg/m ²)	26.81 (24.55-29.65)
Edad al diagnóstico	52.0 (42.0-58.0)	Presión arterial sistólica (mmHg)	120.0 (120.0-130.0)
Antecedente familiar de IAM	76 (52.4)	Presión arterial diastólica (mmHg)	80.0 (70.0-80.0)
Antecedente familiar de EVC	25 (17.2)	Colesterol total (mg/dL)	221.0 (192.5-150.75)
Antecedente familiar HAS	99 (68.3)	Triglicéridos (mg/dL)	209.50 (147.00-333.75)
Antecedente familiar de pancreatitis	8 (5.5)	Colesterol HDL (mg/dL)	42.0 (35.0-48.75)
Diabetes	67(46.2)	Colesterol no-HDL (mg/dL)	175.5 (146.25-213.5)
HIpertensión	58 (40.0)	Colesterol LDL (mg/dL)	135.75 (111.30-162.90)
Pancreatitis	6 (4.1)	Apolipoproteína B (mg/dL)	120.0 (106.5-141.75)
IAM	5 (3.4)	Lp(a) (mg/dl)*	3.93 (7.01-26.1)
EVC	2 (1.4)	Tratamiento hipolipemiante (%)	129 (89.0)
EAP	9 (6.2)	Estatina (%)	28 (19.3)
Hipotiroidismo	23 (15.9)	Fibrato (%)	40 (27.6)
Tabaquismo	56 (38.6)	Estatina + Fibrato (%)	53 (36.6)
Los datos se expresan como media (±desviación estándar) o mediana (rango intercuartil) dependiendo de la distribución de las variables. Las variables cualitativas se expresan como frecuencias y porcentajes.		Los datos se expresan como media (±desviación estándar) o mediana (rango intercuartil) dependiendo de la distribución de las variables. Las variables cualitativas se expresan como frecuencias y porcentajes. *n=47	

Tabla 1. Características clínicas (a), antropométricas y bioquímicas (b) basales de la población.

Tratamiento hipolipemiante de los sujetos con HLFC.

En la Tabla 2a se muestra el tipo de tratamiento farmacológico de la población en cada momento del seguimiento. Tanto de manera inicial, como a los 10 años del diagnóstico de HLFC, el 11% de los sujetos no tenía tratamiento farmacológico. La mayoría de los pacientes se encontraba en tratamiento con estatina y fibrato, seguido monoterapia con fibrato (27.6% cada uno). Si bien de manera inicial el manejo con estatina fue a dosis de alta intensidad, en el resto del seguimiento se usó en la mayoría de la población dosis moderada. El uso de estatinas a dosis altas

fue de 46.2% de manera inicial y solo del 24.3% a los 10 años del diagnóstico.
(Tabla 2b).

a)

Tratamiento hipolipemiante	Basal n=145	1 año n=145	3 años n=144	5 años n=143	10 años n=140
Sin tratamiento	16 (11.0)	19 (13.1)	22 (15.3)	15 (10.5)	16 (11.4)
Estatina	19 (13.1)	25 (17.2)	21 (14.6)	11 (7.7)	12 (8.6)
Fibrato	40 (27.6)	17 (11.7)	13 (9.0)	19 (13.3)	16 (11.4)
Estatina + Fibrato	40 (27.6)	73 (50.3)	77 (53.5)	84 (58.7)	75 (53.6)
Estatina + fibrato + ezetimibe	13 (9.0)	11 (7.6)	9 (6.3)	2 (1.4)	4 (2.9)
Ezetimibe	8 (5.5)	-	-	12 (8.3)	12 (8.3)
Estatina+Ezetimibe	9 (6.2)	-	-	-	1 (0.7)
Omega 3	-	-	-	-	2 (1.4)
Estatina + fibrato + omega	-	-	2 (1.4)	-	2 (1.4)
Los datos se expresan como frecuencias y porcentajes.					

b)

Intensidad de la dosis de la estatina	Basal n=91	1 año n=109	3 años n=110	5 años n=111	10 años n=107
Baja	12 (13.2)	8 (5.5)	41 (37.3)	28 (25.2)	26 (24.3)
Moderada	37 (40.7)	58 (53.2)	59 (53.6)	58 (52.3)	55 (51.4)
Alta	42 (46.2)	43 (39.4)	10 (9.1)	25 (22.5)	26 (24.3)
Los datos se expresan como frecuencias y porcentajes.					

