UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"SALVADOR ZUBIRÁN"
DEPARTAMENTO DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO
DE
LÍPIDOS

TESIS DE POSGRADO

"Diferencia en la concentración de lipoproteína (a) en pacientes con hiperlipidemia familiar combinada con y sin diabetes: análisis del Registro Mexicano de Lp(a)"

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGÍA

Presenta

Dr. José Alfredo Puentes López

Tutor de tesis

Dra. Roopa Mehta

Subtutor de tesis

Dr. Antonio Barajas Martínez

Profesor titular del curso de Endocrinología

Dr. Francisco Javier Gómez Pérez

CIUDAD DE MÉXICO, JULIO 2025

Universidad Nacional Autónoma de México
UNAM
Biblioteca Central
Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

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.

Índice

	Página
Dedicatoria	4
Agradecimientos	5
Resumen	6
Introducción	8
Marco teórico	9
Hiperlipidemia Familiar Combinada y su relación con la Lipoproteína(a)	9
Definición, epidemiología y bases genéticas de la Hiperlipidemia Familiar Combinada	10
Fisiopatología de la Hiperlipidemia Familiar Combinada	11
Resultados cardiovasculares en la Hiperlipidemia Familiar Combinada y el papel de la Lipoproteína(a)	12
Complicaciones metabólicas asociadas: resistencia a la Insulina y diabetes tipo 2	12
Consideraciones para el manejo clínico y estrategias terapéuticas	13
Planteamiento del problema y justificación	14
Pregunta de investigación	15
Hipótesis	15
Objetivo	16
Material y métodos	16
Resultados	22
Discusión	31
Conclusiones	34
Referencias	35
Anexos	39

Dedicatoria

A mi familia, por su apoyo constante y por enseñarme la importancia del trabajo bien hecho.

A mis profesores y compañeros, por ser parte fundamental del camino que me ha formado como médico.

A quienes han confiado en mí en los momentos clave, y a quienes me retaron a pensar distinto.

"El éxito no es lograr lo que deseas, sino desear lo que haces."

— Séneca

Agradecimientos

Agradezco al Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” por haber sido un espacio de formación rigurosa, donde aprendí no solo medicina, sino también la importancia del pensamiento crítico y del trabajo colaborativo.

A mis tutores, la Dra. Roopa Mehta y el Dr. Antonio Barajas Martínez, por su tiempo, su guía y su exigencia académica. Sus observaciones oportunas y su experiencia han sido fundamentales para el desarrollo de este trabajo y para mi crecimiento profesional.

A los profesores y compañeras/os de la subespecialidad, por los aprendizajes compartidos dentro y fuera del aula, y por demostrar que la excelencia académica puede ir acompañada de compañerismo y respeto.

A la Dra. Adriana Peniche, compañera de ruta desde el servicio social, por ser siempre un punto de referencia, apoyo y corresponsabilidad. Su constancia y claridad de propósito han sido inspiración y contrapeso en los momentos clave.

Al equipo detrás de Itaca.AI, por creer en la posibilidad de transformar el ejercicio médico desde la tecnología, y por permitirme seguir creciendo también desde otros frentes, con rigor, compromiso y visión compartida.

Finalmente, a quienes han contribuido de manera directa o indirecta a la realización de esta tesis: desde quienes facilitaron los datos, hasta quienes ofrecieron una lectura crítica, una conversación valiosa o una pausa necesaria. Cada aporte ha sumado.

Resumen

Introducción:

La lipoproteína(a) es una lipoproteína rica en colesterol asociada con riesgo cardiovascular aterosclerótico, cuya concentración está determinada principalmente por factores genéticos. Estudios recientes han sugerido que la diabetes podría estar asociada a concentraciones más bajas de Lp(a), lo cual representa una observación aún no completamente entendida. La hiperlipidemia familiar combinada (HLFC) es una dislipidemia hereditaria frecuente que conlleva un alto riesgo de enfermedad cardiovascular y presenta una elevada prevalencia de diabetes. Sin embargo, la relación entre Lp(a) y diabetes en esta población ha sido poco explorada.

Objetivo:

Determinar si existe una diferencia en la concentración sérica de Lp(a) entre pacientes con HFC con y sin diagnóstico de diabetes, en el registro mexicano de Lp(a).

Métodos:

Estudio observacional, transversal y retrolectivo. Se incluyeron 180 pacientes con HLFC pertenecientes al registro mexicano de Lp(a). Se recolectaron variables clínicas, antropométricas y bioquímicas a partir de expedientes clínicos electrónicos. Se compararon las concentraciones de Lp(a) entre pacientes con y sin diabetes, así como entre pacientes con niveles de Lp(a) < 4 mg/dL frente a ≥ 4 mg/dL. Se construyeron modelos de regresión logística para identificar factores asociados con diabetes y enfermedad cardiovascular (ECV).

Resultados:

El 26.1% de los pacientes presentaban diabetes y 9.4% tenían antecedente de ECV. La mediana general de Lp(a) fue de 14.3 mg/dL. Los pacientes con diabetes mostraron concentraciones numéricamente más bajas de Lp(a) (mediana 9.18 vs. 14.8 mg/dL), aunque sin significancia estadística ($p = 0.158$). En el modelo multivariado, tener niveles de Lp(a) $<$ 4 mg/dL se asoció significativamente con mayor probabilidad de diabetes (OR = 2.59, $p = 0.021$), junto con edad y METS-IR. Por otro lado, tener Lp(a) ≥ 50 mg/dL se asoció con mayor riesgo de ECV (OR = 3.83, $p = 0.021$), así como el sexo masculino (OR = 6.58, $p = 0.006$).

Conclusiones:

Este estudio sugiere que concentraciones séricas muy bajas de Lp(a) (< 4 mg/dL) se asocian con una mayor prevalencia de diabetes mellitus, mientras que niveles elevados (≥ 50 mg/dL) se relacionan con mayor riesgo cardiovascular, lo que subraya el de Lp(a) en el contexto cardiometabólico. Se requieren estudios prospectivos y funcionales que ayuden a dilucidar los mecanismos subyacentes de estas asociaciones.

Introducción

La hiperlipidemia familiar combinada (HLFC), también conocida como hiperlipoproteinemia tipo 2B es una dislipidemia primaria caracterizada por valores de colesterol LDL y triglicéridos por encima de la percentila 90 para su edad y sexo, con niveles de Apolipoproteína B100 elevados. La HLFC es un desorden prevalente, afectando alrededor de 1 de cada 50 adultos, y es probablemente subdiagnosticado. Debido a que hasta 15% presentarán enfermedad coronaria prematura es importante identificar los sujetos en riesgo e intervenir en una etapa temprana [2].

La HLFC se asocia con resistencia a la insulina, lo que se relaciona con diferentes desórdenes metabólicos como obesidad abdominal, síndrome metabólico y diabetes tipo 2 [3].

La lipoproteína(a) (Lp(a)) es una molécula similar al LDL que incluye una apolipoproteína B unida a una glicoproteína llamada apo(a). Niveles elevados de Lp(a) son un factor de riesgo independiente para enfermedades ateroscleróticas como infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y enfermedad arterial periférica. Aproximadamente el 20% de la población caucásica tiene niveles elevados de Lp(a), considerados de alto riesgo. La genética juega un papel importante en la determinación de los niveles de Lp(a). Actualmente, el tratamiento se centra en el control de factores de riesgo concomitantes. Terapias emergentes como los oligonucleótidos antisentido muestran promesa en la reducción de los niveles de Lp(a). Este estudio se enfoca en pacientes con hiperlipidemia familiar combinada, asociada frecuentemente al síndrome metabólico y diabetes. La Lp(a) ha sido reportada en diversos estudios observacionales como un factor protector contra el desarrollo de diabetes tipo 2, lo que resalta la importancia de analizar sus niveles en esta población que ya parte de un riesgo incrementado en el desarrollo de complicaciones asociadas a resistencia a la insulina.

Marco teórico

Hiperlipidemia Familiar Combinada y su relación con la Lipoproteína(a)

La hiperlipidemia familiar combinada (HLFC) es un trastorno lipídico hereditario complejo caracterizado por elevaciones variables de colesterol total, triglicéridos y apolipoproteína B (apoB), con una prevalencia estimada del 0.5% al 4% en la población general[10][13]. Este trastorno confiere un riesgo sustancial de enfermedad cardiovascular prematura, infarto de miocardio y complicaciones metabólicas como resistencia a la insulina y diabetes tipo 2 (DT2) [3][14][18]. La lipoproteína(a) [Lp(a)], una partícula aterogénica independiente, coexiste frecuentemente en pacientes con HLFC y puede amplificar el riesgo cardiovascular, además de potencialmente contribuir al desarrollo de complicaciones de diabetes en contextos de disfunción metabólica[17][23][24]. La interacción entre la fisiopatología de la HLFC, la Lp(a) y los desórdenes metabólicos es compleja y requiere mayor caracterización. Debido a que hasta 15% presentarán enfermedad coronaria prematura es importante identificar los sujetos en riesgo e intervenir en una etapa temprana [2].

La lipoproteína (a) es una molécula similar a la partícula de LDL que contiene una apolipoproteína llamada apolipoproteína (a) unida por puentes disulfuro a la apolipoproteína B100 [1]. Esta molécula tiene propiedades proinflamatorias y proateroescleróticas, caracterizada por aterogenicidad incrementada. Los datos de estudios observacionales prospectivos sugieren fuertemente una relación causal entre las altas concentraciones de Lp(a) y enfermedad cardiovascular ateroesclerótica, independientemente de las concentraciones de partículas LDL [4][5].

Un estudio prospectivo buscó la asociación entre niveles de Lp(a) y desarrollo de diabetes en pacientes con HLFC con un tiempo de seguimiento de 9 años. El grupo de autores encontró que aquellos sujetos con niveles séricos de Lp (a) > 30 mg/dL tienen casi 60% menos riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 comparado con aquellos con niveles más bajos de Lp (a). Los niveles elevados de Lp (a) también se relacionaron con niveles más bajos de triglicéridos, mayor prevalencia de hipertensión y niveles más altos de colesterol HDL [4].

Un estudio de aleatorización mendeliana por Kamstrup et. al evaluó a adultos con y sin diabetes tipo 2, provenientes de la población general danesa [7]. En ellos se evaluaron las

concentraciones en plasma de Lp(a), las sumas de repeticiones de dominios Kringle IV tipo 2 (KIV-2) y el estatus de portador del polimorfismo de un sólo nucleótido rs10455872 (el cual afecta las concentraciones en plasma). Se incluyeron 77 901 individuos con niveles de Lp(a) y 28567 con las tres mediciones. Las concentraciones bajas de Lp(a) en plasma se asociaron con riesgo de diabetes tipo 2 con una razón de momios de 1.26 comparando el quintil más bajo (Lp(a) < 4 mg/dL) contra las concentraciones en el quintil 5. Las altas sumas de repeticiones de KIV-2 se asociaron con riesgo de diabetes tipo 2 con una razón de momios ajustada de 1.16 comparando los 4 quintiles más bajos contra el quintil 5.

