

Universidad de Sevilla

FACULTAD DE MEDICINA

Programa de Doctorado Biología Molecular, Biomedicina e  
Investigación Clínica

Investigación Biomédica



# **VALORACIÓN DE LA ARTERIOSCLEROSIS CORONARIA SUBCLÍNICA MEDIANTE ANGIO- TC EN LA HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR**

Tesis doctoral

**Autor: Aurora González Estrada**

Director: Ovidio Muñoz Grijalvo

Tutor: Pablo Stiefel García-Junco

Sevilla 2018





Ovidio Muñiz Grijalvo como director y Pablo Stiefel García-Junco como tutor, hemos supervisado la realización del proyecto de tesis doctoral titulado “Valoración de la arteriosclerosis coronaria subclínica mediante Angio-TC en la hipercolesterolemia familiar”, que será desarrollado por la alumna Aurora González Estrada.

Para que conste y a los efectos oportunos, se expide el presente la presente certificación en Sevilla, Junio 2018.

**Ovidio Muñiz Grijalvo**

**Pablo Stiefel García-Junco**



## Agradecimientos

En primer lugar, me gustaría dirigir mi agradecimiento a la Unidad de Hipertensión y Lípidos del H.U. Virgen del Rocío, de la que he tenido la gran fortuna de formar parte, Cada uno de sus miembros antiguos y actuales han sido una influencia positiva dentro de mi formación profesional. Quiero dar las gracias de manera especial, a mi director de tesis Ovidio Muñiz, no solo por la confianza depositada en mi y por transmitirme ilusión por la investigación, guiándome con paciencia, apoyo y dedicación en la realización de este proyecto que finalmente ha culminado en esta tesis doctoral, si no también por el gran ejemplo como médico y persona y a quien espero algún día poderme parecer aunque sea una mínima parte. Ha sido un privilegio tenerte como mentor.

También me gustaría dirigir mi agradecimiento a la Fundación de Hipercolesterolemia Familiar, que con el esfuerzo de sus miembros mantienen un registro nacional de los pacientes que padecen esta enfermedad, logrando identificar continuamente a nuevos individuos para prevenir la mortalidad precoz y mejorar la calidad de vida de estos enfermos. Esta labor supone un compromiso admirable con innumerables horas de trabajo, aportando apoyo y educación a los pacientes, siendo referentes a nivel nacional e internacional y promoviendo la investigación traslacional.

Quiero agradecer especialmente, al Dr. Pedro Mata, quien por su compromiso, entusiasmo y dedicación ha logrado un cambio en el paradigma de esta enfermedad, pero sobre todo le agradezco su interés y apoyo en las múltiples ocasiones que lo he necesitado, gracias por dejarme ser parte de esta gran familia. También me gustaría agradecer al Dr. Leopoldo Pérez de Isla por su disponibilidad y dedicación en su tiempo libre. A Teresa y Raquel por tantas horas y llamadas dedicadas a nuestros pacientes, no hay palabras suficientes para agradecerlo. Sin ellos no hubiese sido posible la realización de esta tesis doctoral.

A mis abuelos Sergio y Mat, ejemplos de fortaleza y congruencia, por inculcarme desde pequeña la importancia de la ciencia y la investigación, por enseñarme que todo esfuerzo tiene su recompensa.

A Alexei, mi hermano, por que sigo aprendiendo diariamente de ti.

A mis padres, sabiendo que soy incapaz de transmitir en palabras lo que siento, doy las gracias por las infinitas horas de cariño incondicional.

A Alejandro, por robarte tantos días que eran de los dos.







# ÍNDICE

Índice general .....	X
Índice de figuras.....	XI
Índice de tablas.....	XII
Abreviaturas.....	XIII

# Índice General

<b>1.INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>1</b>
1.1    HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR: GENERALIDADES .....	1
1.2 HISTORIA.....	2
1.3 EPIDEMIOLOGÍA .....	2
1.4 FISIOPATOLOGÍA Y GENÉTICA.....	3
1.5 MANIFESTACIONES CLÍNICAS .....	8
1.6 DIAGNÓSTICO CLÍNICO EN ADULTOS.....	10
1.7 TRATAMIENTO .....	14
1.8 ENFERMEDAD Y RIESGO CARDIOVASCULAR EN HF.....	23
<b>2. JUSTIFICACIÓN</b> .....	<b>36</b>
<b>3. OBJETIVOS</b> .....	<b>37</b>
<b>4. METODOLOGÍA</b> .....	<b>38</b>
<b>5. RESULTADOS</b> .....	<b>44</b>
5.1 CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA.....	44
5.2 ANGIO-TC CORONARIO .....	48
5.3 ECUACIÓN DE RIESGO SAFEHEART .....	64
5.4 CONTROL DE OBJETIVOS LDL TRAS LA REALIZACIÓN DEL TC CORONARIO .....	66
5.5 HISTOLOGÍA VIRTUAL .....	68
<b>6. DISCUSIÓN</b> .....	<b>72</b>
6.1 GENERALIDADES.....	72
6.2 CARACTERÍSTICAS BASALES .....	75
6.3 ANGIO-TC CORONARIO .....	76
6.4 ECUACIÓN DE RIESGO SAFEHEART.....	80
6.5 OBJETIVOS DE LDL TRAS ANGIO-TC CORONARIA .....	82
6.6 HISTOLOGÍA VIRTUAL .....	83
6.7 LIMITACIONES.....	87
<b>7. CONCLUSIONES</b> .....	<b>88</b>
<b>8.BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>89</b>

## Índice de Figuras

<b>FIGURA 1</b> REPRESENTACIÓN ESQUEMÁTICA DEL RECEPTOR DE LIPOPROTEÍNAS DE BAJA DENSIDAD (LDLR).....	4
<b>FIGURA 2.</b> MUTACIONES FUNCIONALES DE HF .....	7
<b>FIGURA 3.</b> DEPÓSITOS LIPÍDICOS EXTRAVASCULARES.....	9
<b>FIGURA 4.</b> PORCENTAJE DE TRATAMIENTO HIPOLIPEMIANTE DE ALTA POTENCIA AL MOMENTO DE LA INCLUSIÓN.....	46
<b>FIGURA 5.</b> CAMBIOS EN LOS NIVELES DEL PERFIL LIPÍDICO ANTES Y DESPUÉS DEL TRATAMIENTO MÁXIMO HIPOLIPEMIANTE. .....	47
<b>FIGURA 6.</b> AFECTACIÓN DEL ÁRBOL CORONARIO MEDIANTE CALCIO SCORE (AGATSTON), SUMA DE SEVERIDAD DE ESTENOSIS (SSE) Y SUMA DE COMPOSICIÓN DE PLACA (SCP) ESTRATIFICADA POR SEXO. ....	51
<b>FIGURA 7.</b> AFECTACIÓN DEL ÁRBOL CORONARIO MEDIANTE CALCIO SCORE (AGATSTON), SUMA DE SEVERIDAD DE ESTENOSIS (SSE) Y SUMA DE COMPOSICIÓN DE PLACA (SCP) ESTRATIFICADA POR EDAD. ....	52
<b>FIGURA 8.</b> AFECTACIÓN DEL ÁRBOL CORONARIO MEDIANTE CALCIO SCORE (AGATSTON), SUMA DE SEVERIDAD DE ESTENOSIS (SSE) Y SUMA DE COMPOSICIÓN DE PLACA (SCP) ESTRATIFICADA POR LA ECUACIÓN RIESGO SAFEHEART (SRE) A 5 Y A 10 AÑOS. ....	53
<b>FIGURA 9.</b> DISTRIBUCIÓN POR NIVEL DE CALCIO SCORE DE LOS 100 PACIENTES SOMETIDOS A TC CORONARIO. ....	56
<b>FIGURA 10.</b> ESTENOSIS DE LA ARTERIA CORONARIA AFECTADA MEDIANTE ANGIO-TC CORONARIO. ....	57
<b>FIGURA 11.</b> REPRESENTACIÓN GRÁFICA DEL RIESGO CARDIOVASCULAR ANTES Y DESPUÉS DEL ANGIO-TC.....	65
<b>FIGURA 12.</b> CONTROL DE OBJETIVOS LDLc SEGÚN PRESENCIA DE ARTERIOSCLEROSIS CORONARIA MEDIANTE ANGIO-TC. .	67
<b>FIGURA 13.</b> REPRESENTACIÓN DEL PORCENTAJE PLACA DE ATEROMA. ....	69
<b>FIGURA 14.</b> COMPOSICIÓN HISTOLÓGICA DEL ÁRBOL CORONARIO EN 35 PACIENTES CON HFHE. ....	70
<b>FIGURA 15.</b> VISUALIZACIÓN DE HISTOLOGÍA VIRTUAL MEDIANTE ANGIO-TC EN UN PACIENTE CON HFHE DE NUESTRA MUESTRA. ....	71