Tabla 2. Tipo (a) e intensidad (b) de tratamiento hipolipemiante de los sujetos con HLFC.

Eficacia del tratamiento hipolipemiante.

En la Tabla 3 se muestran las concentraciones de lípidos sanguíneos durante el seguimiento de los sujetos; no hubo diferencia en la concentración de CT, TG, HDL-C, No HDL-C y LDL-C posterior a 1, 3 y 5 años del diagnóstico, sin embargo, se encontró significancia estadística al comparar la concentración basal de CT

(p=0.07), HDL-C (p <0.001) y No HDL-C (p <0.001) a los 10 años. A pesar de no mostrar diferencia significativa entre los niveles de TG y LCL-C basales y a los 10 años del diagnóstico, la concentración de éstas lipoproteínas fueron menores al término del seguimiento que en cualquier otro momento del mismo (1, 3 y 5 años). No se realizó la medición sistemática de ApoB durante el seguimiento de los pacientes, por lo que no se incluyó como variable en el estudio.

Concentración de lípidos	Basal n=145	1 año n=145	3 años n=144	5 años n=143	10 años n=140	p
Colesterol total (mg/dL)	221 (192.5-250.75)	214 (185.5-245)	217 (187-245)	219 (187-242)	205 (172-274)	0.007
Triglicéridos (mg/dL)	209.5 (147-333.75)	197 (143.5-271.5)	203.5 (135-328)	207 (144-316)	179 (132-288.5)	0.034
Colesterol HDL (mg/dL)	42 (35-48.75)	40 (33.5-48)	39 (33.75-47)	39 (34-50)	44 (36-52)	<0.001
Colesterol no-HDL (mg/dL)	175.5 (146.25-213.5)	174 (143.5-206.5)	178 (147.75-209.75)	176 (146-200)	162 (123.5-210)	<0.001
Colesterol LDL (mg/dL)	135.75 (111.3-162.9)	135.2 (111.9-161.05)	137.35 (108.03-160.38)	133.3 (113.8-156)	126.5 (98.8-159.25)	0.111
Apolipoproteína B (mg/dL)	120 (106.5-141.75)	-	-	-	-	-

Los datos se expresan como mediana (rango intercuartilar).

Tabla 3. Concentración de lípidos sanguíneos de la población al inicio (basal) del diagnóstico de HLFC y a los 1, 3, 5 y 10 años del mismo.

Evaluación de la eficacia del tratamiento y cumplimiento de metas terapéuticas.

El 44.5% de la población presentó de forma basal una concentración de LDL-C menor a 130 mg/dl; a los 10 años 51.8% de los sujetos cumplía con la misma meta (Tabla 4). Únicamente 17.4% y 2.8% de los participantes presento LDL-C menor a 100 mg/dl y 70 mg/dl, respectivamente. Se encontró una relación inversa entre el tiempo de seguimiento (1, 3, 5 años) y el cumplimiento de metas terapéuticas en las concentraciones de LDL-C. Ningún paciente presentó LDL-C < 55 mg/dl al diagnóstico ni a los 10 años del mismo. La concentración de TG < 150 mg/dl se

encontró de forma inicial solo en el 26.9% de la población, sin embargo el cumplimiento de esta meta terapéutica fue la única que se mantuvo de forma sostenida y con mayor frecuencia durante el seguimiento. Las metas de No HDL-C presentaron mayor porcentaje de cumplimiento al comparar la diferencia entre la medición basal y a los 10 años; se encontró un 15.5%, 13.9% y 5.1% de mejoría en el cumplimiento de metas de No HDL-C de <160 mg/dl, <130 mg/dl y <100 mg/dl, respectivamente (Tabla 5).