Un estudio multicéntrico llevado a cabo por Jin et. al reclutó a 5143 pacientes que fueron categorizados según su estatus de metabolismo de glucosa en diabetes, prediabetes y regulación normal de glucosa, y estratificados dentro de 12 categorías dependiendo los niveles de Lp(a), encontrando que se asocia un riesgo significativamente mayor de eventos cardiovasculares en pacientes con prediabetes o diabetes y enfermedad arterial coronaria estable que en aquellos con metabolismo normal de la glucosa (8).

La lipoproteína (a) se ha asociado también en el desarrollo de complicaciones micro y macrovasculares de la diabetes tipo 2. Tanto Lp (a) como ApoA1 se han asociado independientemente con retinopatía diabética en pacientes con diabetes tipo 2, mientras que Lp(a) también tiene asociación con enfermedad cardiovascular, neuropatía y nefropatía diabética [9].

Definición, epidemiología y bases genéticas de la Hiperlipidemia Familiar Combinada

La hiperlipidemia familiar combinada (HLFC) se define como un trastorno lipídico hereditario con expresión fenotípica variable, que incluye hipercolesterolemia aislada, hipertrigliceridemia aislada o ambas, afectando al menos a dos miembros de una familia[10]. Su prevalencia oscila entre el 0.5% y el 4% en la población general, pero alcanza el 10-20% en supervivientes de infarto agudo de miocardio prematuro[10][13]. Estudios epidemiológicos demuestran variaciones étnicas significativas: los hispanos presentan mayores tasas que los caucásicos, mientras que los afroamericanos muestran menor riesgo a pesar de mayores índices de obesidad abdominal[10].

La base genética de la HLFC es poligénica y multifactorial, involucrando interacciones complejas entre variantes genéticas de pequeño efecto, mutaciones y factores ambientales[11][16]. Inicialmente considerada de herencia autosómica dominante, evidencia reciente respalda un modelo de herencia multigénica con contribuciones de loci en los cromosomas 1q21-23 (gen USF1), 9p, 11q y 16q[10][11][16]. El gen USF1 regula múltiples vías metabólicas de lípidos y glucosa, y su disfunción promueve la sobreexpresión de apoB-100 en el hígado, el cual representa el mecanismo fisiopatológico central en la HLFC[10][21]. Otros genes implicados incluyen LPL (lipoproteína lipasa), cuyas mutaciones como la D151N reducen el aclaramiento de quilomicrones y VLDL, y PCSK9, que acelera la degradación del receptor de LDL (LDLR)[10][25]. La expresión fenotípica final resulta de la superposición de factores ambientales como dieta, obesidad y consumo de alcohol, que modulan la penetrancia genética[11].

Fisiopatología de la Hiperlipidemia Familiar Combinada

La HLFC se caracteriza por una sobreproducción hepática de partículas de VLDL y LDL ricas en apoB-100, junto con un aclaramiento reducido de remanentes de triglicéridos[10][15][16]. Este defecto metabólico conduce a niveles elevados de colesterol total, triglicéridos, apoB y partículas de LDL pequeñas y densas (sdLDL), con disminución concomitante de HDL[10][15][19]. La resistencia a la insulina (RI) es un componente intrínseco de la HLFC, no atribuible exclusivamente a la obesidad[18][21]. Estudios longitudinales demuestran que la RI en HLFC se asocia con alteraciones en la expresión del fenotipo lipídico: niveles más altos de HOMA-IR correlacionan con aumentos en triglicéridos, apoB y sdLDL, mientras que cambios en la sensibilidad a la insulina modulan la progresión fenotípica a lo largo del tiempo[18][21].

A nivel molecular, la desregulación de la vía de síntesis de colesterol es prominente: pacientes con HLFC muestran elevaciones del 51% en latosterol y del 31% en desmosterol (precursores del colesterol), indicando una actividad aumentada de la HMG-CoA reductasa[15]. Adicionalmente, la disfunción del tejido adiposo promueve un flujo elevado de ácidos grasos libres hacia el hígado, exacerbando la lipogénesis y la producción de VLDL[16][21]. La acumulación de grasa hepática, evaluada mediante índice de hígado graso (FLI $\geq$60), es un predictor independiente de complicaciones cardiometabólicas, incluida la diabetes[14][16].

Estos mecanismos convergen en un estado proaterogénico y proinflamatorio, con aumento de estrés oxidativo y alteración de la función endotelial[16][21].

Resultados cardiovasculares en la Hiperlipidemia Familiar Combinada y el papel de la Lipoproteína(a)

Los pacientes con HLFC presentan un riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) prematura 2 a 3 veces mayor que la población general, con odds ratios ajustadas de 2.0 para enfermedad arterial coronaria (EAC)[20]. Este riesgo se atribuye a la tríada aterogénica: elevación de apoB, predominio de sdLDL y aumento de remanentes de triglicéridos, que favorecen la disfunción endotelial y la formación de placas inestables[10][17][20]. La medición del grosor íntima-media carotídeo (GIM) revela aterosclerosis subclínica temprana en estos pacientes, siendo un marcador pronóstico válido[10].

La Lp(a) emerge como un factor de riesgo independiente y sinérgico en la HLFC. Estudios en cohortes de hipercolesterolemia familiar mutación-negativa muestran que el 44.7% de los pacientes con HLFC tienen niveles elevados de Lp(a) (≥50 mg/dL), asociándose con un riesgo incrementado de EAC (OR: 4.64; IC 95%: 1.85–11.62)[17][19]. La Lp(a) potencia la aterogénesis mediante múltiples mecanismos: transporte de fosfolípidos oxidados, inhibición de la fibrinólisis por homología con el plasminógeno y promoción de inflamación vascular al unirse a la β2-integrina de leucocitos[19][23][24]. En pacientes con HLFC, la coexistencia de Lp(a) elevada y características de síndrome metabólico (obesidad visceral, RI) duplica el riesgo de eventos cardiovasculares mayores, como infarto de miocardio antes de los 45 años[17][20].

Complicaciones metabólicas asociadas: resistencia a la Insulina y diabetes tipo 2

La HLFC se asocia con un perfil metabólico adverso caracterizado por resistencia a la insulina y riesgo de diabetes mellitus tipo 2 (DT2). Estudios longitudinales demuestran que los pacientes con HLFC tienen una incidencia de DT2 6.3 veces mayor que sus familiares no afectados (19.2 vs. 2.8 por 1000 personas-año), con la resistencia a la insulina (HOMA-IR >2.9) y el hígado graso (FLI ≥60) como predictores independientes[14][18]. La fisiopatología subyacente implica la desregulación de vías moleculares compartidas: la variante rs780094 del gen GCKR, asociada a HLFC, reduce la captación hepática de glucosa

y promueve hiperglucemia, mientras que la dislipidemia aterogénica induce apoptosis de células β pancreáticas[16][18][21].

La Lp(a) puede exacerbar las complicaciones microvasculares en pacientes con DMT2 y HLFC. Metaanálisis recientes confirman que niveles elevados de Lp(a) (>30 mg/dL) se asocian con nefropatía diabética (OR: 2.8; IC 95%: 1.84–12.07), independientemente del control glucémico[23][24]. Los mecanismos propuestos incluyen acumulación de Lp(a) oxidada en glomérulos, que induce estrés oxidativo y apoptosis de podocitos mediante activación de la proteína quinasa C, y promoción de inflamación crónica al interactuar con macrófagos[23][24]. En cohortes de diabetes tipo 2, el área bajo la curva (AUC) de Lp(a) para predecir nefropatía diabética es de 0.590 ($p < 0.001$), destacando su utilidad como biomarcador[23].

Consideraciones para el manejo clínico y estrategias terapéuticas

El manejo de la HLFC requiere un enfoque multifacético dirigido a reducir el riesgo cardiovascular y metabólico. Las guías clínicas recomiendan la medición de apoB y Lp(a) además del perfil lipídico estándar para estratificación de riesgo, particularmente en familias con EAC prematura[10][17][19]. Los objetivos terapéuticos incluyen niveles de LDL <70 mg/dL en pacientes con ECV establecida y reducción de triglicéridos a <150 mg/dL[10][13].

Los inhibidores de PCSK9 (alirocumab, evolocumab) son fundamentales en pacientes con HLFC y Lp(a) elevada, reduciendo LDL un 60% y Lp(a) un 25-30%[10][19]. En casos de hipertrigliceridemia persistente, los fibratos (e.g., fenofibrato) disminuyen triglicéridos un 40-50% y aumentan HDL, mientras que el ácido icosapent etílico reduce eventos cardiovasculares en pacientes con DT2[10][14]. Para la resistencia a la insulina y prevención de diabetes, la metformina mejora la sensibilidad a la insulina y reduce la incidencia de DMT2 en un 31% en pacientes con HLFC y prediabetes[14][18].

La hiperlipidemia familiar combinada representa un modelo de interacción gen-ambiente, donde alteraciones poligénicas en el metabolismo lipídico se suman a factores adicionales como resistencia a la insulina y elevación de Lp(a) para incrementar el riesgo cardiovascular y metabólico. El manejo óptimo exige un enfoque personalizado que combine agentes

hipolipemiantes, moduladores de la sensibilidad a la insulina y protección renal, fundamentado en el perfil genético y fenotípico individual.

Planteamiento del problema y justificación

La HLFC es uno de los trastornos genéticos más comunes del metabolismo lipídico, caracterizado por una elevada concentración de lípidos aterogénicos, particularmente colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDL-C), triglicéridos y apolipoproteína B. Esta condición se asocia con un riesgo incrementado de desarrollar enfermedad cardiovascular (ECV) a edades tempranas, especialmente cuando coexiste con otros factores de riesgo como la diabetes tipo 2 (DT2).

La lipoproteína(a) [Lp(a)] es una lipoproteína con estructura similar a la LDL, pero con la adición de la apolipoproteína(a), la cual le confiere propiedades proaterogénicas y proinflamatorias. Elevados niveles de Lp(a) se han asociado de manera independiente con un mayor riesgo cardiovascular. Sin embargo, diversos estudios han reportado que en pacientes con DT2, las concentraciones de Lp(a) pueden encontrarse paradójicamente reducidas, lo cual ha generado incertidumbre sobre su papel fisiopatológico en este contexto.

En la población mexicana, caracterizada por una alta prevalencia de resistencia a la insulina y dislipidemias, existe escasa información sobre el comportamiento de la Lp(a) en individuos con HLFC, particularmente en aquellos con diagnóstico concomitante de diabetes. Tampoco se cuenta con evidencia local suficiente que evalúe si la presencia de diabetes modifica la concentración de Lp(a) en esta población específica.

Ante esta laguna de conocimiento, surge la necesidad de explorar si existen diferencias significativas en los niveles de Lp(a) en pacientes con HLFC con y sin diabetes, con el objetivo de aportar datos que puedan ser relevantes para la estratificación del riesgo cardiovascular y la toma de decisiones clínicas en un entorno de atención especializada.