## Índice de Tablas

<b>TABLA 1. CRITERIOS DE LA RED DE CLÍNICAS DE LÍPIDOS HOLANDEAS PARA EL DIAGNÓSTICO DE HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR (RCLH).</b> .....	11
<b>TABLA 2. CRITERIOS DE SOSPECHA CLÍNICA DE HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR</b> .....	13
<b>TABLA 3. CARACTERÍSTICAS BIOLÓGICAS DE LA MUESTRA.</b> .....	45
<b>TABLA 4. CARACTERÍSTICAS DE LA COHORTE SEGÚN EL NIVEL DE CALCIO SCORE (CS) EN EL TC CORONARIO</b> .....	55
<b>TABLA 5. COMPARACIÓN ENTRE PACIENTES CON Y SIN LESIONES SIGNIFICATIVAS EN EL TC CORONARIO.</b> .....	59
<b>TABLA 6. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES SOMETIDOS A REVASCULARIZACIÓN CORONARIA.</b> .....	61
<b>TABLA 7. CARACTERÍSTICAS CORONARIAS DE PACIENTES CON LESIONES SIGNIFICATIVAS NO CANDIDATOS A REVASCULARIZACIÓN.</b> .....	63
<b>TABLA 8. RIESGO CARDIOVASCULAR ANTES Y DESPUÉS DE TC CORONARIO.</b> .....	64
<b>TABLA 9. CARACTERÍSTICAS DE HISTOLOGÍA VIRTUAL CORONARIA DE TODOS LOS SEGMENTOS ANALIZABLES DEL ÁRBOL CORONARIO.</b> .....	70

## Abreviaturas

<b>ACD</b>	Arteria coronaria derecha
<b>Acx</b>	Arteria coronaria circunfleja
<b>ADA</b>	Arteria descendente anterior
<b>ANGPTL3</b>	Proteínas angiopoietinas-like 3
<b>APOB</b>	Apolipoproteína B
<b>ARNpi</b>	Pequeña molécula de interferencia del ARN
<b>ATS</b>	Arterioesclerosis
<b>CC</b>	Calcio coronario
<b>DM</b>	Diabetes mellitus
<b>ECVP</b>	Enfermedad cardiovascular precoz
<b>ERC</b>	Enfermedad renal crónica
<b>HAR</b>	Hipercolesterolemia autosómica recesiva
<b>HDL</b>	Lipoproteína de alta densidad
<b>HF</b>	Hipercolesterolemia familiar
<b>HFHe</b>	Hipercolesterolemia familiar heterocigota
<b>HFHo</b>	Hipercolesterolemia familiar homocigota
<b>HTA</b>	Hipertensión arterial
<b>IAM</b>	Infarto agudo miocardio
<b>IMC</b>	Índice de masa corporal
<b>LDL</b>	Lipoproteína de baja densidad
<b>LDLR</b>	Receptor del LDL
<b>LDLRAP1</b>	Proteína adaptadora del receptor de LDL
<b>Lp (a)</b>	Lipoproteína a
<b>LPL</b>	Lipoprotein lipasa
<b>MTP</b>	Proteína microsomal de transferencia de triglicéridos
<b>PAC</b>	Placas de ateroma calcificadas
<b>PANC</b>	Placas de ateroma no calcificadas
<b>PAR</b>	Placas de alto riesgo
<b>PAV</b>	Porcentaje de carga de placa
<b>PCR</b>	Proteína C reactiva
<b>PCSK9</b>	Proteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9
<b>RCLH</b>	Red de Clínicas de Lípidos Holandesa
<b>RCV</b>	Riesgo cardiovascular
<b>SATP1</b>	Proteína adaptadora de transducción de señales 1
<b>SCA</b>	Síndrome coronario agudo
<b>SCP</b>	Suma de composición de placa
<b>SSE</b>	Suma de severidad de estenosis
<b>TCFA</b>	Fibroateromas de capa fina
<b>TCI</b>	Tronco común izquierdo
<b>TG</b>	Triglicéridos
<b>UH</b>	Unidades hounsfield
<b>VH-IVUS</b>	Histología virtual mediante ultrasonido intravascular
<b>VLDL</b>	Lipoproteínas de muy baja densidad



## **RESUMEN:**

### Introducción:

La hipercolesterolemia familiar (**HF**) es un trastorno genético autosómico dominante que se caracteriza por concentraciones plasmáticas elevadas de colesterol LDL, con el consiguiente riesgo de desarrollo de enfermedad cardiovascular prematura (**ECVP**), en particular a nivel coronario. La Angio-TC coronaria ha demostrado ser una técnica de imagen segura y no invasiva para la evaluación de arteriosclerosis subclínica en pacientes de alto RCV, siendo incluso comparable con técnicas invasivas y manteniendo un alto valor predictivo negativo.

### Objetivo:

Cuantificar y caracterizar la presencia de arteriosclerosis subclínica coronaria, en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota asintomáticos diagnosticados molecularmente.

### Metodología:

Se seleccionaron a 100 pacientes HF con diagnóstico genético y sin evidencia de enfermedad cardiovascular sintomática. Se les realizó una Angio-TC coronaria para analizar la arteriosclerosis subclínica mediante los niveles de Calcio Score (**CC**), suma de severidad de estenosis (**SSE**) y suma de composición de placa (**SCP**). Se estimó el riesgo cardiovascular con la ecuación de riesgo Safeheart.

### Resultados:

La media de edad fue de 46 años, siendo un 54% mujeres. El 40% de los pacientes antes de la realización de este estudio estaban en su objetivo terapéutico bajo máximo tratamiento hipolipemiente oral tolerado (colesterol LDL<100 mg/dl), pero los hallazgos del angio-TC obligaron a reclasificar el riesgo y objetivos de casi dos tercios de los pacientes, estando en objetivo lipídico el 9,8% de ellos (colesterol LDL<70 mg/dl). Se observó presencia de calcio coronario en el 61%, con una media de 126,11. El 41% presentaron placas coronarias con algún grado de estenosis (29% leves, 7% moderadas y 5% severas). El 5% de la muestra tuvieron lesiones que precisaron de revascularización coronaria (3% implante de stent sobre la arteria



responsable y 2% intervención quirúrgica mediante bypass aortocoronario). En este grupo se concentraban mas varones, fumadores, alelos nulos, cifras mas elevadas de LDL y de Lp (a). Se observaron correlaciones entre la edad y los niveles de CC. Se encontró un incremento en el riesgo cardiovascular estimado mediante la ecuación de riesgo Safeheart (**SRE**) a 5 y a 10 años tanto antes como después de someterse al Angio-TC coronario en estos pacientes.

#### Conclusiones:

La presencia de arterioesclerosis coronaria estimada por Angio-TC es altamente prevalente en pacientes jóvenes y asintomáticos con HF diagnosticados molecularmente. Su conocimiento permite reclasificar el riesgo, intensificar el tratamiento y el acceso a nuevas terapias y, eventualmente, indicar procedimientos de revascularización antes de eventos, optimizando el manejo preventivo en esta población tan vulnerable predispuesta genéticamente a arteriosclerosis prematura.

## 1.INTRODUCCIÓN

### 1.1 Hipercolesterolemia Familiar: generalidades

La Hipercolesterolemia Familiar (**HF**) es un trastorno genético autosómico dominante, que se caracteriza por concentraciones plasmáticas elevadas de colesterol transportado por lipoproteínas de baja densidad (**LDL**), con el consiguiente riesgo de desarrollo de enfermedad cardiovascular prematura (**ECVP**), en particular a nivel coronario.<sup>(1)</sup> Esta enfermedad se ha subclasificado en hipercolesterolemia familiar heterocigota (**HFHe**) y homocigota (**HFHo**), dependiendo de la presencia de uno o dos alelos afectados en los genes responsables. Esta enfermedad está presente en todos los grupos étnicos y razas, siendo la primera causa de muerte coronaria prematura de origen genético. La prevalencia es cerca de 1:200 a 1:300 personas en la población general.<sup>(2)</sup>

Se produce mayoritariamente (más de un 90%) por mutaciones en el gen del receptor LDL (**LDLR**), menos frecuentemente por mutaciones del gen del ligando del receptor, la apolipoproteína B (**APOB**), y aún de forma mas excepcional, de proteínas que regulan la expresión del receptor de LDL, como los genes de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (**PCSK9**), de la Apo E o de la proteína adaptadora de transducción de señales 1 (**SATP1**) o en el locus HCHOLA4.