Meta	Basal n= 145	1 año n=145	3 años n= 144	5 años n=143	10 años n=140
Colesterol LDL < 130 mg/dL	64 (44.4%)	61 (42.1%)	62 (43.7%)	65 (45.8%)	73 (51.8%)
Colesterol LDL < 100 mg/dL	25 (17.4%)	16 (11%)	20 (14.1%)	19 (13.3%)	34 (24.1%)
Colesterol LDL < 70 mg/dL	4 (2.8%)	1 (0.7%)	3 (2.1%)	3 (2.1%)	5 (3.5%)
Colesterol LDL < 55 mg/dL	0	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0
Triglicéridos < 150 mg/dL	39 (26.9%)	41 (28.3)	43 (29.3%)	44 (30.8%)	53 (37.6%)
Colesterol no-HDL < 160 mg/dL	48 (33.1%)	55 (37.9%)	50 (34.7%)	53 (37.1%)	68 (48.6%)
Colesterol no-HDL < 130 mg/d	22 (15.2%)	21 (14.5%)	20 (13.3%)	16 (11.2%)	41 (29.1%)
Colesterol no-HDL < 100 mg/dL	5 (3.4%)	4 (2.8%)	4 (2.8%)	2 (1.4%)	12 (8.5%)
Los datos se expresan como frecuencias y porcentajes.					

Tabla 4. Metas de concentración de lípidos sanguíneos de la población al inicio (basal) del diagnóstico de HLFC y a los 1, 3, 5 y 10 años del mismo.

Meta terapéutica	Cumplimiento de meta (%)		% de cambio en el cumplimiento *
	Basal n=145	10 años de seguimiento n=140	
LDL <70 mg/dl	2.8%	3.5%	0.7%
LDL <100 mg/dl	17.4%	24.1%	6.7%
C-No HDL <100 mg/dl	3.4%	8.5%	5.1%
C-No HDL <130 mg/dl	15.2%	29.1%	13.9%
Triglicéridos < 150 mg/dl	26.9%	37.6%	10.7%

Los datos se expresan como porcentajes.
* (% de cumplimiento a 10 años) - (% de cumplimiento basal)

Tabla 5. Cumplimiento de metas terapéuticas basales en la cohorte de HLFC y a 10 años de su seguimiento.

Metas de tratamiento según fenotipo lipídico.

Se realizó la categorización de los sujetos con HLFC por fenotipos lipídicos (Tabla 6). El fenotipo más 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, en relación al sexo y edad de diagnóstico de HLFC. El fenotipo lipídico mixto presentó un perfil con mayor concentración de CT, LDL-C, No HDL-C, y Apo B; este mismo grupo presentó un menor porcentaje de cumplimiento de metas en la medición basal, en relación a los otros dos fenotipos (LDL-C <100 mg/dl: 3.6%. LDL <70 mg/dl: 1.2%. TG: 1.2%. No HDL-C < 130 mg/dl: 0), sin embargo fue el fenotipo que mostró mejoría en el cumplimiento de metas de forma franca y sostenida en todos los momentos del seguimiento. De forma interesante, el grupo con fenotipo de hipercolesterolemia aislada presentó empeoramiento de metas desde el año 1 de seguimiento y en los años

subsiguientes, mostrando una tendencia progresiva a menor cumplimiento de las distintas metas terapéuticas.

Fenotipo lipídico	Meta	Basal	1 año	3 años	5 años	10 años
Hipercolesterolemia aislada n=41	Colesterol LDL < 100 mg/dL	15 (36.6)	7 (17.1)	7 (17.5)	5 (12.2)	14 (35.0)
	Colesterol LDL < 70 mg/dL	2 (4.9)	1 (2.4)	1 (2.5)	2 (4.9)	1 (2.5)
	Triglicéridos < 150 mg/dL	37 (90.2)	23 (56.1)	24 (58.5)	22 (53.7)	26 (65.0)
	Colesterol no-HDL < 130 mg/d	17 (41.5)	11 (26.8)	9 (22.0)	5 (12.2)	17 (42.5)
	Colesterol no-HDL < 100 mg/dL	5 (12.2)	4 (9.8)	-	-	4 (10.0)
Mixta n=84	Colesterol LDL < 100 mg/dL	3 (3.6)	5 (5.9)	8 (9.5)	12 (14.3)	15 (17.9)
	Colesterol LDL < 70 mg/dL	1 (1.2)	-	-	-	3 (3.6)
	Triglicéridos < 150 mg/dL	1 (1.2)	13 (15.3)	15 (17.6)	19 (22.6)	22 (26.2)
	Colesterol no-HDL < 130 mg/d	-	4 (4.7)	6 (7.1)	7 (8.3)	18 (21.4)
	Colesterol no-HDL < 100 mg/dL	-	-	-	2 (2.4)	4 (4.8)
Hipertrigliceridemia aislada n=19	Colesterol LDL < 100 mg/dL	7 (36.8)	4 (21.1)	5 (27.8)	2 (11.1)	5 (29.4)
	Colesterol LDL < 70 mg/dL	1 (5.3)	-	2 (11.1)	1 (5.6)	1 (5.9)
	Triglicéridos < 150 mg/dL	1 (5.3)	5 (26.3)	4 (22.2)	3 (16.7)	5 (29.4)
	Colesterol no-HDL < 130 mg/d	5 (26.3)	6 (31.6)	5 (27.8)	4 (22.2)	6 (35.3)
	Colesterol no-HDL < 100 mg/dL	-	-	-	-	4 (23.5)
Los datos se expresan como frecuencias y porcentajes.						