Este estudio se desarrolla como un subanálisis del registro mexicano de lipoproteína (a), lo que permite generar evidencia contextualizada a una población nacional con características metabólicas y genéticas particulares, muchas veces infrarrepresentadas en estudios

internacionales. Considerando que el manejo de Lp(a) aún no se encuentra estandarizado en las guías clínicas, generar conocimiento sobre sus determinantes y asociaciones en poblaciones específicas es de relevancia para avanzar hacia una atención médica más integral y personalizada.

Asimismo, al tratarse de una condición hereditaria, comprender los patrones de expresión de Lp(a) en HLFC puede ser útil para mejorar la detección precoz y establecer medidas preventivas en grupos de alto riesgo, especialmente si se demuestra que la coexistencia con diabetes modifica significativamente sus niveles séricos.

Pregunta de investigación

¿Existe una diferencia significativa en la concentración de lipoproteína (a) entre pacientes con hiperlipidemia familiar combinada que también tienen diabetes y aquellos que no tienen diabetes en el registro mexicano de lipoproteína (a)?

Hipótesis

H_1: La concentración de Lp(a) es menor en pacientes con hiperlipidemia familiar combinada y diabetes comparado con aquellos con hiperlipidemia familiar combinada sin diabetes en un el registro mexicano de lipoproteína (a).

H_0: No existe diferencia en la concentración de Lp(a) entre pacientes con hiperlipidemia familiar combinada con diabetes y aquellos sin diabetes en el registro mexicano de lipoproteína (a).

Objetivo

Objetivo principal:

Identificar si existe diferencia en la concentración sérica de Lp(a) en pacientes con hiperlipidemia familiar combinada con y sin diabetes en el registro mexicano de lipoproteína (a).

Objetivos específicos:

- Caracterizar a los pacientes de niveles elevados de Lp(a) (>50mg/dL) en pacientes con hiperlipidemia familiar combinada en registro mexicano de lipoproteína (a).
- Explorar la asociación entre Lp(a) elevado (>50 mg/dL) y desenlaces cardiovasculares en pacientes con hiperlipidemia familiar combinada en registro mexicano de lipoproteína (a).

Material y métodos

Diseño del estudio

Se trata de un estudio observacional, transversal y retrolectivo.

Población de estudio

Pacientes mayores de 18 años pertenecientes al registro mexicano de Lp(a) con registro en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" con diagnóstico de Hiperlipidemia Familiar Combinada y al menos una medición de Lp(a) registrada en expediente.

Recolección de datos

Se obtuvieron las mediciones de Lp(a) en pacientes con diagnóstico de hiperlipidemia familiar combinada que pertenecen al registro mexicano de lipoproteína (a) y que tuvieran registro en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán". Se

capturaron los siguientes datos obtenidos a través del expediente electrónico del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán:

- Identificación: Edad, sexo
- Antecedentes familiares: cardiopatía isquémica, antecedente de enfermedad vascular cerebral, antecedente familiar de dislipidemia, antecedente familiar de diabetes, antecedente familiar de hipertensión arterial sistémica
- Antecedentes personales: Diagnóstico de diabetes tipo 2, hipertensión arterial sistémica, cardiopatía isquémica, enfermedad vascular cerebral, tabaquismo
- Exploración física: peso, talla, índice de masa corporal, presión arterial sistólica, presión arterial diastólica.
- Bioquímicos: triglicéridos, colesterol total, colesterol LDL (medido), colesterol LDL (sampson), colesterol HDL, colesterol No-HDL, lipoproteína (a), apoB, glucosa, insulina, Mets-IR.

Obtención de datos clínicos: a partir de expediente clínico electrónico en sistema electrónico SOTECI y expediente físico en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" capturados en la base de datos del registro mexicano de lipoproteína (a).

Desenlaces y variables

Variable	Escala	Definición
Edad	Continua	Años cumplidos al firmar el consentimiento informado.
Sexo	Dicotómica	Hombre o mujer
Antecedentes familiares		
Antecedente familiar de cardiopatía isquémica	Dicotómica	Al menos 1 familiar de primer grado con diagnóstico de cardiopatía isquémica.
Antecedente familiar de enfermedad vascular cerebral.	Dicotómica	Al menos 1 familiar de primer grado con antecedente de enfermedad vascular cerebral.
Antecedente familiar de dislipidemia	Dicotómica	Al menos 1 familiar de primer grado con diagnóstico de dislipidemia.

Antecedente familiar de diabetes	Dicotómica	Al menos 1 familiar de primer grado con diagnóstico de diabetes.
Antecedente familiar de hipertensión arterial sistémica	Dicotómica	Al menos 1 familiar de primer grado con diagnóstico de hipertensión arterial sistémica.
Antecedentes personales		
Diagnóstico de diabetes	Dicotómica	Diagnóstico previo de diabetes o uso de fármacos hipoglucemiantes.
Hipertensión arterial sistémica	Dicotómica	Diagnóstico previo de hipertensión arterial sistémica o uso de fármacos antihipertensivos.
Cardiopatía isquémica	Dicotómica	Antecedente personal de ≥ 1 episodio de cardiopatía isquémica.
Enfermedad vascular cerebral	Dicotómica	Antecedente personal de ≥ 1 episodio de enfermedad vascular cerebral.
Hipotiroidismo	Dicotómica	Diagnóstico previo de hipotiroidismo o uso de fármacos como levotiroxina o liotironina.
Tabaquismo	Dicotómica	Consumo de 1 o más cigarros al día durante el último mes.
Exploración física		
Peso	Continua	Peso en kilogramos
Talla	Continua	Talla en metros
Índice de masa corporal	Continua	Cociente de peso en kilogramos y la estatura en metros cuadrados.
Presión arterial sistólica	Continua	Valor medido en mmHg
Presión arterial diastólica	Continua	Valor medido en mmHg
Bioquímicos		
Triglicéridos	Continua	Valor medido en mg/dL
Colesterol total	Continua	Valor medido en mg/dL
Colesterol LDL (medido)	Continua	Valor medido en mg/dL

Colesterol LDL (sampson)	Continua	Valor medido en mg/dL
Colesterol HDL	Continua	Valor medido en mg/dL
Colesterol No-HDL	Continua	Valor medido en mg/dL
Lipoproteína (a)	Continua	Valor medido en mg/dL
Apo B	Continua	Valor medido en mg/dL
Glucosa	Continua	Valor medido en mg/dL
Mets-IR	Continua	Ln((2*Glucosa en ayuno)+Triglicéridos en ayuno)*IMC)/(Ln(HDL-c))

Medición de variables

- Presión arterial mediante baumanómetro de brazo instalado fijo en consultorio
- Antropometría (talla y peso) mediante báscula SECA fija en consultorio
- Mediciones bioquímicas mediante resultados de perfil de lípidos, HbA1c, pruebas de función tiroidea, química sanguínea, creatinina sérica y albuminuria, reportados en sistema electrónico Labsis, realizados mediante estándares internacionales de laboratorio clínico.
- Medición de Lp(a) medida por inmunoensayo, tomando valor de plataforma electrónica Labsis

Tamaño de muestra

Se realizó un cálculo del tamaño de muestra a priori mediante dos enfoques estadísticos, considerando un nivel de confianza del 95% ($\alpha = 0.05$) y un poder estadístico del 95% ($1-\beta = 0.95$).

1. Regresión logística:
   Se empleó el método de Demidenko (2007) con corrección de varianza, utilizando un modelo de regresión logística con distribución de la variable predictora tipo Poisson ($\lambda = 1$), una razón de momios esperada de 0.33, y una probabilidad basal de evento ($Pr[Y=1|X=1]$ bajo H_0) de 0.5. Considerando una R^2 de 0.5 entre la variable de interés

y otras covariables del modelo, el tamaño de muestra requerido fue de 169 participantes.

2. Prueba de Wilcoxon-Mann-Whitney (dos grupos): Utilizando una distribución logística para las variables continuas y un tamaño del efecto (d) estimado de 0.33, se determinó que se requería un tamaño total de 442 sujetos (221 por grupo) para alcanzar el mismo nivel de confianza y poder estadístico.

En vista de la naturaleza del análisis principal basado en regresión logística y la factibilidad del reclutamiento, se adoptó como referencia el primer modelo, estableciendo un tamaño de muestra mínimo requerido de 169 participantes.

Criterios de inclusión

1. Pacientes mayores de 18 años.
2. Firmar consentimiento informado.
3. Pacientes con diagnóstico de hiperlipidemia familiar combinada.
4. Contar con al menos una medición de Lp(a).
5. Pacientes incluidos en el registro mexicano de Lp(a)

Criterios de exclusión

1. Pacientes con dislipidemia primaria diferente a hiperlipidemia familiar combinada.
2. Mujeres embarazadas o período de lactancia durante la medición de Lp(a).
3. Diagnóstico de cirrosis hepática.
4. Medición de Lp(a) durante una hospitalización.

Criterios de eliminación

1. Expediente electrónico incompleto
2. Pacientes que soliciten revocar su consentimiento informado

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de las variables clínicas, antropométricas y bioquímicas. Las variables continuas se evaluaron en cuanto a su distribución mediante la prueba de Shapiro-Wilk. Aquellas que no siguieron una distribución normal se describieron como medianas y rangos intercuartílicos (RIC), mientras que las variables categóricas se presentaron en frecuencias absolutas y relativas (%).

Para la comparación entre grupos (por ejemplo, pacientes con y sin diabetes, o según niveles de Lp(a)), se utilizaron pruebas paramétricas o no paramétricas según la naturaleza de los datos. En el caso de variables numéricas, se emplearon la prueba U de Mann-Whitney o la t de Student para muestras independientes; en comparaciones de más de dos grupos, se aplicó ANOVA o Kruskal-Wallis. Para variables categóricas, se utilizó la prueba de Chi-cuadrada (χ^2) o la prueba exacta de Fisher, según correspondiera.

Además, se construyeron modelos de regresión logística binaria para identificar factores asociados con el diagnóstico de diabetes mellitus y enfermedad cardiovascular en pacientes con hiperlipidemia familiar combinada. En estos modelos se incluyeron variables clínicas y metabólicas relevantes según criterios clínicos y estadísticos (valor $p < 0.20$ en el análisis bivariado o importancia clínica reconocida). Los resultados se reportan como razones de momios (OR) con sus correspondientes intervalos de confianza del 95% y valores p.

Todos los análisis se realizaron utilizando los paquetes estadísticos SPSS v.21, Stata v.15, y R v.4.2.1 con interfaz RStudio, este último también empleado para la elaboración de gráficos exploratorios y figuras analíticas (como diagramas de violín y modelos logísticos).

Se consideró como estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$.

Consideraciones éticas

Creación e implementación del registro sobre el riesgo cardiovascular mediado por las concentraciones altas de la lipoproteína (a) en población mexicana" (Ref. 4953), registrado en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, bajo la dirección de la Dra. Roopa Mehta como investigadora principal.

El proyecto cuenta con la autorización del Comité de Ética en Investigación y del Comité de Investigación de dicha institución, según consta en el oficio No. Mcontrol-626/2025, fechado el 22 de abril de 2025, con registro CONBIOÉTICA-09-CEI-011-20160627. En dicho documento, se informa que el comité toma conocimiento del informe anual del estudio y autoriza la re-aprobación anual con vigencia hasta el 22 de abril de 2026.