Todas estas mutaciones comparten el patrón de herencia autosómica dominante y un fenotipo idéntico. Por razones prácticas, se suele incluir igualmente como hipercolesterolemia familiar a los sujetos que presentan mutaciones de la LDLRAP1 (proteína adaptadora del receptor de LDL), aunque la herencia en este caso es autosómica recesiva. Algunos pacientes pueden presentar depósitos lipídicos extravasculares como xantomas tendinosos y arco corneal. El diagnóstico clínico se basa en concentraciones elevadas de c-LDL, historia familiar de hipercolesterolemia, antecedentes de ECVP, presencia de xantomas o arco corneal.<sup>(3)</sup>

## 1.2 Historia

La HF fue descrita por primera vez en 1938 por Müller, quien la describió como un error congénito del metabolismo con herencia autosómica dominante, caracterizado por aparición de xantomas tendinosos, elevación de los niveles de colesterol plasmático y la presencia de infarto agudo al miocardio en sujetos jóvenes. En el año 1964, Khachadurian, tras el estudio de familias libanesas definió las características clínicas y genéticas de la enfermedad (homocigotos y heterocigotos).<sup>(4)</sup> Posteriormente, en 1976, Brown y Goldstein, describieron la relación entre el receptor de LDL y la HF, con mutaciones en el gen que codifica esta proteína.<sup>(5)</sup> En 1983, Russell et al, clonaron y describieron la secuencia completa de ADN de este gen.<sup>(6)</sup>

## 1.3 Epidemiología

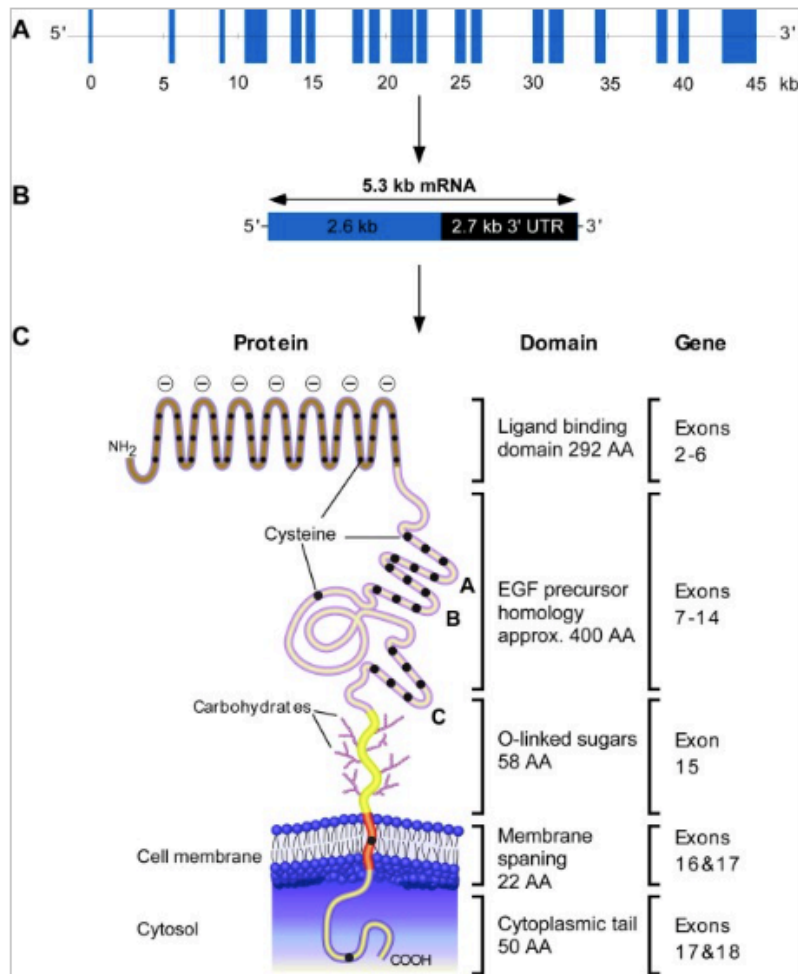
Hasta 2013, la prevalencia de la HF a nivel mundial se consideraba como 1 de cada 500 habitantes en la población general. Sin embargo, en 2015, se publicaron dos artículos de dos comunidades diferentes (Holanda y Australia)<sup>(7,8)</sup> en donde se estudió la prevalencia, encontrándose valores de 1 por cada 200-300 habitantes. Estos valores equivalen a cifras de hasta 30 millones de personas afectadas por esta enfermedad a nivel mundial. A pesar de que esta prevalencia es a nivel de la población general mundial y conociendo que la HF se encuentra presente en todos los grupos étnicos, existen algunas comunidades con efecto genético fundador y alto grado de consanguinidad, como lo son las poblaciones de *afrikaners* (grupo étnico de origen neerlandés extendido por Namibia y Sudáfrica), libaneses cristianos, finlandeses y canadienses franceses, en los cuales existe una mayor prevalencia de la enfermedad. Existe un menor número de pacientes (1 de cada 200,000) que se consideran heterocigotos compuestos, que significa que han heredado un alelo mutado de cada progenitor pero de genes diferentes. Los pacientes con HFHo son extremadamente raros (1 de cada millón de habitantes) y han heredado dos mutaciones idénticas.<sup>(9)</sup>

En España, se estima que la prevalencia de la HF es de 1 de cada 250 personas, estimándose que existen entre 150,000 y 190,000 personas con este trastorno.<sup>(10)</sup>

Desde 2004, la Fundación de Hipercolesterolemia Familiar, una organización no gubernamental española creada en 1997, que promueve el diagnóstico precoz y el tratamiento adecuado de las personas con HF, ha puesto en marcha un programa nacional en colaboración con centros hospitalarios especializados de detección de HF en cascada familiar en relación con un proyecto de investigación traslacional llamado SAFEHEART, que se caracteriza por ser un estudio de cohortes, abierto, multicéntrico, prospectivo a largo plazo, en pacientes con diagnóstico molecularmente definido de HFHe en España. Según el Registro SAFEHEART, se estima que, en España hasta 2014, se encontraban diagnosticadas unas 20,000 personas, aproximadamente un 15% de la población HF y de estas un 60% mediante criterios clínicos.<sup>(11)</sup>

#### **1.4 Fisiopatología y Genética**

La HF es causada por mutaciones en los genes que codifican para las proteínas clave involucradas en las vías de reciclaje y endocitosis del LDLR (Figura 1), ocasionando una disminución de la captación celular de LDL y, por lo tanto, un incremento en las concentraciones plasmáticas de LDL desde la concepción, con una exposición de por vida del árbol vascular en pacientes no tratados. En condiciones normales el LDLR se recicla hasta 150 veces antes de degradarse.<sup>(12)</sup>



**Figura 1. Representación esquemática del receptor de lipoproteínas de baja densidad (LDLR).**

A: gen del LDLR. B: RNAm del LDLR. C: proteína (LDLR). Adaptado de Al-Allaf et al. International Archives of Medicine 2010, 3:36<sup>(13)</sup>