Tabla 6. Metas de tratamiento según fenotipo lipídico al inicio (basal) del diagnóstico de HLFC y a los 1, 3, 5 y 10 años del mismo.

Lp(a) acorde al fenotipo lipídico y su relación con desenlaces cardiovasculares.

Se realizó el análisis de la concentración de Lp(a) acorde al fenotipo lipídico. Los niveles de Lp(a) fueron mayores en los sujetos con hipercolesterolemia aislada sin embargo no encontramos diferencia estadísticamente significativa en la concentración de esta partícula y los diferentes fenotipos (Tabla 7).

Variable	Hipercolesterolemia aislada n=41	Mixta n=84	Hipertrigliceridemia aislada n=19	p
Sexo (mujer)	31 (75.6)	49 (57.6)	9 (47.4)	0.062
Edad al diagnóstico (años)	46.0 (37.0-59.0)	52.0 (42.3-57.8)	55 (47.0-62.0)	0.341
Colesterol total (mg/dL)	192.0 (164.5-222.0)	239.5 (217.3-272.8)	185.0 (166.0-194.0)	<0.001
Triglicéridos (mg/dL)	119.0 (99.5-116.7)	147.7 (127.1-175.15)	217.0 (206.0-310.0)	<0.001
Colesterol HDL (mg/dL)	45.0 (40.5-59.5)	41.5 (34.3-47.0)	33.0 (29.0-38.0)	<0.001
Colesterol no-HDL (mg/dL)	134.0 (114.5-175.0)	198.5 (174.0-226.0)	147.0 (130.0-155.0)	<0.001
Colesterol LDL (mg/dL)	116.5 (96.7-152.3)	147.7 (127.1-175.2)	113.4 (94.0-116.7)	<0.001
Apolipoproteína B (mg/dL)	102.0 (84.5-118.0)	132.0 (116.0-156.0)	109.0 (97.0-133.0)	<0.001
Lipoproteína (a) (mg/dL)*	9.3 (3.7-32.2)	6.5 (4.78-17.3)	8.9 (2.2-21.9)	0.837

Los datos se expresan como frecuencias y porcentajes.
*n=47

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

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) (Gráfico 1).

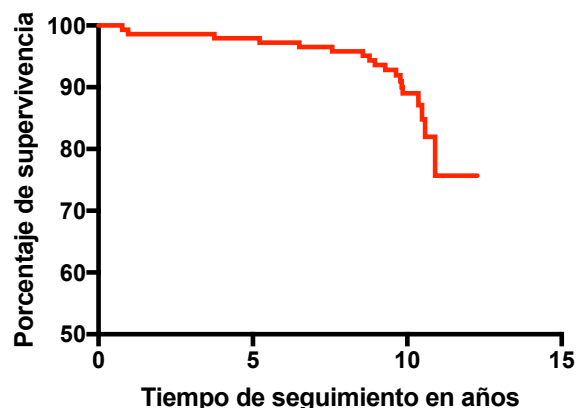


Gráfico 1. Curva de Kaplan-Meier para evaluar incidencia de eventos cardiovasculares

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).

	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-HLD, IMC, estatina, edad de diagnóstico.

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

En el Grafico 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. Se realizó además una regresión logística para evaluar si el antecedente familiar de cardiopatía isquémica está asociado a una mayor posibilidad de tener concentraciones mayores de Lp(a). Los pacientes con AHF de IAM tienen 14.1 veces más posibilidades de tener concentraciones más altas de Lp(a) que aquellos sin antecedentes, sin embargo no hubo diferencia significativa entre esta asociación (Tabla 9).