Esta aprobación garantiza que el estudio cumple con los principios éticos de investigación en seres humanos, conforme a las normas nacionales e internacionales vigentes.

Resultados

Se incluyeron 180 pacientes con diagnóstico de hiperlipidemia familiar combinada pertenecientes al registro mexicano de Lp(a), atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán". La mediana de edad fue de 59.5 años (rango intercuartílico 51 – 68), con una distribución por sexo de 83 hombres (46.1%) y 97 mujeres (53.9%).

Tabla 1. Características clínicas y antropométricas de la muestra total (n = 180)

Variable	Valor mediano (RIC) o frecuencia (%)
Edad (años)	59.5 (51 – 68)
Sexo masculino	83 (46.1%)
Diabetes	47 (26.1%)
Enfermedad cardiovascular	17 (9.4%)
Peso (kg)	67.1 (60.4 – 79.1)
Talla (cm)	160.5 (154 – 168)
Índice de masa corporal	26.1 (23.8 – 29.1)
Presión arterial sistólica (mmHg)	120 (110 – 130)
Presión arterial diastólica (mmHg)	74 (70 – 80)

Los valores se expresan como mediana (rango intercuartílico) o número absoluto (porcentaje), según corresponda.

Del total, 47 pacientes (26.1%) presentaban diagnóstico de diabetes mellitus (DM), mientras que 133 (73.9%) no tenían esta condición. La prevalencia de enfermedad cardiovascular documentada fue de 9.4% (n = 17).

Las concentraciones séricas de Lp(a) en la población total tuvieron una mediana de 14.3 mg/dL (RIC: 4.757 – 40.25).

Además de Lp(a), se caracterizaron otras variables clínicas y bioquímicas relevantes, incluyendo: IMC (mediana 26.1 kg/m²), colesterol total (CT) 163.5 mg/dL, triglicéridos 171 mg/dL, colesterol no-HDL 117.5 mg/dL, colesterol LDL calculado por fórmula de Sampson 74.5 mg/dL, colesterol HDL 43 mg/dL, y ApoB 94.5 mg/dL. La mediana de hemoglobina glucosilada (HbA1c) fue de 5.8% (RIC: 5.4 – 6.15), y la glucosa en ayuno fue de 94 mg/dL (RIC: 87 – 106).

Tabla 2. Características bioquímicas de la muestra total (n = 180)

Variable	Valor mediana (RIC)
Glucosa (mg/dL)	94 (87 – 106)
Hemoglobina glucosilada (%)	5.8 (5.4 – 6.15)
Apolipoproteína B (mg/dL)	94.5 (78 – 116)
Colesterol total (mg/dL)	163.5 (131 – 205)
LDL (fórmula de Sampson) (mg/dL)	74.5 (52.3 – 103.8)
HDL (mg/dL)	43 (35 – 53)
Colesterol no-HDL (mg/dL)	117.5 (86 – 156.8)
Triglicéridos (mg/dL)	171 (112.8 – 248.5)
Lipoproteína(a) [Lp(a)] (mg/dL)	14.3 (4.8 – 40.3)
Creatinina (mg/dL)	0.84 (0.70 – 0.97)
Relación albúmina/creatinina (mg/g)	8.25 (5.54 – 17.91)
ALT (U/L)	22.6 (16.2 – 31.6)
AST (U/L)	21.8 (17.4 – 27.1)
GGT (U/L)	24 (17 – 39.8)
Fosfatasa alcalina (U/L)	77.5 (61 – 95.1)
Albúmina (g/dL)	4.31 (4.16 – 4.51)
CPK (U/L)	94 (66 – 145)
METS-IR	41.5 (36.4 – 47.2)

Los valores se expresan como mediana (rango intercuartílico).

Tabla 3. Comparación de características clínicas y bioquímicas según diagnóstico de diabetes

Variable	Pacientes sin diabetes (N = 133)	Pacientes con diabetes (N = 47)	Valor de p
Edad (años)	58 (50 - 68)	62 (54.5 - 71)	0.02569
Sexo masculino (%)	65 (48.9%)	18 (38.3%)	0.21081
Enfermedad cardiovascular (%)	11 (8.3%)	6 (12.8%)	0.41429
Peso (kg)	67.9 (60.5 - 79)	65.5 (60 - 78)	0.48485
Talla (cm)	161 (155 - 169)	159 (152 - 165)	0.18709
Índice de masa corporal (kg/m²)	26.079 (24.023 - 29.375)	25.869 (23.538 - 28.877)	0.77162
Presión arterial sistólica (mmHg)	120 (110 - 130)	124 (114.5 - 130)	0.03206
Presión arterial diastólica (mmHg)	74 (70 - 80)	80 (70 - 80)	0.16628
Glucosa (mg/dL)	91 (85 - 101)	110 (96 - 143)	<0.00001
Hemoglobina A1c (%)	5.6 (5.3 - 5.9)	6.55 (6.2 - 7.4)	<0.00001
Apolipoproteína B (mg/dL)	96 (78 - 114.5)	93 (79.5 - 126)	0.50432
Colesterol total (mg/dL)	164 (131 - 198)	158 (131 - 225.5)	0.59942
LDL calculado (mg/dL)	76 (56 - 104)	64 (47 - 103)	0.32144
HDL (mg/dL)	44 (36 - 53)	39 (32.5 - 50.5)	0.06836
Colesterol no-HDL (mg/dL)	117 (88 - 152)	122 (85.5 - 183)	0.40807
Triglicéridos (mg/dL)	157 (108 - 228)	209 (167 - 342)	0.00053
Lipoproteína(a) (mg/dL)	14.8 (5.3 - 45.8)	9.18 (3.565 - 23.65)	0.15862
Creatinina (mg/dL)	0.84 (0.708 - 0.97)	0.82 (0.695 - 1.01)	0.81051
Relación albúmina/creatinina (mg/g)	7.185 (5.018 - 12.997)	10.76 (6.91 - 31.68)	0.00697
ALT (U/L)	22 (16.2 - 32.4)	23 (16.4 - 30.8)	0.79469
AST (U/L)	22.5 (18 - 27.9)	18.5 (16.05 - 25.35)	0.03245
GGT (U/L)	23.75 (14.725 - 37.975)	26.6 (21.35 - 42.4)	0.01809
Fosfatasa alcalina (U/L)	78 (61.8 - 95)	75 (57 - 94.35)	0.37499
Albúmina (g/dL)	4.31 (4.16 - 4.53)	4.29 (4.15 - 4.45)	0.2938
CPK (U/L)	95.5 (68 - 156)	88 (66 - 129)	0.34795
METS-IR	40.851 (35.991 - 46.136)	43.512 (38.859 - 49.095)	0.06289

Nota. Los datos se presentan como mediana (rango intercuartil). Comparaciones realizadas mediante prueba U de Mann-Whitney para variables continuas y prueba de chi cuadrada para variables categóricas.

Se realizó un análisis comparativo entre los pacientes con hiperlipidemia familiar combinada con y sin diagnóstico de diabetes mellitus.

Los pacientes con diabetes fueron significativamente mayores en edad que aquellos sin diabetes (mediana 62 vs. 58 años, $p = 0.0257$). No se observaron diferencias significativas en la distribución por sexo (48.9% vs. 38.3% de hombres en los grupos sin y con diabetes,

respectivamente; $p = 0.2108$) ni en la prevalencia de enfermedad cardiovascular (8.3% vs. 12.8%, $p = 0.4143$).

En cuanto a las variables metabólicas, los pacientes con diabetes presentaron niveles significativamente más elevados de glucosa en ayuno (110 vs. 91 mg/dL, $p < 0.00001$) y de hemoglobina glucosilada (6.55% vs. 5.6%, $p < 0.00001$). También mostraron cifras mayores de presión arterial sistólica (124 vs. 120 mmHg, $p = 0.0321$) y mayores niveles de triglicéridos (209 vs. 157 mg/dL, $p = 0.0005$).

En contraste, no se encontraron diferencias significativas en los niveles de colesterol total ($p = 0.599$), LDL calculado por fórmula de Sampson ($p = 0.321$), colesterol no-HDL ($p = 0.408$), ni en las concentraciones de ApoB ($p = 0.504$).

Los niveles de lipoproteína(a) [Lp(a)] fueron numéricamente más bajos en el grupo con diabetes (mediana 9.18 vs. 14.8 mg/dL); sin embargo, esta diferencia no alcanzó significancia estadística ($p = 0.1586$).

Otras diferencias relevantes entre los grupos incluyeron mayores niveles del cociente albumina/creatinina urinario (RAC) en pacientes con diabetes (10.76 vs. 7.19, $p = 0.0069$), niveles más bajos de AST (18.5 vs. 22.5 U/L, $p = 0.0325$), y mayores concentraciones de GGT (26.6 vs. 23.75 U/L, $p = 0.0181$). El índice de resistencia a insulina (METS-IR) mostró una tendencia a ser más alto en el grupo con diabetes, sin alcanzar significancia estadística ($p = 0.0629$).

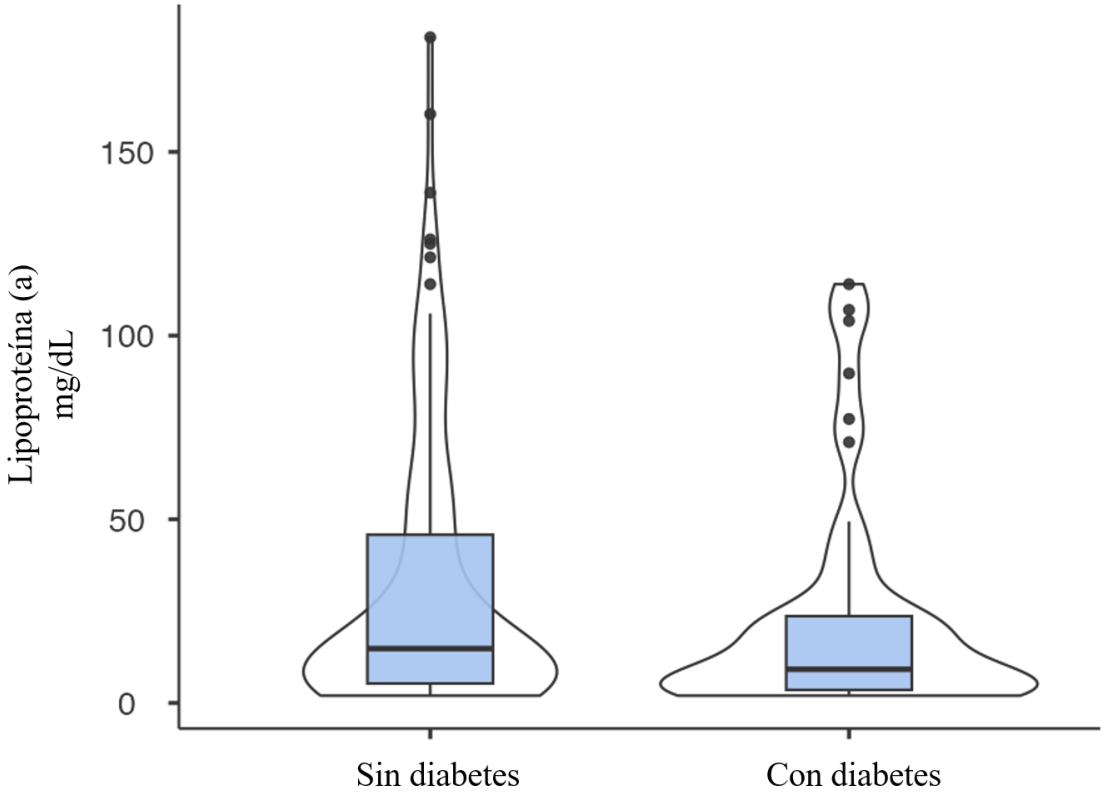


Figura 1. Distribución de las concentraciones séricas de lipoproteína(a) en pacientes con hiperlipidemia familiar combinada, según presencia de diabetes mellitus. Se muestran diagramas de violín con cajas y bigotes superpuestos. El grupo sin diabetes presentó una mayor dispersión y valores más elevados de Lp(a) en comparación con el grupo con diabetes.