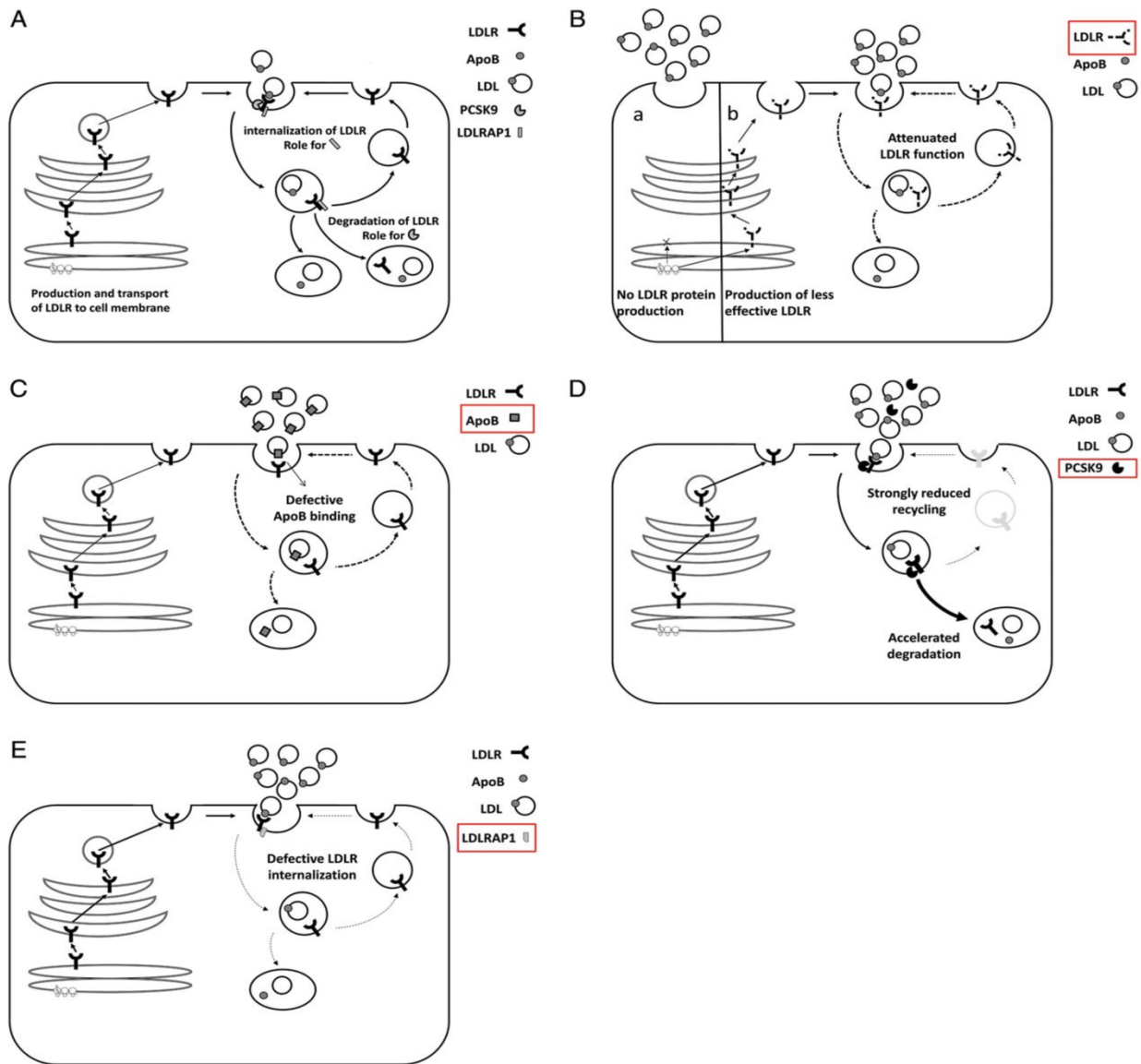
El colesterol es una molécula, hidrofóbica y rígida, que confiere integridad estructural a las membranas plasmáticas de las células en los vertebrados. El exceso de colesterol se esterifica con ácidos grasos formando ésteres de colesterol, que se acumulan como gotas lipídicas dentro de las células o se almacena con otras lipoproteínas para formar lipoproteínas de muy baja densidad (**VLDL**) en el hígado y en quilomicrones en el intestino. Aproximadamente, el 70% del colesterol circulante es transportado como LDL. La mayoría del LDL plasmático es eliminado por la unión al LDLR, utilizando una proteína adaptadora (**LDLRAP**) a través de apolipoproteína B100 (**ApoB**) y mediante endocitosis.<sup>(14)</sup> La mayoría de los receptores de LDL son reciclados, sin embargo, cuando la PCSK9 se une al LDLR, se evita este reciclaje dentro del endosoma, ocasionando una

disminución del número de receptores. Se ha estimado que alrededor del 95% de los pacientes presentan una mutación funcional de uno de los siguientes 3 genes afectados: en el gen del *receptor de LDL* (93%), en el gen que codifica para la *ApoB* mejor conocida como ApoB100 defectuosa (cromosoma 2p23-24) en aproximadamente el 5%, siendo más común en países centroeuropeos que en España y en el gen de *PCSK9* (~1-2%), en donde la mutación actúa con ganancia de función, es decir, que producen una deficiencia del LDLR por aumento de su catabolismo. Existen aproximadamente 50 casos reportados de hipercolesterolemia autosómica recesiva (**HAR**), causada por una mutación en el gen de la proteína 1 del adaptador del LDLR (**LDLRAP1**) localizado en el cromosoma 1p35-36.1, esta proteína es necesaria para la endocitosis del complejo LDLR-LDL y se caracteriza por presentar niveles de colesterol similares a los de la HFHo, sin embargo, en este caso los progenitores suelen tener niveles normales de LDL y la respuesta al tratamiento es mayor. Esta prevalencia varía según la situación demográfica. El método actual para la detección de la mutación en el DNA no es 100% sensible, ya que la enfermedad puede ser ocasionada por una mutación que aún no sea conocida, por lo que, una mutación genética negativa, no excluye necesariamente el diagnóstico de HF (Figura 2). Se estima que aproximadamente un 15% de los pacientes con HF no tienen una mutación establecida.<sup>(15-17)</sup> A continuación se comentará brevemente las mutaciones del LDLR al ser la más común.

#### 1.4.1 Mutaciones del LDLR

El gen para la síntesis del LDLR se localiza en el brazo corto del cromosoma 19 (19p13.1-13.3). Las variantes de mutación de tipo alelo nulo se asocian con menos de 2% de actividad del LDLR, aquellas con mutación tipo alelo defectuoso pueden mantener entre un 2 y un 25% de la actividad del LDLR. Hasta el momento se conoce que existen más de 1700 mutaciones que involucran al LDLR a nivel mundial, se clasifican en función de la actividad residual del receptor en 5 clases, basadas en estudios biosintéticos y funcionales de fibroblastos:

- Clase I (alelo nulo): mutaciones puntuales de codón de parada prematuro sin sentido (“non sense”), mutaciones de cambio de un aminoácido que afecta al dominio de unión al ligando, pequeñas deleciones o inserciones que ocasionan un cambio en la lectura de codones (“frameshift”), grandes reordenamientos o variaciones en el número de copias o interrupciones de la secuencia promotora, que provocan una ausencia de síntesis de proteínas que codifican para el LDLR.
- Clase II: ocurren en las regiones precursoras de unión-ligando y factores epidérmicos de crecimiento, interrumpiendo el transporte del LDLR desde el retículo endoplásmico al aparato de Golgi.
- Clase III: interfieren con la unión de ApoB100 al LDLR en la superficie celular.
- Clase IV: aparecen en los dominios citoplasmáticos y de membrana. Inhiben la agrupación del LDLR en la superficie celular, de esta manera evitan que el complejo LDL se internalice.
- Clase V: evitan la liberación de partículas de LDL en el endosoma, ocasionando que el LDLR no se recicle hacia la superficie celular (alteraciones en el precursor del factor de crecimiento epidérmico).<sup>(18)</sup>



**Figura 2. Mutaciones funcionales de HDL**

**A:** se sintetiza de novo el receptor de LDL (LDLR) y es transportado a la membrana celular. Tras su llegada a la superficie celular, se une a apolipoproteína B-100 (ApoB100), formando un complejo. El complejo LDLR-LDL, localizado en las vesículas recubiertas de clatrina, se endocita mediante interacciones por la proteína 1 del adaptador del LDLR (LDLRAP1). Dentro del endosoma el complejo se disocia: ApoB100 y lípidos se degradan y el LDLR se recicla a la membrana. La pro proteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) actúa como inhibidor del LDLR, causando la degradación del LDLR en lugar de permitir el reciclaje. **B: Mutaciones por pérdida de función del LDLR**, puede ser que no se sintetice, que no se transporte a la membrana celular o que esté presente pero que no sea funcional. **C: mutaciones sobre ApoB**, hay una disminución de la habilidad de unión al LDLR con la consecuente disminución de captación de LDL. **D: ganancia de función PCSK9**, hay mayor número de LDLR captados para su degradación y, por tanto, menos LDLR se reciclan a la superficie. **E: pérdida de función LDLRAP1**, se afecta la internalización del complejo LDLR-LDL.

Adaptado de Chuchel et al. Eur Heart J (2014) 35 (32): 2146-2157<sup>(19)</sup>



## 1.5 Manifestaciones Clínicas

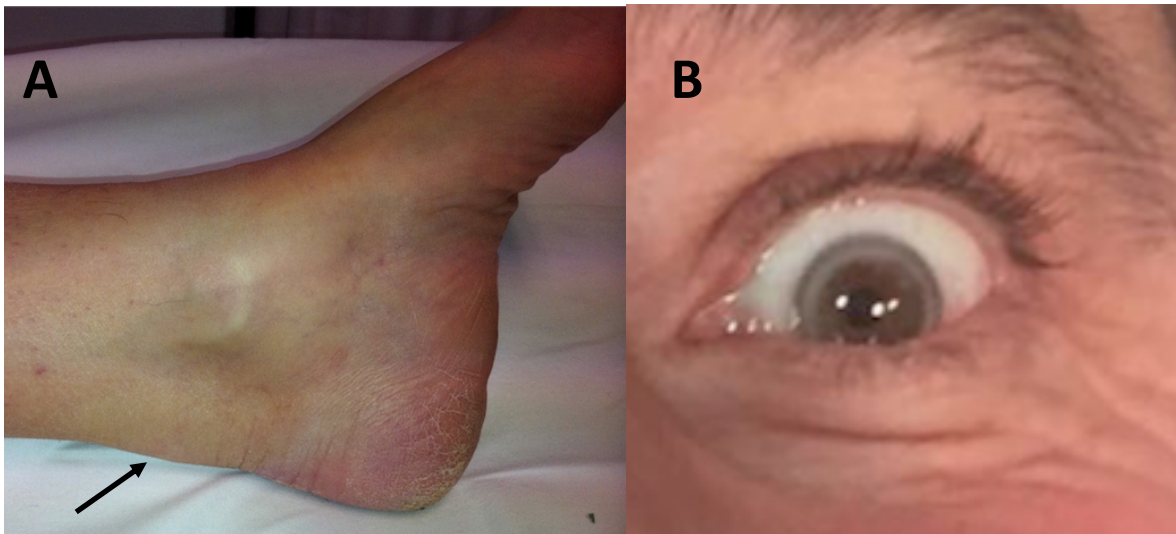
### 1.5.1 Depósitos Extravasculares

Dentro de las manifestaciones clínicas más características de la HF, se encuentran los depósitos lipídicos extravasculares, con grandes variaciones geográficas y con tendencia a menor prevalencia con el avance y generalización del tratamiento hipolipemiante.