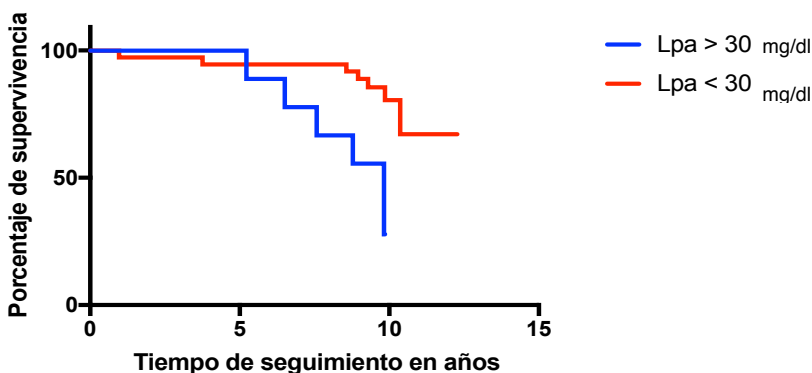


Grafico 2. Gráfico de Kaplan-Meier para evaluar incidencia de eventos cardiovasculares asociados a los niveles de Lp(a).

Cocentración sérica	AHF de Cardiopatía isquémica		p
	No	Si	
Lp(a) > 30 mg/dl	5.75 (2.81-7.52)	14.1 (5.04-31.37)	0.24

Tabla 9. Antecedente Heredofamiliar de Cardiopatía Isquémica en familiares de primer grado y Lp(a).

DISCUSIÓN

La HLFC es la dislipidemia primaria más frecuente en México; de forma característica en esta enfermedad existe una fluctuación en el perfil de lípidos resultando en una presentación clínica heterogénea a lo largo del tiempo e incluso en un mismo individuo. Estos factores, aunado a la poca familiaridad de la misma por el personal de salud, favorece al subdiagnóstico de esta dislipidemia. Ya que las dislipidemias son el principal factor modificable que ocasiona enfermedad cardiovascular, el manejo y cumplimiento de las metas terapéuticas, debe priorizarse como un objetivo en la atención de pacientes, a cualquier nivel de atención de salud. La HLFC generalmente se asocia con niveles de colesterol por debajo de 300 mg/dL y con triglicéridos entre 150 y 500 mg/dL. En población mexicana, Zamora-Barrón et al, reportaron el perfil de lípidos promedio de una cohorte de pacientes con CT 232.7 ± 59.8 mg/dL, TG 311.6 ± 198 mg/dL, HDL-C 39.4 ± 12 mg/dL, LDL-C 144.5 ± 60.9 mg/dL y ApoB 160.5 ± 43.5 mg/dL. En nuestra cohorte encontramos un perfil inicial con menos concentración de lípidos; la mediana de CT fué 221 mg/dl (rango intercuartilar, 192.5-150.75) y los niveles de TG fueron 209.5 mg/dl (rango intercuartilar, 147-333.75). Los niveles de LDL-C y HDL fueron similares (135.75 mg/dl y 42 mg/dl, respectivamente. De forma interesante, la concentración de ApoB de nuestra población fué 25% menor que la descrita por Zamora-Barrón et al (120 mg/dl vs 160.5 mg/dl).

En cuanto al fenotipo lipídico, se han descrito en diferentes cohortes de HLFC, como la de Seattle, mayor frecuencia de HTG (61%), seguida del fenotipo con

hiperlipidemia mixta (40%). En nuestro estudio el fenotipo más frecuente a lo largo del seguimiento de la cohorte fue el patrón mixto (57.93%) seguido de hipercolesterolemia aislada (28.27%) e hipertrigliceridemia (13.1%). Es importante recalcar que HLFC coexiste con otras enfermedades metabólicas como la obesidad, resistencia a la insulina, síndrome metabólico y DM2. Quizá la contribución de estas comorbilidades pudo contribuir a la distribución de los fenotipos, ya que el 46.2% y 40% de los sujetos incluidos padecían DM2 e HAS, respectivamente; además el IMC de la población fue 26.81 Kg/m² (Rango intercuartilar, 24.55-29.65), por lo que nuestra cohorte tenía importantes factores de riesgo CV independientemente de su diagnóstico basal de dislipidemia.