Con el objetivo de explorar si los niveles extremadamente bajos de Lp(a) se asocian con características clínicas o metabólicas específicas, se compararon los pacientes con concentraciones de Lp(a) < 4 mg/dL (n = 40) frente a aquellos con Lp(a) > 4 mg/dL (n = 140). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la edad (mediana 54.5 vs. 60 años, $p = 0.088$), ni en la proporción de sexo masculino (37.5% vs. 48.6%).

Aunque no alcanzó significancia estadística, se observó una mayor proporción de pacientes con diabetes en el grupo con Lp(a) < 4 mg/dL (37.5% vs. 22.8%, $p = 0.091$). En contraste, la prevalencia de enfermedad cardiovascular fue significativamente menor en este grupo (2.5% vs. 11.4%, $p = 0.016$), lo cual sugiere una posible asociación protectora de niveles muy bajos de Lp(a) en este contexto.

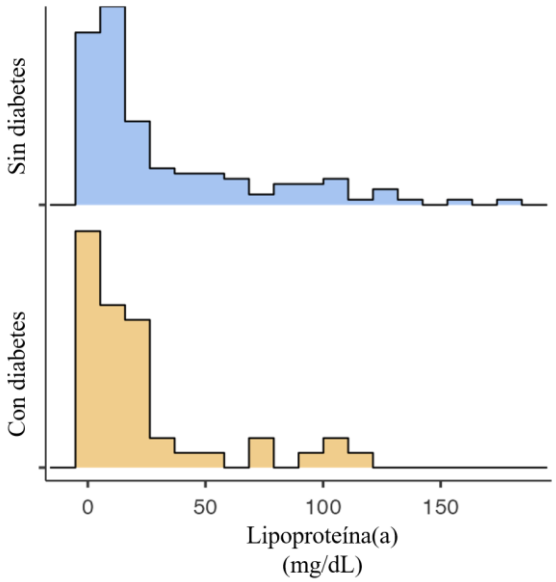


Figura 2. Distribución de niveles de lipoproteína(a) según presencia de diabetes mellitus tipo 2. Histogramas comparativos que muestran la distribución de los niveles de lipoproteína(a) [mg/dL] en pacientes con y sin diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2. Se observa una mayor proporción de individuos con diabetes en los rangos más bajos de Lp(a), con una distribución asimétrica a la derecha en ambos grupos.

No se encontraron diferencias significativas en variables antropométricas ni en la mayoría de los parámetros metabólicos, incluyendo glucosa, HbA1c, perfil lipídico tradicional (CT, LDL calculado, HDL, no-HDL, triglicéridos) ni en METS-IR. Sin embargo, se observó una tendencia numérica a niveles más bajos de ApoB en el grupo con Lp(a) < 4 mg/dL (mediana 86 vs. 97 mg/dL, $p = 0.081$), así como de LDL-Sampson (62 vs. 78 mg/dL, $p = 0.075$), aunque estas diferencias no fueron significativas.

Por otro lado, los niveles de CPK fueron significativamente más bajos en el grupo con Lp(a) < 4 mg/dL (76 vs. 99.5 U/L, $p = 0.016$).

Tabla 4. Características clínicas y bioquímicas según niveles de lipoproteína(a)

Variable	Lp(a) > 4 mg/dL (N = 140)	Lp(a) < 4mg/dL (N = 40)	p
Edad (años)	60 (51 - 69)	54.5 (50.75 - 64.5)	0.08825
Sexo masculino (%)	68 (48.6%)	15 (37.5%)	
Diabetes mellitus (%)	32 (22.8%)	15 (37.5%)	0.09157
Enfermedad cardiovascular (%)	16 (11.4%)	1 (2.5%)	0.01656
Peso (kg)	67.7 (60.5 - 80.25)	65.1 (59.25 - 77.35)	0.28222
Talla (cm)	161 (154 - 168.25)	159 (153 - 166.25)	0.35312
Índice de masa corporal (kg/m²)	26.08 (23.73 - 29.73)	26.03 (23.95 - 28.10)	0.46622
Presión arterial sistólica (mmHg)	120 (110 - 130)	120 (110 - 130)	0.53395
Presión arterial diastólica (mmHg)	75 (70 - 80)	72 (70 - 80)	0.29609
Glucosa (mg/dL)	94 (86 - 106.75)	94 (87.75 - 102.5)	0.68998
Hemoglobina glucosilada (%)	5.8 (5.4 - 6.05)	5.95 (5.4 - 6.5)	0.27031
Apolipoproteína B (mg/dL)	97 (79 - 117.5)	86 (74 - 109.5)	0.08108
Colesterol total (mg/dL)	164 (131 - 205)	154.5 (131.5 - 205.5)	0.8229
LDL calculado (Sampson) (mg/dL)	78 (55 - 107)	62 (44 - 77)	0.07533
HDL (mg/dL)	43 (35 - 53.25)	43 (35.75 - 51.25)	0.67744
Colesterol no-HDL (mg/dL)	118.5 (87.75 - 154)	108.5 (85.75 - 167.25)	0.80487
Triglicéridos (mg/dL)	169.5 (112.75 - 233.25)	205.5 (115.75 - 313.25)	0.33694
Lipoproteína(a) (mg/dL)	21 (9.195 - 55.35)	3.1 (3 - 3.125)	——
Creatinina (mg/dL)	0.85 (0.705 - 1.005)	0.785 (0.688 - 0.93)	0.07312
Relación albumina/creatinina (mg/g)	8.2 (5.57 - 17.07)	9.31 (5.535 - 29.925)	0.80893
ALT (U/L)	21.8 (16.125 - 31.725)	24.6 (16.5 - 30.5)	0.75939
AST (U/L)	21.9 (17.425 - 26.8)	20.95 (17.475 - 27.15)	0.66791
GGT (U/L)	24 (16 - 39.6)	26 (18.45 - 40.325)	0.37268
Fosfatasa alcalina (U/L)	77 (60.4 - 96)	80.2 (65.78 - 93.027)	0.68095
Albúmina (g/dL)	4.305 (4.158 - 4.522)	4.34 (4.165 - 4.485)	0.82008
CPK (U/L)	99.5 (74.25 - 153.5)	76 (57 - 113)	0.01629
METS-IR	42.086 (36.397 - 47.228)	40.337 (36.82 - 46.526)	0.73935

Comparación de características clínicas y bioquímicas entre sujetos con niveles de lipoproteína(a) mayores y menores a 4 mg/dL. Los valores se expresan como mediana (RIC) o número (%), según corresponda. La comparación se realizó mediante prueba de Mann–Whitney para variables continuas y chi cuadrada para proporciones.

Se construyó un modelo de regresión logística para identificar las variables asociadas con el diagnóstico de diabetes mellitus en pacientes con hiperlipidemia familiar combinada. En el modelo final, tres variables mostraron asociación estadísticamente significativa con la presencia de diabetes:

- METS-IR (Índice de resistencia a la insulina) mostró una asociación positiva y significativa con el diagnóstico de diabetes, con un coeficiente β de 0.0579 (p = 0.003). Esto indica que por cada unidad adicional en METS-IR, la razón de momios (OR) de presentar diabetes aumenta en un 5.9% (OR = 1.06), manteniendo constantes las demás variables del modelo.
- Edad, con un coeficiente de 0.0432 (p = 0.0048), lo que representa un aumento del 4.4% en la probabilidad de diabetes por cada año adicional de edad (OR = 1.04).
- Lp(a) < 4 mg/dL (variable dicotómica), con un coeficiente de 0.9524 (p = 0.0217), lo cual sugiere que tener niveles extremadamente bajos de Lp(a) se asocia con una mayor probabilidad de diabetes (OR = 2.59), en comparación con niveles ≥ 4 mg/dL.

El uso de estatinas no mostró asociación estadísticamente significativa con el diagnóstico de diabetes (OR = 0.25, p = 0.216). El intercepto del modelo fue significativo (p < 0.001), indicando una baja probabilidad basal de diabetes en ausencia de los predictores incluidos.

Variable predictora	Coeficiente (β)	Error estándar	Valor Z	*p*	Razón de momios (OR)
Intercepto	-6.3551	1.4911	-4.26	0.00002	0.00174
METS IR	0.0579	0.0197	2.93	0.00335	1.05960
Edad (años)	0.0432	0.0153	2.82	0.00484	1.04412
Lp(a) < 4 mg/dL	0.9524	0.4148	2.30	0.02168	2.59202
Uso de estatina (sí vs. no)	-1.3672	1.1059	-1.24	0.21636	0.25482

Tabla 4. Modelo de regresión logística para predictores de diabetes mellitus en pacientes con hiperlipidemia familiar combinada. Se incluyeron como predictores el índice METS-IR, edad, niveles extremadamente bajos de lipoproteína(a) (< 4 mg/dL) y el uso de estatinas. Las variables con significancia estadística fueron METS-IR, edad y Lp(a) < 4 mg/dL. Los coeficientes representan los logaritmos de las razones de momios (odds ratios) para la probabilidad de diagnóstico de diabetes.

Se construyó también un modelo de regresión logística para evaluar los factores asociados con la presencia de enfermedad cardiovascular (ECV) en pacientes con hiperlipidemia familiar combinada. Dentro del modelo, dos variables mostraron asociación estadísticamente significativa con enfermedad cardiovascular:

- Lp(a) ≥ 50 mg/dL se asoció con un mayor riesgo de ECV (coeficiente = 1.34, p = 0.0213), lo que representa un incremento de casi 4 veces en la probabilidad de enfermedad cardiovascular en comparación con quienes presentan niveles < 50 mg/dL (OR = 3.83).
- Sexo masculino también fue un factor significativamente asociado (coeficiente = 1.88, p = 0.0064), con una probabilidad 6.6 veces mayor de ECV en comparación con las mujeres (OR = 6.58).

Las variables de edad y METS-IR no mostraron asociación significativa con ECV en este modelo (p = 0.14 y p = 0.23, respectivamente), aunque ambas mostraron una tendencia positiva.