Los xantomas tendinosos son altamente específicos en pacientes con HF siendo parte de los criterios diagnósticos para esta enfermedad. Están compuestos de células espumosas derivadas de monocitos que resultan en acumulación intracelular de lípidos y tejido conectivo. Se calcula que aproximadamente un 30 al 50% de los pacientes con HFHe presentan xantomas tendinosos, sin embargo, se desconoce el mecanismo por el cual sujetos con los mismos niveles de LDL y compartiendo el mismo tipo de mutación no presentan los xantomas.<sup>(20,21)</sup> Suelen localizarse en los tendones extensores de los carpios y en los tendones de Aquiles (Figura 3A). Su ausencia no excluye el diagnóstico de HF y existen algunos estudios que han demostrado que los pacientes que los presentan tienen mayor riesgo cardiovascular y requieren terapia hipolipemiante más intensa.<sup>(22,23)</sup>

El arco corneal es una infiltración lipídica en la periferia de la córnea, en forma de un anillo blanco-amarillento alrededor de la córnea (Figura 2B). Este depósito está formado principalmente de colesterol, ésteres de colesterol, fosfolípidos y triglicéridos. Es más común conforme ocurre el envejecimiento y en personas de raza negra. Un estudio realizado en los años 70 demostró una asociación entre arco corneal y la incidencia de enfermedad coronaria en hombres menores de 50 años de edad.<sup>(24)</sup> En España, la prevalencia de los depósitos extravasculares es menor que la reportada por países anglosajones.<sup>(25,26)</sup>

En la HFHo, son característicos los xantomas planos, eruptivos, tuberosos y tendinosos, extensos y que se localizan en codos, rodillas, manos y pliegues glúteos, principalmente.<sup>(27)</sup>



**Figura 3. Depósitos lipídicos extravasculares.**

Xantoma tendinoso sobre tendón de Aquiles (A). Arco corneal (B). (Fotos cortesía de la Unidad Clínico Experimental de Riesgo Vascular, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla)

#### 1.5.2 Manifestaciones cardiovasculares

La HF es la causa genética más común de ECVP, reduciendo la expectativa de vida en torno a 20 a 30 años cuando se compara con sujetos no afectados. Dentro de las manifestaciones clínicas, la más comúnmente presentada es la enfermedad arterial coronaria (angina de pecho o infarto agudo miocárdico) y con menor frecuencia la enfermedad cerebrovascular y la enfermedad arterial periférica. Un estudio realizado en población española con HF comparando con familiares sin HF, demostró una mayor incidencia de enfermedad coronaria (11,8 vs 3,6%) y de enfermedad arterial periférica (1,4 vs 0,2%), no existieron diferencias respecto a enfermedad cerebrovascular. <sup>(28)</sup>

En algunas ocasiones, sobre todo, en pacientes con HFHo, pueden presentar estenosis de la válvula aórtica por depósito de colesterol y la aparición de fibrosis, inflamación y calcificación. También puede aparecer estenosis a nivel supra-avalvular, que puede progresar por estrés hemodinámico y fibrosis progresiva, a pesar de mantener un buen control en los niveles de LDL. La arteriosclerosis de la aorta es típicamente generalizada. <sup>(19)</sup>

Debido a que las manifestaciones cardiovasculares, incluyendo la arteriosclerosis subclínica, son el principal tema a tratar en esta tesis, se desarrollarán más ampliamente en el punto 1.8 de esta introducción.

## 1.6 Diagnóstico clínico en adultos

El diagnóstico de HF se basa en niveles elevados de LDL (generalmente >220 mg/dl), historia familiar de hipercolesterolemia, presencia de ECV y depósitos extravasculares de colesterol en forma de xantomas tendinosos y/o arco corneal. Uno de los factores determinantes y más importantes para valorar la probabilidad de HF es la adecuada historia clínica mediante la elaboración del árbol familiar y sobre todo para la posterior detección del resto de los familiares. De manera general, se deberá sospechar una HF en un adulto, cuando el LDL > 190 mg/dl y en niños cuando el LDL > 150 mg/dl.<sup>(3)</sup>

Existen 3 herramientas diferentes para el diagnóstico clínico del caso índice, el programa MedPed Americano (**M**ake **E**arly **D**iagnosis to **P**revent **E**arly **D**eath), los criterios Simon Broome Británicos y los criterios de la Red de Clínicas de Lípidos Holandesa (**RCLH**), siendo estos últimos los que se utilizan en España. Los criterios RCLH han sido validados con el diagnóstico genético, que actualmente es el gold standard de esta enfermedad.<sup>(3)</sup>

### 1.6.1 Criterios de la red de clínicas de lípidos holandesa

Estos criterios se basan en una combinación de 5 dimensiones: la historia familiar del caso índice, antecedentes personales, exploración física, valores de LDL y análisis genético positivo. El diagnóstico clínico es de certeza cuando la puntuación es mayor o igual a 8 puntos y se considera diagnóstico probable cuando la puntuación es mayor o igual a 6 puntos (Tabla 1).<sup>(29)</sup> Es importante mencionar que estos criterios son utilizados para el diagnóstico del caso índice y bajo ningún concepto se deberán de utilizar para diagnóstico del resto de familiares. El diagnóstico genético solo se deberá de ofrecer al caso índice cuando presenten una puntuación  $\geq 6$  puntos según los criterios RCLH ya que tienen la mayor sensibilidad y especificidad, así mismo se deberán de realizar en un laboratorio acreditado y obtener la secuencia completa del gen.<sup>(30)</sup>

**Tabla 1. Criterios de la red de clínicas de lípidos holandesas para el diagnóstico de hipercolesterolemia familiar (RCLH).**

<b>Criterios</b>	<b>Puntuación</b>
<b>Historia familiar:</b>	
Familiar de primer grado con enfermedad coronaria o vascular precoz conocida (hombre <55 años, mujer <60 años), y/o familiar de primer grado con LDL superior al percentil 95 ( $\geq 220$ mg/dl)	1
Familiar de primer grado con xantomas tendinosos o arco corneal, y/o niños menores de 18 años con LDL superior al percentil 95 ( $\geq 150$ mg/dl)	2
<b>Historia Personal:</b>	
Paciente con enfermedad arterial coronaria precoz (hombre <55 años, mujer <60 años)	2
Paciente con enfermedad vascular cerebral o periférica precoz (hombre <55 años, mujer <60 años)	1
<b>Exploración física:</b>	
Xantomas tendinosos	6
Arco corneal antes de los 45 años de edad	4
<b>Niveles de colesterol LDL:</b>	
LDL $\geq 330$ mg/dl (8.5 mmol/l)	8
LDL 250 - 329 mg/dl (6.5 - 8.4 mmol/l)	5
LDL 190 - 249 mg/dl (5 - 6.4 mmol/l)	3
LDL 155 - 189 mg/dl (4 - 4.9 mmol/l)	1
<b>Mutación genética:</b>	
Positiva	8
<b>Diagnóstico de HF:</b>	
Definitiva	$\geq 8$ puntos
Probable	6 - 7 puntos
Posible	3 - 5 puntos
Poco probable	< 3 puntos

Adaptado de World Health Organization. Familial hypercholesterolemia. Geneva, Switzerland: 1999 (WHO publication no. WHO/HGN/FH/CONS/99.2)

### 1.6.2 Cribado en cascada familiar

El cribado en cascada familiar es un mecanismo a través de la búsqueda familiar sistemática para identificar a personas que se encuentran en riesgo de presentar una condición genética a partir del caso índice (primer miembro de una familia diagnosticado), siendo este método el más efectivo para identificar a sujetos con esta enfermedad. La HF cumple los criterios de la Organización Mundial de la Salud (**OMS**) para el cribado sistemático. El objetivo final de este proceso es reducir la morbilidad y mortalidad de ECV en personas con HF realizando un diagnóstico temprano e implementando un tratamiento efectivo lo antes posible. Hasta el momento, las estimaciones de diagnóstico de esta enfermedad son bajas, de manera general menos de un 25% de pacientes con esta enfermedad se encuentran diagnosticados. Este método ha demostrado ser coste-efectivo ya en numerosos estudios, reduciendo la edad media al momento del diagnóstico. Este cribado nos permite implantar el tratamiento hipolipemiante precozmente y por tanto reducir pronto los niveles de LDL en esta población de tan alto riesgo expuesta de por vida. <sup>(31-33)</sup>