Tanto de manera inicial, como a los 10 años del diagnóstico de HLFC, el 11% de los sujetos no tenía tratamiento farmacológico. A lo largo del seguimiento, observamos un mayor uso de estatinas a dosis moderada, seguido del manejo hipolipemiante con la combinación de estatinas y fibratos. (27.6% cada uno). Tanto la intensidad de uso de estatina, así como el porcentaje de cumplimiento de metas fue progresivamente menor a lo largo del seguimiento, a pesar de las últimas recomendaciones del uso de estatina a dosis moderada-alta en el tratamiento de HLFC.

Existen pocos estudios que evidencien el cumplimiento de metas terapéuticas a largo plazo en población mexicana con HLFC como la que presentamos. 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. La cifra disminuyó aún más 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 17.4% de la población presentó de forma basal una concentración de LDL-C menor a 100 mg/dl; a los 10 años menos de una cuarta parte de la población, cumplió con este objetivo (24.1%). Si se evalúa el porcentaje de la población que cumple objetivos mas estrictos, como los evaluados en en 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 2.8% y 3.4% respectivamente. Ningún paciente presentó LDL-C < 55 mg/dl al diagnóstico ni a los 10 años del mismo. 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.

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 fué 5.4 veces mayor que la población general, en una mediana de 15 años de seguimiento. En nuestra población se presentaron un 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); tasas y prevalencias mayores que las reportadas en literatura internacional. De forma

interesante, de manera inicial únicamente 16 sujetos (11%) presentaban antecedente personal de enfermedad cardiovvascular al inicio del seguimiento, por lo cual la tasa de incidencia de ECV en la población, sin duda se vió 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 a 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 HLFC 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 3.39 mg/dl (rango intercuartilar, 7.01-26.1); 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 HCDL-C, la medición de Lp(a) debe de evaluarse en los pacientes con HLFC.

Un hallazgo adicional de nuestro estudio no descrito previamente en población mexicana, es la relación entre AHF de ECV y concentración de Lp(a). Como se ha hecho referencia previamente, los niveles de esta lipoproteína se encuentran determinados genéticamente, por lo que no es de extrañarse que el aumento de riesgo cardiovascular residual que confiere esta partícula, se vea reflejado en aumento de historia de ECV familiar. Encontramos que los pacientes con AHF de IAM tienen 14.1 veces más posibilidades de tener concentraciones más altas de Lp(a) que aquellos sin antecedentes. A pesar de solo encontrar asociación entre estas dos variables, sería interesante realizar estudios que evalúen esta asociación en población con HLFC y otras dislipidemias primarias.

Como ventajas de nuestro estudio, el INCMNSZ es un centro especializado y de referencia en México y América Latina; 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. Aunado a esto, se logró que un porcentaje importante de la población incluida, se realizara la medición de Lp(a).

Como perspectivas del estudio, se planea en reclutamiento de un número mayor de participantes de la cohorte y un seguimiento de manera prospectiva, para lograr un mayor poder estadístico y establecer esta asociación.

Nuestro trabajo permite evidenciar el poco control de los pacientes con HLFC, en nuestro país; como suborrogado del manejo de dislipidemias en general, podemos decir que la falta del cumplimiento de metas terapéuticas debe ser considerado una prioridad en la salud pública, puesto que la mejora del cumplimiento disminuirían de forma considerable la incidencia de la principal causa de muerte en nuestro país, la enfermedad cardiovascular.

CONCLUSIONES

En la cohorte de sujetos con HLFC atendidos en la Clínica de Dislipidemias del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, encontramos que el 17.4% y 2.8% 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).

Encontramos un aumento de RR de 8.22 al evaluar el riesgo de eventos cardiovasculares a 10 años, y su relación con niveles de Lp(a) mayor a 30 mg/dl.