El intercepto del modelo fue altamente significativo (p = 0.0014), lo que sugiere una probabilidad basal muy baja de ECV en ausencia de los factores incluidos.

Variable predictora	Coeficiente (β)	Error estándar	Valor Z	*p*	Razón de momios (OR)
Intercepto	-7.4154	2.3245	-3.19	0.00142	6.02e-4
METS IR	0.0339	0.0283	1.20	0.23067	1.03
Edad	0.0343	0.0235	1.46	0.14311	1.03
Lp(a) ≥ 50 mg/dL	1.3428	0.5832	2.30	0.02130	3.83
Sexo masculino (vs. femenino)	1.8842	0.6904	2.73	0.00635	6.58

Tabla 5. Modelo de regresión logística para predictores de enfermedad cardiovascular en pacientes con hiperlipidemia familiar combinada. Se evaluaron como predictores los niveles elevados de lipoproteína(a) (≥ 50 mg/dL), sexo, edad y METS-IR. Se identificó asociación significativa con Lp(a) ≥ 50 mg/dL y sexo masculino. Los coeficientes representan los logaritmos de las razones de momios (odds ratios) para la probabilidad de enfermedad cardiovascular documentada.

Discusión

En este estudio se evaluaron las características clínicas y bioquímicas de 180 pacientes con diagnóstico de hiperlipidemia familiar combinada (HLFC), pertenecientes al registro mexicano de Lp(a) que cuentan con registro en el INCMNSZ. Uno de los principales hallazgos fue la alta prevalencia de diabetes (26.1%) y enfermedad cardiovascular (9.4%) en esta población, lo cual es consistente con el riesgo metabólico incrementado asociado a la HLFC.

Se encontró asociación entre niveles extremadamente bajos de lipoproteína(a) [Lp(a) < 4 mg/dL] y una mayor probabilidad de presentar diabetes. Esta asociación persistió incluso tras ajustar por edad y resistencia a insulina en el modelo de regresión logística, donde Lp(a) < 4 mg/dL se vinculó con un Odds ratio de 2.59 ($p = 0.0217$). Aunque diversos estudios han sugerido una relación inversa entre Lp(a) y diabetes [6][7], los mecanismos fisiopatológicos implicados en esta asociación no están completamente descritos. Entre las explicaciones a este fenómeno, se ha visto que la síntesis de apolipoproteína (a) (y las concentraciones de su ARNm) en hepatocitos, pueden suprimirse ante altas concentraciones de insulina, por lo que los niveles de Lp(a) en sangre son afectados en cierto grado por las concentraciones de esta hormona [26].

Nuestros hallazgos parecen replicar los encontrados en el estudio de Kamstrup et. al. [7] en cuanto a niveles extremadamente bajos de Lp(a) (< 4 mg/dL) y su relación con diabetes, aunque no contamos con la determinación de las isoformas de la Lp(a), el cual podría ser realmente el factor de riesgo causal [6]. Alternativamente, los niveles bajos de Lp(a) podrían reflejar características genéticas o epigenéticas vinculadas a disfunción metabólica.

Cabe señalar que, si bien está documentado que el uso de estatinas puede aumentar la incidencia de diabetes tipo 2, en el modelo de regresión logística ajustado, el uso de estatinas no fue un factor asociado a mayor riesgo de diabetes en esta población ($p=0.21$).

Los niveles elevados de Lp(a) (≥ 50 mg/dL) se asociaron con un riesgo significativamente mayor de enfermedad cardiovascular (OR = 3.83, $p = 0.0213$), en concordancia con la amplia literatura que respalda el papel aterogénico de esta lipoproteína. La evidencia acumulada indica que Lp(a) contribuye a la patogénesis cardiovascular a través de múltiples

mecanismos, incluyendo su contenido rico en colesterol, su unión a proteoglicanos de matriz vascular y su actividad proinflamatoria y proaterotrombótica.

El índice METS-IR se asoció de forma independiente con el diagnóstico de diabetes, lo cual respalda su utilidad como marcador no invasivo de resistencia a insulina en poblaciones con dislipidemia mixta. De manera adicional, la edad se comportó como un factor predictivo tanto en diabetes como en enfermedad cardiovascular, aunque solo alcanzó significancia en el primer modelo.

Se identificaron diferencias clínicas relevantes entre pacientes con y sin diabetes, como mayores niveles de triglicéridos, HbA1c y presión arterial sistólica en el grupo con diabetes, en línea con el fenotipo típico del síndrome metabólico. Llama la atención que no se observaron diferencias significativas en el perfil de colesterol total, LDL o ApoB, lo cual podría atribuirse al uso generalizado de estatinas en ambos grupos al contar todos ellos con diagnóstico de una dislipidemia primaria que los cataloga en alto riesgo cardiovascular.

Finalmente, observamos que los pacientes con Lp(a) < 4 mg/dL presentaban niveles significativamente menores de CPK, aunque no se ha establecido una relación directa entre estas dos variables en la literatura actual y la significancia clínica de esto no está establecida.

Entre las principales fortalezas de este estudio se encuentra la inclusión de pacientes con diagnóstico clínico y bioquímico de hiperlipidemia familiar combinada. El análisis detallado de parámetros clínicos, antropométricos y bioquímicos permitió identificar asociaciones relevantes entre niveles de lipoproteína(a), diabetes y enfermedad cardiovascular.

Asimismo, el estudio integró el uso de índices indirectos como el METS-IR para analizar resistencia a la insulina, el cual utiliza variables bioquímicas y antropométricas distintas a la medición de insulina en ayuno. La utilización de modelos multivariados ajustados también representa una fortaleza metodológica, ya que permitió identificar asociaciones independientes entre las variables analizadas.

No obstante, el presente trabajo presenta varias limitaciones que deben ser consideradas al interpretar los resultados. En primer lugar, se trata de un estudio observacional de tipo transversal, lo cual impide establecer relaciones causales entre las variables estudiadas. La naturaleza retrospectiva del análisis, basado en la revisión de expedientes clínicos, limita el

control sobre la calidad y llenado datos, así como la estandarización de los procedimientos diagnósticos o de medición utilizados en su momento. Ante esto, es imposible hablar del papel de la lipoproteína (a) en la incidencia de diabetes, puesto que ello requeriría un estudio prospectivo.

Aunque se logró incluir a 180 pacientes en el estudio, lo cual supera el tamaño de muestra mínimo estimado para análisis de regresión logística (n = 169), este número podría ser insuficiente para detectar diferencias más pequeñas entre grupos en análisis secundarios, como la comparación de niveles de Lp(a) entre pacientes con y sin diabetes mediante pruebas no paramétricas. Por lo tanto, es posible que el estudio no cuente con el poder estadístico necesario para algunas asociaciones de menor magnitud, lo que incrementa el riesgo de error tipo II en ciertos análisis.

La muestra fue obtenida a partir del registro mexicano de Lp(a) con registro en el INCMNSZ, lo cual podría reducir la generalización de los hallazgos a otras poblaciones con diferente perfil de riesgo, genética o acceso a servicios de salud.

Una limitación específica relacionada con la variable principal del estudio es que nuestra medición de lipoproteína (a) se cuantifica en mg/dL, lo que mide la masa total de las partículas y no refleja el número real de partículas de Lp(a). La medición en nmol/L es más representativa para evaluar el riesgo cardiovascular (ya que determina el número de partículas aterogénicas) y no se cuenta con un factor de conversión estandarizado entre ambas unidades ya que se requieren técnicas laboratoriales distintas para su cuantificación. Además, no se evaluaron las isoformas de apo(a), que influyen en la medición y el impacto funcional de la Lp(a). La ausencia de esta información limita la interpretación de los hallazgos en el contexto de la variabilidad genética de esta lipoproteína. Además, no se realizó un análisis detallado sobre la duración de los tratamientos hipolipemiantes, los cuales podrían haber influido en los niveles lipídicos observados, incluyendo Lp(a), aunque esta última se considera en gran medida resistente a la mayoría de los tratamientos disponibles.

Finalmente, aunque el estudio incluyó variables clínicas y bioquímicas relevantes, no se exploraron marcadores inflamatorios ni genéticos, los cuales podrían contribuir a una mejor comprensión del papel de Lp(a) en la fisiopatología cardiometabólica.

Conclusiones

En este estudio se identificaron diferencias significativas en las características clínicas y bioquímicas de los pacientes con hiperlipidemia familiar combinada de acuerdo con la presencia de diabetes, enfermedad cardiovascular y los niveles de lipoproteína(a). Destaca la observación de niveles significativamente más bajos de Lp(a) en los individuos con diabetes, lo que refuerza la hipótesis de una posible interacción entre los mecanismos fisiopatológicos de ambas entidades. Además, el modelo multivariado mostró que concentraciones de Lp(a) menores a 4 mg/dL se asociaron significativamente con la presencia de diabetes, incluso tras ajustar por variables clínicas y metabólicas.

Aunque no se encontraron diferencias significativas en los niveles de Lp(a) en relación con la ECV en este grupo de pacientes, los hallazgos contribuyen a la caracterización de una población con HLFC atendida en un centro de referencia nacional, y muestran la heterogeneidad del perfil de riesgo cardiovascular en estos pacientes.

Los resultados de este trabajo enfatizan la importancia de considerar los niveles de Lp(a) dentro del abordaje integral de los pacientes con dislipidemias genéticas, particularmente en presencia de comorbilidades como la diabetes. Sin embargo, se requieren estudios prospectivos y con mayor tamaño muestral que incluyan determinación de isoformas y análisis funcionales de Lp(a), para esclarecer su papel patogénico en diferentes contextos clínicos.

Referencias

1. Larsson SC, Wang L, Li X, Jiang F, Chen X, Mantzoros CS. Circulating lipoprotein(a) levels and health outcomes: Phenome-wide Mendelian randomization and disease-trajectory analyses. Metabolism. 2022 Dec;137:155347. doi: 10.1016/j.metabol.2022.155347. Epub 2022 Nov 15. PMID: 36396079.

2. Gill PK, Hegele RA. Familial combined hyperlipidemia is a polygenic trait. Curr Opin Lipidol. 2022 Apr 1;33(2):126-132. doi: 10.1097/MOL.0000000000000796. PMID: 34690300.

3. Díaz-Ruiz M, Martínez-Triguero ML, López-Ruiz A, Fernández-de la Cruz F, Bañuls C, Hernández-Mijares A. Metabolic disorders and inflammation are associated with familial combined hyperlipemia. Clin Chim Acta. 2019 Mar;490:194-199. doi: 10.1016/j.cca.2018.09.009. Epub 2018 Sep 7. PMID: 30201373.

4. Skoumas I, Andrikou I, Grigoriou K, Dima I, Lazarou E, Vlachopoulos C, Tsioufis K. Lipoprotein(a), metabolic profile and new-onset type 2 diabetes in patients with familial combined hyperlipidemia: A 9 year follow-up study. J Clin Lipidol. 2023 Jul-Aug;17(4):512-518. doi: 10.1016/j.jacl.2023.05.103. Epub 2023 Jun 3. PMID: 37321915.