Según las recomendaciones del Documento de Consenso en España, en atención primaria se deben de buscar los casos índices mediante la detección oportunista basada en la historia personal o familiar y la presencia de ECVP. A nivel hospitalario se deben buscar entre los pacientes menores de 60 años con enfermedad coronaria e hipercolesterolemia. Para realizar el cribado de los familiares de primer grado de un caso índice se recomienda utilizar los niveles de LDL y análisis genético si se disponen de los recursos (Tabla 2). <sup>(34,35)</sup>

**Tabla 2. Criterios de sospecha clínica de hipercolesterolemia familiar**

1. Individuo con LDL >220 mg/dl y al menos uno de los siguientes criterios: a) Familiar < 18 años con LDL > 150 mg/dl b) Familiar >18 años con LDL > 190 mg/dl c) Presencia de enfermedad coronaria prematura en el caso índice y/o en familiar de primer grado d) Presencia de xantomas en el caso índice y/o en familiar de primer grado
2. Si no se dispone de datos familiares, se debe de sospechar una hipercolesterolemia familiar en personas con LDL > 300 mg/dl

Adaptada de Diagnóstico y tratamiento de la hipercolesterolemia familiar en España: documento de consenso. Semergen. 2015;41(1):24-33.

### 1.6.3 Cribado mediante cascada inversa

Este cribado se realiza cuando se evidencia la presencia de hipercolesterolemia en un niño, con lo cual se inicia el estudio de los progenitores para confirmar la sospecha de HF. En el supuesto de que el diagnóstico del progenitor (caso índice) sea confirmado mediante estudio genético, entonces este estudio se realizará en el niño.<sup>(36)</sup> El diagnóstico en niños y adolescentes se puede sospechar en presencia de niveles de LDL > 190 mg/dl o por encima de 150 mg/dl cuando se tiene confirmación genética de HF o al menos la evidencia de transmisión vertical de la hipercolesterolemia y/o ECVF en uno de los progenitores. Se deberá de obtener la media de dos determinaciones con al menos dos meses de diferencia y descartar causas secundarias. El panel del consenso de España recomienda que el diagnóstico se realice a partir de los 2 años de edad y a ser posible antes de los 8 años. <sup>(3)</sup>

### 1.6.4 Criterios Diagnóstico de la HF homocigota

El diagnóstico de los pacientes con HFHo se debe de realizar a partir de los 2 años de edad y si es posible incluso antes y su sospecha se basa en: LDL > 500 mg/dl sin tratamiento o LDL > 300 mg/dl con tratamiento, presencia de xantomas eruptivos antes de los 10 años de edad y tener historia familiar de hipercolesterolemia o de diagnóstico

genético en ambos progenitores. Normalmente se desarrolla una arteriosclerosis grave y generalizada manifestada por enfermedad coronaria prematura y estenosis aórtica, que sin tratamiento pueden ocasionar mortalidad antes de los 20 años de edad. <sup>(37)</sup>

## 1.7 Tratamiento

Desde la década de los años 90, numerosos estudios han demostrado los beneficios del tratamiento con estatinas en la prevención de la enfermedad cardiovascular (**ECV**), tanto en prevención primaria y secundaria, como sobre la evolución de la arteriosclerosis. Las estatinas han demostrado un alto perfil de eficacia y seguridad y son consideradas el primer escalón del tratamiento farmacológico en el control de la hipercolesterolemia y prevención cardiovascular. <sup>(38,39)</sup>

Existe una relación directa entre la reducción del LDL y la incidencia de episodios cardiovasculares, por cada 39 mg/dl (1 mmol/L) de disminución de la concentración de LDL se obtiene una reducción de riesgo cardiovascular (**RCV**) del 20%.<sup>(40)</sup> A pesar de conocer estos datos, un porcentaje alto de pacientes con muy alto RCV continúan sin alcanzar los objetivos terapéuticos. En los últimos 2 a 3 años se han desarrollado nuevos tratamientos hipolipemiantes para HF, sin embargo, las modificaciones en el estilo de vida y las estatinas, continúan siendo la piedra angular del tratamiento en esta patología. <sup>(9)</sup>

### 1.7.1 Tratamiento no farmacológico

#### 1.7.1.1 Cambios en el estilo de vida

Los cambios en el estilo de vida son un aspecto fundamental del tratamiento de estos pacientes. Dentro de estos, se incluye una dieta cardiosaludable baja en grasas saturadas, lograr un peso corporal ideal, el cese absoluto del consumo de tabaco y realizar actividad física moderada regularmente. A pesar de que los niveles de LDL son la base patogénica de ECV, estos sujetos son muy sensibles a la asociación con otros factores como el tabaquismo o niveles bajos de HDL. Ya se ha demostrado que una dieta

cardiosaludable, reduce el RCV independientemente del control de los factores de riesgo clásicos; este beneficio es mediado por varios mecanismos incluyendo una mejora del metabolismo de carbohidratos, reducción de las cifras de presión arterial, mayor protección antioxidante, y la regulación de los procesos inflamatorios y trombogénicos. Las grasas saturadas disminuyen la expresión de LDLR e incrementan la síntesis de VLDL, siendo el ácido palmítico de alto consumo al ser el componente principal del aceite de palma muy utilizado en la industria alimentaria y de hasta un 25% de la grasa de la leche de vaca, el de efecto mas deletéreo. Sin embargo, los ácidos grasos no saturados (ácido linoleico y el oleico) reducen el colesterol total y LDL, siendo mejor opción el ácido oleico que no reduce los niveles de HDL. Otras grasas importantes que deben de ser incluidas en las dietas de HF son los ácidos grasos polinsaturados omega-3 de cadena corta (verduras, frutos secos) y cadena larga (pescados) y las grasas monoinsaturadas (aceite de oliva) tienen un efecto en la prevención cardiovascular y propiedades antiaterogénicas. <sup>(41,42)</sup>

La realización de ejercicio físico moderado ha demostrado reducir los ECV, se recomienda realizar actividad física durante al menos 3 a 4 veces por semanas y mínimo durante 40 minutos. En un ensayo clínico randomizado, se demostró una reducción de las cifras de LDL e incremento de las cifras de HDL en el grupo que realizaban ejercicio moderado respecto a pacientes sedentarios. <sup>(43)</sup>

El tabaquismo es un factor de RCV independiente para ECV tanto en población general, como en HF. En un estudio realizado en 2400 pacientes con diagnóstico de HF en Holanda, se observó que aquellos pacientes que presentaban consumo de tabaco, tenían un incremento de riesgo de 1,67 veces más de eventos cardiovasculares que aquellos que no fumaban, estos valores fueron ajustados por la clase funcional de la mutación y por el resto de factores de riesgo clásicos e independiente del sexo. <sup>(44)</sup> En otro estudio realizado en población española HF con un total de 811 pacientes, se demostró que el tabaco aumentaba el riesgo de ECV 2.93 veces en esta población. <sup>(45)</sup>



## 1.7.2 Tratamiento Farmacológico

### 1.7.2.1 Estatinas en monoterapia

Las estatinas constituyen el tratamiento farmacológico de elección en la HF. Actúan inhibiendo la enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa, disminuyendo de esta manera la síntesis de colesterol intracelular (fundamentalmente a nivel hepático) e incrementando la expresión del LDLR en la superficie celular, con el consiguiente aclaramiento de las LDL del plasma.<sup>(45)</sup> Las estatinas son generalmente bien toleradas y las usan más de 900 millones de pacientes a nivel mundial.