Existe poco control y cumplimiento de metas terapéuticas durante el seguimiento de los sujetos con HLFC atendidos en la Clínica de Dislipidemias del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

BIBLIOGRAFÍA

1. Carr MC, Brunzell JD. Abdominal obesity and dyslipidemia in the metabolic syndrome: importance of type 2 diabetes and familial combined hyperlipidemia in coronary artery disease risk. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(6): 2601-2607.
2. 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.
3. Hopkins PN, Heiss G, Ellison RC, et al. Coronary artery disease risk in familial combined hyperlipidemia and familial hypertriglyceridemia. *Circulation.* 2003;108(5):519-523.
4. Brouwers MCGJ, Van Greevenbroek MMJ, Stehouwer CDA, De Graaf J, Stalenhoef AFH. The genetics of familial combined hyperlipidaemia. *Nat Rev Endocrinol.* 2012;8(6):352-362.
5. Naukkarinen J, Ehnholm C, Peltonen L. Genetics of familial combined hyperlipidemia. *Cur Opin Lipidol.* 2006; 17:285-290.
6. Lee J, Lusic A, Pajukanta P. Familial combined hyperlipidemia: upstream transcription factor 1 and beyond. *Cur Opin Lipidol.* 2006; 17:101-109.
7. Huertas-Vazquez A, Aguilar-Salinas C, Lusic A, Cantor R, Canizales A, Lee J, Tusié-Luna MT. 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.

8. Nelson WJ et al. Convergence of Wnt, beta-catenin, and cadherin pathways. *Science* 2004; 303:1483–1487.
9. 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.
10. 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.
11. Taghizadeh E, Mardani R, Rostami D, Taghizadeh H, Bazireh H, Hayat S. Molecular mechanisms, prevalence, and molecular methods for familial combined hyperlipidemia disease: A review. *J Cell Biochem* 2019;120(6):8891-8898.
12. 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.
13. 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
14. Sniderman AD, Ribalta J, Castro Cabezas M. How should FCHL be defined and how should we think about its metabolic bases? *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2001;11:259– 273

15. 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
16. Veerkamp MJ, de Graaf J, Hendriks JCM, Demacker PNM, Stalenhoef AFH. Nomogram to diagnose familial combined hyperlipidemia on the basis of results of a 5-year follow-up study. *Circulation*. 2004;109(24):2980-2985.
17. McNeely M, Edwards K, Marcovina S, Brunzell JD, Motulsky A, Austin M. Lipoprotein and apolipoprotein abnormalities in familial combined hyperlipidemia: a 20-year prospective study. *Atherosclerosis* 2001;159:471–481
18. 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.
19. Kwiterovich PO. Clinical relevance of the biochemical, metabolic and genetic factors that influence low-density lipoprotein heterogeneity. *Am J Cardiol* 2002;90: 30–47.
20. Ayyobi A, et al. Small, Dense LDL and Elevated Apolipoprotein B Are the Common Characteristics for the Three Major Lipid Phenotypes of Familial Combined Hyperlipidemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23:1289-1294.
21. 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.
22. Luijten J, et al. Incidence of cardiovascular disease in familial combined hyperlipidemia: A 15-year follow-up study. *Atherosclerosis*. 2019;280:1-6.

23. 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
24. Durrington PN, Ishola M, Hunt L, et al. Apolipoproteins (a), AI, and B and parental history in men with early onset ischaemic heart disease. *Lancet* 1988; 1:1070 – 1073.
25. Erqou S, Kaptoge S, Perry PL, et al. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. *J Am Med Assoc* 2009; 302:412 – 423.
26. Durrington PN, Schofield JD, Siahmansur T, Soran H. Lipoprotein (a): gene genie. *Curr Opin Lipidol* 2014, 25:289 – 296
27. Bello-Chavolla O, Cruz-Bautista I, et al. Familial Combined Hyperlipidemia: Current Knowledge, Perspectives, and Controversies. *Rev Invest Clin.* 2018;70:224-36
28. Ellis K, et al. Familial combined hyperlipidemia and hyperlipoprotein(a) as phenotypic mimics of familial hypercholesterolemia: Frequencies, associations and predictions. *J Clin Lipidol.* 2016;10(6):1329-1337.
29. Ferdinand KC, Nasser SA. PCSK9 Inhibition: Discovery, Current Evidence, and Potential Effects on LDL-C and Lp(a). *Cardiovasc Drugs Ther* 2015;29(3):295-308.
30. Nordestgaard B, et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J.* 2010;31(23):2844-53

31. 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
32. 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.
33. 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.