5. lorian Kronenberg, Samia Mora, Erik S G Stroes, Brian A Ference, Benoit J Arsenault, Lars Berglund, Marc R Dweck, Marlys Koschinsky, Gilles Lambert, François Mach, Catherine J McNeal, Patrick M Moriarty, Pradeep Natarajan, Børge G Nordestgaard, Klaus G Parhofer, Salim S Virani, Arnold von Eckardstein, Gerald F Watts, Jane K Stock, Kausik K Ray, Lale S Tokgözoğlu, Alberico L Catapano, Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement, European Heart Journal, Volume 43, Issue 39, 14 October 2022, Pages 3925–3946, https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac361

6. Ward NC, Vickneswaran S, Watts GF. Lipoprotein (a) and diabetes mellitus: causes and consequences. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2021 Apr 1;28(2):181-187. doi: 10.1097/MED.0000000000000597. PMID: 33229929.

7. Kamstrup PR, Nordestgaard BG. Lipoprotein(a) concentrations, isoform size, and risk of type 2 diabetes: a Mendelian randomisation study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2013 Nov;1(3):220-7. doi: 10.1016/S2213-8587(13)70064-0. Epub 2013 Aug 27. PMID: 24622370.

8. Jing-Lu Jin, Ye-Xuan Cao, Hui-Wen Zhang, Di Sun, Qi Hua, Yan-Fang Li, Yuan-Lin Guo, Na-Qiong Wu, Cheng-Gang Zhu, Ying Gao, Qiu-Ting Dong, Hui-Hui Liu, Qian Dong, Jian-Jun Li; Lipoprotein(a) and Cardiovascular Outcomes in Patients With Coronary Artery Disease and Prediabetes or Diabetes. Diabetes Care 1 July 2019; 42 (7): 1312–1318. https://doi.org/10.2337/dc19-0274

9. Lamina C, Ward NC. Lipoprotein (a) and diabetes mellitus. Atherosclerosis. 2022 May;349:63-71. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2022.04.016. PMID: 35606077.

10. Padda IS, Fabian D, Johal GS. Familial combined hyperlipidemia. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2025 Jul 27]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK592399/ casopisvnitrnilekarstvi.cz+15NCBI+15PubMed+15

11. Taghizadeh E, Farahani N, Mardani R, Taheri F, Taghizadeh H, Gheibihayat SM. Genetics of Familial Combined Hyperlipidemia (FCHL) Disorder: An Update. Biochem Genet. 2022 Apr;60(2):453-481. doi: 10.1007/s10528-021-10130-2. Epub 2021 Sep 3. PMID: 34478023.

12. Padda IS, Fabian D, Johal GS. Familial Combined Hyperlipidemia. 2023 Jun 3. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan–. PMID: 37276316.

13. Heart UK. Familial combined hyperlipidaemia (FCH). [Internet] [cited 2025 Jul 27]. Available from: https://www.heartuk.org.uk/genetic-conditions/familial-combined-hyperlipidaemia-fch Wikipedia+15heartuk.or

14. Martijn C G J Brouwers, Jacqueline de Graaf, Nynke Simons, Steven Meex, Sophie ten Doeschate, Shadana van Heertum, Britt Heidemann, Jim Luijten, Douwe de Boer, Nicolaas Schaper, Coen D A Stehouwer, Marleen M J van Greevenbroek - Incidence

of type 2 diabetes in familial combined hyperlipidemia: BMJ Open Diabetes Research & Care 2020;8:e001107.

15. van Himbergen TM, Otokozawa S, Matthan NR, Schaefer EJ, Buchsbaum A, Ai M, van Tits LJ, de Graaf J, Stalenhoef AF. Familial combined hyperlipidemia is associated with alterations in the cholesterol synthesis pathway. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2010 Jan;30(1):113-20. doi: 10.1161/ATVBAHA.109.196550. Epub 2009 Oct 15. PMID: 19834104; PMCID: PMC2813691.

16. Bello-Chavolla OY, Kuri-García A, Ríos-Ríos M, Vargas-Vázquez A, Cortés-Arroyo JE, Tapia-González G, Cruz-Bautista I, Aguilar-Salinas CA. Familial combined hyperlipidemia: current knowledge, perspectives, and controversies. Rev Invest Clin. 2018;70(5):224–236. doi:10.24875/RIC.18002575.

17. Ellis KL, Pang J, Chan DC, Hooper AJ, Bell DA, Burnett JR, Watts GF. Familial combined hyperlipidemia and hyperlipoprotein(a) as phenotypic mimics of familial hypercholesterolemia: Frequencies, associations and predictions. J Clin Lipidol. 2016 Nov-Dec;10(6):1329-1337.e3. doi: 10.1016/j.jacl.2016.08.011. Epub 2016 Aug 26. PMID: 27919349.

18. Veerkamp MJ, de Graaf J, Stalenhoef AF. Role of insulin resistance in familial combined hyperlipidemia. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2005 May;25(5):1026-31. doi: 10.1161/01.ATV.0000160612.18065.29. Epub 2005 Feb 24. PMID: 15731490.

19. Toth, P. Familial Hypercholesterolemia and Lipoprotein(a): Unraveling the Knot That Binds Them∗ . JACC. 2020 Jun, 75 (21) 2694–2697. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.003

20. Hopkins PN, Heiss G, Ellison RC, Province MA, Pankow JS, Eckfeldt JH, Hunt SC. Coronary artery disease risk in familial combined hyperlipidemia and familial hypertriglyceridemia: a case-control comparison from the National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study. Circulation. 2003 Aug 5;108(5):519-23. doi: 10.1161/01.CIR.0000081777.17879.85. Epub 2003 Jul 7. PMID: 12847072.

21. Veerkamp MJ, de Graaf J, Stalenhoef AF. Role of insulin resistance in familial combined hyperlipidemia. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2005 May;25(5):1026-31. doi: 10.1161/01.ATV.0000160612.18065.29. Epub 2005 Feb 24. PMID: 15731490.

22. Fazio S. Familial Combined Hyperlipidemia [abstract]. In: National Lipid Association Scientific Sessions; 2016 May; New Orleans, LA. National Lipid Association; [cited 2025 Jul 27]. Available from: https://www.lipid.org/sites/default/files/files/Fazio,%20Sergio%20Abstract%20for%20Program(1).pdf

23. Wang T (2024) Association between lipoprotein(a) plasma levels and diabetic nephropathy in Han Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. PLoS ONE 19(5): e0299240. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0299240

24. Meutia Atika Faradilla, Karina Shasri Anastasya, Yohana, Meiyanti, Andira Larasari, et al. (2023). High Lipoprotein (a) Concentration Is Associated with Diabetic Nephrophaty. *International Journal of Diabetes and Endocrinology*, *8*(3), 37-41. https://doi.org/10.11648/j.ijde.20230803.11

25. Cicero AF, Derosa G, Maffioli P, Reggi A, Grandi E, Borghi C. Influence of metabolic syndrome superposition on familial combined hyperlipoproteinemia cardiovascular complication rate. Arch Med Sci. 2013 Apr 20;9(2):238-42. doi: 10.5114/aoms.2013.34537. Epub 2013 Apr 9. PMID: 23671433; PMCID: PMC3648832.

26. Neele DM, de Wit EC, Princen HM. Insulin suppresses apolipoprotein(a) synthesis by primary cultures of cynomolgus monkey hepatocytes. Diabetologia 1999; 42: 41–44.

Anexos

Anexo 1. Comparación de características clínicas y bioquímicas según niveles de lipoproteína(a) < 30 vs. ≥ 30 mg/dL

Variable	**Lp(a) < 30 mg/dL N = 128**	**Lp(a) ≥ 30 mg/dL N = 52**	**Valor de p**
Edad (años)	59 (50 - 69)	60 (52 - 67.25)	0.91179
Sexo masculino (%)	62 (48%)	21 (40%)	0.32723
ECV (%)	9 (7%)	8 (15.4%)	0.13582
DM (%)	37 (28.9%)	10 (19.2%)	0.15944
Peso (kg)	67.7 (60 - 79.875)	65.5 (61 - 78.625)	0.9811
Talla (cm)	161 (154 - 167)	160 (153.75 - 170)	0.77829
IMC (kg/m²)	26.178 (23.738 - 28.864)	25.718 (23.94 - 29.842)	0.88265
PAS (mmHg)	120 (110 - 130)	124 (110 - 130)	0.25903
PAD (mmHg)	74.5 (70 - 80)	74 (70 - 80)	0.83516
Glucosa (mg/dL)	94 (86.25 - 105.75)	94.5 (87.75 - 109)	0.54397
HbA1c (%)	5.8 (5.4 - 6.225)	5.7 (5.35 - 6)	0.27943
ApoB (mg/dL)	91 (78 - 115)	99 (81 - 120)	0.15076
CT (mg/dL)	157.5 (131.75 - 201.25)	174.5 (130 - 212.5)	0.51006
LDL Sampson (mg/dL)	74 (52.75 - 103)	80.5 (50 - 113.25)	0.53723
HDL (mg/dL)	43 (35 - 52.25)	46 (37 - 56.25)	0.15209
No-HDL (mg/dL)	115.5 (86 - 154.5)	122 (88.25 - 162.25)	0.7672
Triglicéridos (mg/dL)	174 (117 - 242.75)	165 (103 - 255)	0.41812
Lp(a) (mg/dL)	6.85 (3.482 - 15.175)	72.6 (48.925 - 102.5)	———
Creatinina (mg/dL)	0.835 (0.7 - 0.97)	0.85 (0.695 - 0.985)	0.90884
RAC (mg/g)	8.175 (5.335 - 16.192)	10 (6.7 - 24.68)	0.10476
ALT (U/L)	23.1 (16.65 - 32.225)	20.75 (15.175 - 27.625)	0.36622
AST (U/L)	22.35 (18.025 - 27.675)	20.6 (16.325 - 25.45)	0.06403
GGT (U/L)	26.2 (17.8 - 41.3)	20.25 (14.025 - 36.325)	0.02831
FA (U/L)	77.5 (61 - 94.107)	77.5 (62.175 - 96)	0.45823
Albúmina (g/dL)	4.3 (4.162 - 4.53)	4.315 (4.152 - 4.45)	0.6301
CPK (U/L)	92 (67 - 136.5)	102.5 (66.5 - 161.75)	0.434
METS-IR	41.345 (36.58 - 47.494)	41.66 (35.879 - 45.74)	0.56962

Comparación de características clínicas, antropométricas y bioquímicas entre pacientes con hiperlipidemia familiar combinada con concentraciones de lipoproteína(a) [Lp(a)] menores de 30 mg/dL y aquellos con concentraciones mayores o iguales a 30 mg/dL. Los resultados se presentan como mediana (rango intercuartílico) o n (%), según corresponda. Se utilizó U de Mann-Whitney para variables continuas y prueba de Chi² para variables categóricas.