Una pequeña proporción de individuos, presentan efectos secundarios, entre los que destacan la afectación muscular, expresada mas frecuentemente como mialgias (muy raramente rabdomiolisis), elevación de enzimas hepáticas, neuropatía periférica, insomnio o estreñimiento.<sup>(46)</sup>

Así mismo, se ha descrito un incremento en el desarrollo de diabetes mellitus (DM) en pacientes con toma crónica de estatinas. El resultado de 13 ensayos clínicos con estatinas en los que se incluían 91,140 pacientes demostró que el uso de las mismas se asociaba a un incremento de riesgo de diabetes de un 9% (1 caso por cada 255 personas tratadas durante 4 años), un número muy inferior al de los casos evitados de ECV.<sup>(47)</sup> Dentro de las estatinas, la pitavastatina podría inducir un menor riesgo de diabetes.<sup>(48)</sup>

Un estudio reciente comparando población HF con hipercolesterolemia familiar combinada, ha demostrado que los únicos factores determinantes para el desarrollo de DM son aquellos pacientes con prediabetes y obesidad central.<sup>(49)</sup>

### 1.7.2.2 Tratamiento combinado

Aunque en el manejo farmacológico de cualquier dislipemia las estatinas son a día de hoy la base de cualquier estrategia terapéutica, el tratamiento hipolipemiante

combinado con dos o más fármacos constituye una práctica clínica habitual en diferentes escenarios clínicos. Dentro de estos se encuentran aquellos pacientes de alto riesgo con cifras de LDL muy elevadas que están fuera de objetivos terapéuticos, pacientes con intolerancia a estatinas o a dosis altas de las mismas y pacientes con dislipemia aterógena en la que la acción complementaria de otros hipolipemiantes suponga beneficio clínico. Los pacientes con HF, además de ser pacientes por definición de alto RCV, cursan con cifras de LDL muy elevadas, lo que hace difícil el control en monoterapia aún con dosis máximas en la mayoría de los casos. Asociado a esto hay que considerar otras cuestiones, como la alta variabilidad interindividual en la respuesta a las estatinas, existiendo una pequeña porción de pacientes hiporrespondedores y una parte de estos pueden presentar una absorción exagerada de colesterol a nivel intestinal.<sup>(50,51)</sup>

#### 1.7.2.2.1 Estatina más ezetimiba

El mecanismo de acción de la ezetimiba es complementario y sinérgico a la inhibición de la síntesis de colesterol inducida por las estatinas, actuando sobre la absorción intestinal de colesterol, su eficacia ronda en promedio un 18-20% de descenso adicional de LDL, lo que permite que una proporción mayor de pacientes consigan objetivos terapéuticos. El estudio IMPROVE-IT con 18,000 pacientes con síndrome coronario agudo, demostró que la combinación de simvastatina (40 mg/día) y ezetimiba (10 mg/día) mantienen a largo plazo unas concentraciones más bajas de LDL (53,7 mg/dl) que la monoterapia con simvastatina (69,5 mg/dl) y además dicho tratamiento combinado se asocia a una menor incidencia de ECV (32,7 vs 34,7%, respectivamente, HR 0,936 IC 95% 0,89-0,99, p=0,016).<sup>(52)</sup> Este estudio aporta 3 cuestiones importantes, lo primero es que mientras más bajo es el LDL mayor es el grado de prevención cardiovascular, segundo que bajas concentraciones de LDL (<50 mg/dl) han demostrado ser seguras a lo largo del tiempo, tercero que la disminución de LDL es beneficiosa con independencia de si se obtiene con estatinas o con tratamiento combinado.<sup>(53)</sup>

#### 1.7.2.2.2 Estatina más resina

Las resinas secuestradoras de ácidos biliares son un grupo heterogéneo de fármacos que permanecen inalterados en el intestino sin ser absorbidos y por lo tanto carecen de exposición sistémica. Las resinas actúan disminuyendo la recirculación enterohepática de sales biliares y a través de esto inducen al hepatocito a expresar más receptores de LDL. Estos fármacos en combinación con las estatinas, aporta una reducción del LDL que oscila entre el 10 y 20% adicional al obtenido por estatinas en monoterapia. La baja adherencia a este tipo de tratamiento es debida principalmente a los efectos gastrointestinales como náuseas, flatulencias, dolor abdominal y estreñimiento. Estos fármacos tienen interacciones con anticoagulantes orales, levotiroxina, anticonceptivos, antidiabéticos orales y ciclosporina. <sup>(54)</sup>

Entre las resinas mas utilizadas están la Resincolestiramina, el Colestipol, el Filicol y el Colesevelam, ésta última con mucha mejor tolerabilidad digestiva y con la ventaja adicional de administrarse en forma de comprimidos en lugar de polvo o granulado, lo que mejora significativamente la adherencia al tratamiento.

#### 1.7.2.2.3 Triple terapia (estatina, ezetimiba y resina)

Se utiliza sobre todo en casos de HF en los que no se alcanza el objetivo terapéutico tras el tratamiento intensivo con dosis máximas toleradas de estatinas más ezetimiba. Añadir resinas es una opción segura que puede suponer una reducción adicional de LDL de en torno el 18%. <sup>(55)</sup>

#### 1.7.2.2.4 Inhibidores de PCSK9 (**iPCSK9**)

La PCSK9 es una proteína madura, compuesta de 692 aminoácidos que se expresa como proteasa secretada a nivel hepático, intestinal y renal. Los niveles elevados de PCSK9 en plasma reducen la expresión del LDLR, mediante su unión con el receptor facilitando el catabolismo lisosomal del mismo y de esta manera evitando su reciclaje, con la consiguiente elevación de LDL plasmático. Los iPCSK9 son anticuerpos monoclonales,

que actúan inhibiendo la unión de esta proteína al receptor logrando una reducción en los niveles de LDL de aproximadamente un 50 a 60%.<sup>(56)</sup> Hasta el momento, existen dos fármacos comercializados y aprobados por la EMA y la FDA para su uso, Evolocumab y Alirocumab.

El Evolocumab es un anticuerpo monoclonal humano, que se administra mediante inyección subcutánea. Existen dos presentaciones: 140 mg cada 2 semanas o 420 mg al mes. Está indicado su uso para pacientes con HFHe o con ECV que no consiguen objetivos terapéuticos con terapia hipolipemiente habitual y para pacientes con HFHo que no logran objetivos.<sup>(57)</sup> El ensayo clínico FOURIER (“Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk”) fue un estudio randomizado, doble ciego, placebo y multinacional, en el que participaron 27,564 sujetos en 1242 centros en 49 países, para valorar el efecto del Evolocumab sobre eventos cardiovasculares mayores como objetivo principal. Este estudio demostró una reducción significativa tanto en los niveles de LDL (59%) como en los eventos cardiovasculares (15%) en los pacientes bajo tratamiento con Evolocumab vs placebo durante una media de 26 meses de seguimiento.<sup>(58)</sup>

El Alirocumab es un anticuerpo monoclonal humano, administrado mediante inyección subcutánea, en dosis de 75 mg o 150 mg cada 2 semanas. Alirocumab ha demostrado un descenso de los niveles de LDL de entre el 40 y 70% cuando se asocia a terapia con estatinas. Se realizó un ensayo clínico llamado ODYSSEY LONG TERM (“Long-term Safety and Tolerability of Alirocumab in High Cardiovascular Risk Patients with Hypercholesterolemia Not Adequately Controlled with Their Lipid Modifying Therapy”) fase III, randomizado, doble ciego, controlado con placebo, grupos paralelos y multinacional, en 320 centros de 27 países, en el que se administró a pacientes con HFHe, hipercolesterolemia poligénica, diabéticos o isquémicos en tratamiento máximo tolerado con estatinas durante 78 semanas comparando Alirocumab 150 mg cada 2 semanas vs placebo. Alirocumab demostró una reducción de LDL en 64% para la semana 24 de seguimiento, manteniendo dicha reducción a lo largo de las 78 semanas.<sup>(59)</sup> Recientemente, se han presentado los resultados de ODYSSEY OUTCOME, ensayo clínico con 18,924 pacientes, en 1315 centros de 57 países, en el que se comparó el efecto de

Alirocumab vs placebo durante 4 años de seguimiento promedio en pacientes con síndrome coronario agudo reciente. En comparación con placebo, Alirocumab demostró una reducción de eventos cardiovasculares mayores, de infarto agudo miocardio y de ictus isquémico, también se asoció con una reducción de muerte por todas las causas; así mismo, demostró ser un fármaco seguro y bien tolerado durante todo el ensayo. Estos resultados fueron independientes del sexo y de la edad y la reducción del riesgo se observa tras un año de tratamiento con Alirocumab. Así mismo, en un análisis post hoc, se observó mayor beneficio cuando los niveles de LDL basal eran mayores a 100 mg/dl.