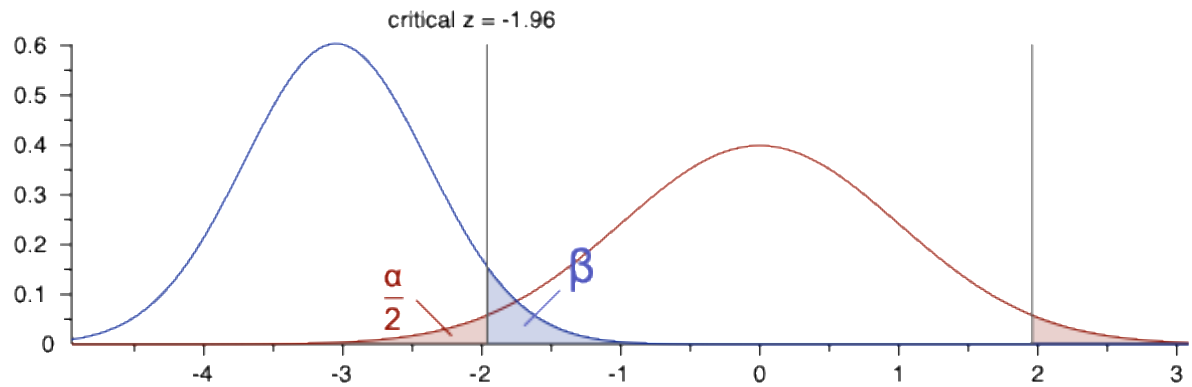
Anexo 2. Comparación de características clínicas y bioquímicas según niveles de lipoproteína(a) < 50 vs. ≥ 50 mg/dL

Variable	Lp(a) < 50 mg/dL (N = 143)	Lp(a) > 50 mg/dL (N = 37)	Valor de p
Edad (años)	60 (50.5 - 69)	58 (51 - 66)	0.36498
Sexo masculino (%)	65 (45.5%)	18 (48.6%)	0.73309
ECV (%)	41 (28.7%)	6 (16.2%)	0.08922
DM (%)	10 (6.9%)	7 (18.9%)	0.08955
Peso (kg)	67.3 (60 - 79)	66.5 (61 - 79)	0.72248
Talla (cm)	160 (154 - 167)	161 (154 - 170)	0.2181
IMC (kg/m²)	26.143 (23.869 - 28.877)	25.655 (22.959 - 30.081)	0.65234
PAS (mmHg)	120 (110 - 130)	124 (110 - 130)	0.26037
PAD (mmHg)	74 (70 - 80)	80 (70 - 80)	0.55893
Glucosa (mg/dL)	94 (87 - 106)	94 (87 - 109)	0.70777
HbA1c (%)	5.8 (5.4 - 6.2)	5.8 (5.4 - 6.1)	0.70143
ApoB (mg/dL)	95 (78 - 115)	94 (78.5 - 119.5)	0.73483
CT (mg/dL)	163 (131.5 - 202.5)	165 (130 - 208)	0.96281
LDL Sampson (mg/dL)	74 (52 - 103)	78 (56 - 108)	0.63702
HDL (mg/dL)	43 (35 - 53)	48 (36 - 56)	0.27415
No-HDL (mg/dL)	118 (86.5 - 157.5)	113 (86 - 152)	0.77222
Triglicéridos (mg/dL)	173 (116 - 244.5)	168 (108 - 270)	0.70211
Lp(a) (mg/dL)	8.9 (3.9 - 19.15)	90 (71 - 106)	—
Creatinina (mg/dL)	0.825 (0.692 - 0.968)	0.9 (0.74 - 1)	0.37039
RAC (mg/g)	8.23 (5.38 - 16.82)	9.385 (6.765 - 35.407)	0.14219
ALT (U/L)	23 (16.4 - 31.4)	20.7 (14.25 - 39.7)	0.75745
AST (U/L)	22 (17.7 - 27)	20.4 (15.5 - 26.65)	0.30524
GGT (U/L)	25.4 (17.1 - 40.1)	22 (16.2 - 39.5)	0.52924
FA (U/L)	77 (61 - 94.11)	80 (63.4 - 96.5)	0.25839
Albúmina (g/dL)	4.3 (4.15 - 4.52)	4.36 (4.23 - 4.495)	0.46465
CPK (U/L)	93.5 (68 - 138.75)	95 (65 - 164)	0.81254
METS-IR	41.318 (36.458 - 47.434)	41.763 (36.438 - 45.526)	0.57282

Comparación de características clínicas, antropométricas y bioquímicas entre pacientes con hiperlipidemia familiar combinada con concentraciones de lipoproteína(a) [Lp(a)] menores de 30 mg/dL y aquellos con concentraciones mayores o iguales a 50 mg/dL. Los resultados se presentan como mediana (rango intercuartílico) o n (%), según corresponda. Se utilizó U de Mann-Whitney para variables continuas y prueba de Chi² para variables categóricas.

Anexo 3. Cálculo de tamaño de muestra.

z tests - Logistic regression



Options: Large sample z-Test, Demidenko (2007) with var corr

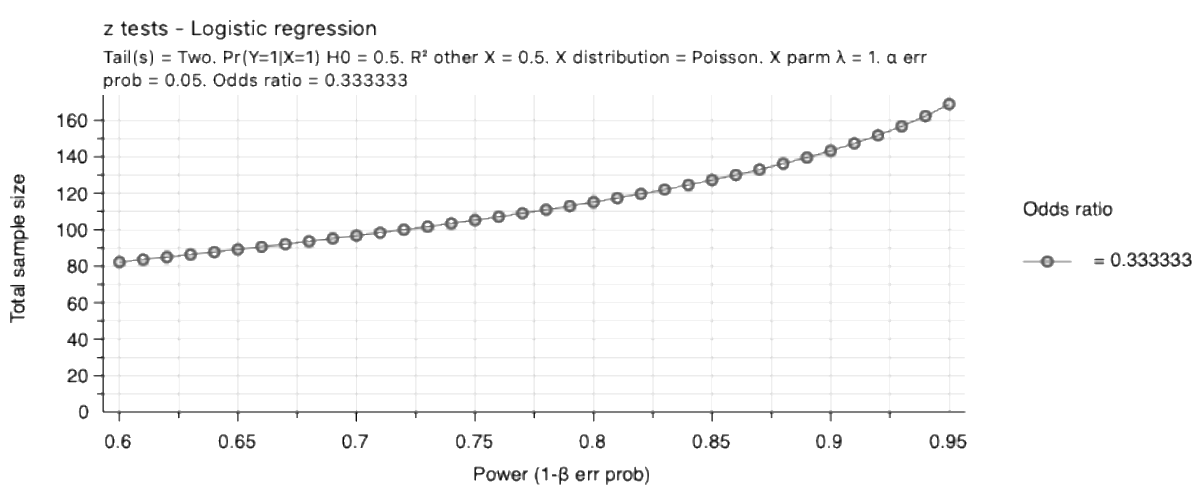
Analysis: A priori: Compute required sample size

Input:

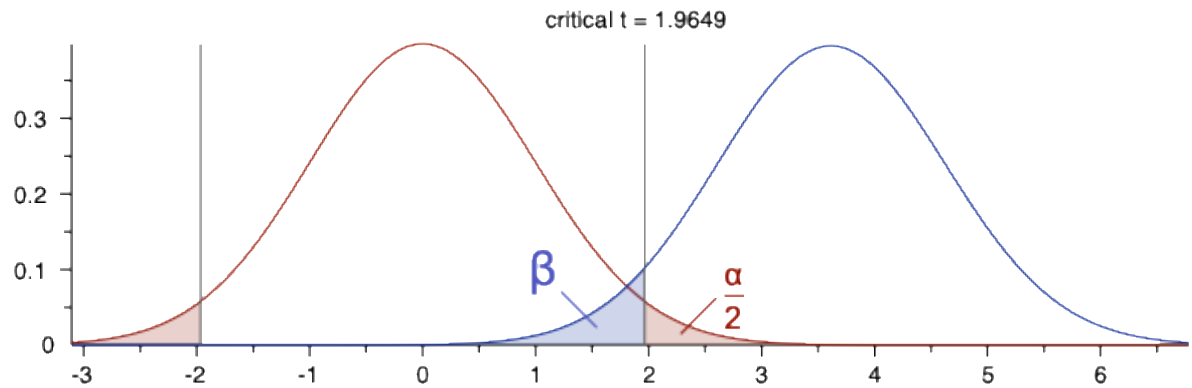
Tail(s)	=	Two
Odds ratio	=	0.3333333
Pr(Y=1|X=1) H0	=	0.5
α err prob	=	0.05
Power (1-β err prob)	=	0.95
R^2 other X	=	0.5
X distribution	=	Poisson
X parm λ	=	1

Output:

Critical z	=	-1.9599640
Total sample size	=	169
Actual power	=	0.9502802



t tests - Means: Wilcoxon-Mann-Whitney test (two groups)

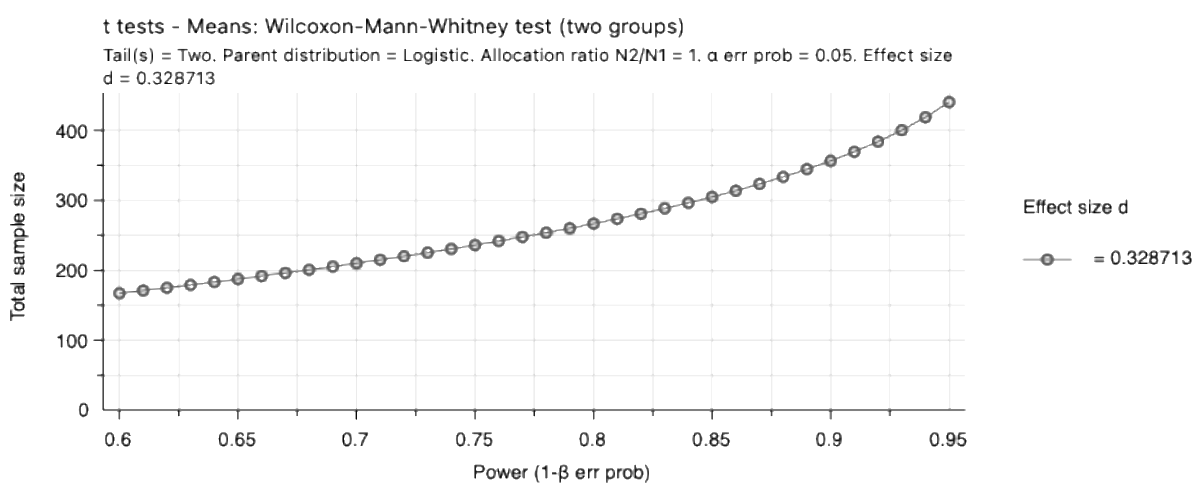


Options: A.R.E. method

Analysis: A priori: Compute required sample size

Input:

Tail(s)	=	Two
Parent distribution	=	Logistic
Effect size d	=	0.3287127
α err prob	=	0.05
Power (1-β err prob)	=	0.95
Allocation ratio N2/N1	=	1

Output:

Noncentrality parameter δ	=	3.6184805
Critical t	=	1.9648906
Df	=	482.7072
Sample size group 1	=	221
Sample size group 2	=	221
Total sample size	=	442
Actual power	=	0.9506622