#### 1.7.2.2.5 Nuevos Fármacos hipocolesterolemiantes

##### Mipomersen y Lomitapide

Estos dos fármacos nuevos se encuentran aprobados para el tratamiento de HFHo y para pacientes con HFHe pero homocigotos para mutaciones de alelo nulo refractarios a tratamiento con estatinas, ezetimiba e iPCSK9. Reducen los niveles de LDL entre un 25 y un 50%. Mipomersen solamente se encuentra aprobado en EEUU, es un oligonucleótido antisentido que reduce la producción de apolipoproteína B. Lomitapide, aprobado por la FDA y por la EMA es un inhibidor de la proteína microsomal de transferencia de triglicéridos (**MTP**). La MTP permite el acoplamiento de las VLDL nacientes y su bloqueo evita la externalización de VLDL a la circulación sistémica y la posterior conversión en LDL.<sup>(60)</sup>

#### 1.7.2.2.6 Terapias en desarrollo

*Inclisiran* es una pequeña molécula de interferencia del ARN (**ARNpi**), que inhibe la síntesis de PCSK9 en los hepatocitos. Actualmente se encuentra en ensayo clínico, durante las fases I y II ha sido bien tolerada y segura sin efectos adversos. Inclisiran al inhibir la síntesis de PCSK9, permite de manera dosis dependiente y a largo plazo la reducción de LDL. La ventaja potencial respecto a los iPCSK9, es que inclisiran se podría pautar dos o tres veces al año, consiguiendo reducciones del LDL por encima del 40%.<sup>(61)</sup>

*Ácido bempedoico*, es convertido a una co-enzima A (**ETC-1002**), que inhibe a la adenosina trifosfato citrato liasa (enzima que aporta el sustrato para la síntesis de colesterol y ácidos grasos en el hígado), generando una reducción en la síntesis de colesterol e incremento en la actividad de los receptores de LDL. Se encuentra en ensayo clínico en fase III. Durante la fase I y II, ETC-1002, fue eficaz en reducir los niveles de LDL tanto en monoterapia como con el uso de estatinas y ezetimiba. Ha sido bien tolerado en pacientes con intolerancia a estatinas. El fármaco se administra vía oral, una vez al día.<sup>(62)</sup>

*Gemcabene*, es un compuesto oral que tiene un mecanismo de acción novedoso, mejorando el aclaramiento de VLDL mediante reducción hepática del ARN mensajero de apolipoproteína C III. En ensayos clínicos en fase II, ha demostrado reducción de los niveles de LDL; ApoB y proteína C reactiva (**PCR**) en pacientes con HF, así mismo reduce de manera significativa los niveles de triglicéridos e incrementa HDL en pacientes con hipertrigliceridemia.<sup>(63,64)</sup>

*Evanicumab*, es un anticuerpo monoclonal humano dirigido contra proteínas angiopietinas-like 3 (**ANGPTL3**). Las **ANGPTL** se han establecido como importantes reguladores del metabolismo de lipoproteínas. La pérdida de función de variantes de lipoprotein lipasa (**LPL**), han demostrado incrementar el riesgo de ECV, así como una ganancia en la función disminuyen el riesgo. La pérdida de función de ANGPTL4 (regulador negativo de la actividad de lipoprotein lipasa [**LPL**]) se ha asociado con disminución en los niveles de triglicéridos (**TG**), elevación de HDL y reducción de eventos coronarios en humanos. ANGPTL3, es un inhibidor endógeno de LPL. Estudios en población general y familias con variantes de pérdida de función de ANGPTL3 han demostrado estar asociadas con disminución de los niveles de TG, LDL y HDL. Evanicumab, ha demostrado en ensayos clínicos en humanos en fase I, reducción de los niveles de TG y LDL y en ratones ha demostrado un efecto antiaterogénico.<sup>(65)</sup>

### 1.7.3 LDL aféresis

La aféresis de LDL consiste en la depuración extracorpórea de las partículas que contienen Apo B. Es el tratamiento de elección para los pacientes con HFHo, combinado con Lomitapide y/o Mipomersen en los homocigotos alelos nulos o con Evolocumab en los homocigotos portadores de alelos defectuosos, así como en los heterocigotos compuestos. También es utilizado en la HFHe severa con enfermedad aterosclerótica que no logra control a pesar de tratamiento hipolipemiente máximo. Así mismo, ha demostrado tener un efecto beneficioso en la aterosclerosis aórtica y coronaria mejorando la supervivencia en esta población. Este tipo de terapia permite la eliminación plasmática de LDL y Lp(a) con una reducción del 50 al 75% cuando se usa de manera bisemanal. Indistintamente, el tratamiento farmacológico optimizado máximamente tolerado se deberá de mantener en todos los casos. <sup>(66)</sup>

Se puede recomendar su indicación en las siguientes situaciones:

- 1.- HFHo a partir de los 5 años en los alelos nulos y antes de los 10 en los alelos defectuosos, así como los dobles heterocigotos y los heterocigotos compuestos no controlados farmacológicamente.
- 2.- HFHe con enfermedad coronaria sintomática y LDL >200 mg/dl a pesar de tratamiento hipolipemiente máximo tolerado.
- 3.- HFHe con enfermedad coronaria progresiva sin posibilidades de revascularización y LDL >125 mg/dl y Lpa >60 mg/dl a pesar de tratamiento hipolipemiente máximo tolerado. <sup>(67)</sup>

#### *Trasplante hepático*

En base a que los receptores de LDL se encuentran predominantemente en los hepatocitos, el trasplante hepático ortotópico, surgió como intervención viable en pacientes con HFHo, ya que de esta manera se restablece la actividad de los receptores de LDL. Sin embargo, las desventajas y riesgos de someter a los pacientes a trasplante hepático en la infancia, el tratamiento inmunosupresor a largo plazo y las nuevas terapias como LDL aféresis mas mipomersen o lomitapide, han restringido la decisión drásticamente su indicación. <sup>(60,68)</sup>

## 1.8 Enfermedad y riesgo cardiovascular en HF

La ECV relacionada con HF es un grave problema de salud pública, debido a la alta incidencia de muerte prematura, principalmente atribuible a enfermedad coronaria, con la reducción de la expectativa de vida en estas familias. Si no es tratada, la HF es especialmente devastadora entre personas jóvenes, como se podía observar en la época pre estatinas, cuando la mortalidad era 125 veces mayor en hombres y 48 veces mayor en mujeres entre los 20 y 29 años de edad, comparado con individuos sin la enfermedad y ajustado por niveles normales de LDL. <sup>(69)</sup>

La HF acelera la enfermedad aterosclerótica coronaria de una a cuatro décadas. En España, el 55% de los varones y el 24% de las mujeres en la década de los 50 años con diagnóstico de HF, han presentado manifestaciones de enfermedad coronaria, a comparación del 2,6% en población general española de la misma edad. El tratamiento precoz y estable con estatinas ha demostrado una marcada reducción del RCV, similar al de la población general. <sup>(3)</sup>

La tasa de mortalidad de los sujetos con HFHe, ajustada por edad y sexo, es al menos de 4 a 5 veces mayor que la de la población general, siendo las principales causas de mortalidad la muerte súbita y la enfermedad isquémica cardíaca. <sup>(70)</sup> Así mismo, los pacientes con HF tienen entre 3 y 13 veces más riesgo de presentar ECV prematuros a comparación de individuos sin la enfermedad. <sup>(12)</sup>

En un estudio realizado en los años 90, se describió que la edad media de presentación de los primeros síntomas cardiovasculares fue a los 43 años en los varones y a los 52 años en las mujeres, confirmando que la edad de manifestación de la enfermedad coronaria ocurre al menos 9 años antes en los varones que en las mujeres. Así mismo, la enfermedad coronaria fue más severa en los varones, con un predominio del infarto de miocardio como primera manifestación, frente a la angina de pecho en las mujeres. <sup>(71)</sup>



Los fenotipos de HFHe y Ho pueden solaparse, así homocigotos alelo defectuoso pueden expresar cifras de colesterol LDL sin tratamiento similares a heterocigotos graves portadores de alelos nulos con grandes deleciones o reordenamientos, muchas veces superiores a 500 mg/dl, por lo que siendo el nivel plasmático de LDL el principal determinante de estos trastornos, estos individuos deben considerarse siempre de muy alto riesgo, incluso antes de la presentación clínica de la ECV.<sup>(7)</sup>

Una de las razones por la cual sujetos de una misma familia con diagnóstico de HF con la misma mutación genética presentan una gran variabilidad fenotípica es debida a que las concentraciones plasmáticas de LDL son afectadas no solo por variantes monogénicas mayores si no, por variantes genéticas comunes y pequeñas, lo que hace más compleja la clasificación diagnóstica.<sup>(72)</sup> Por lo que es necesario que la definición de HF severa exista, incluyendo a individuos de alto RCV independientemente de si son heterocigotos u homocigotos molecularmente. Es conocido que el riesgo para ECV en pacientes con HF se relaciona de manera directa con la exposición crónica a las concentraciones de LDL. Los pacientes con manifestaciones previas de ECV, arteriosclerosis subclínica y valores LDL >310 mg/dl se encuentran con muy alto riesgo de enfermedad cardiovascular.<sup>(60)</sup>

Otro factor importante dentro de la severidad de HF es la edad de inicio del tratamiento hipolipemiente. El inicio tardío, por encima de los 40 años de edad, implica exposición prolongada de la pared arterial a concentraciones altas de LDL, y por lo tanto mayor riesgo de ECV. Aquellos pacientes que ya han presentado algún evento, son los que tienen mayor riesgo de recurrencia y de mortalidad, aunque el beneficio en prevención secundaria fue la mitad de lo reportado en pacientes con HF en prevención primaria, de ahí la importancia de diagnóstico temprano.<sup>(70)</sup> En la HFHo la ECV se presenta incluso a edades más tempranas y presentan estenosis aórtica prematura, que si no es tratada a tiempo pueden ocasionar la muerte incluso antes de los 20 años de edad.<sup>(37)</sup>

La arteriosclerosis es una enfermedad multifactorial y en la HF se relaciona con la coexistencia de otros factores de riesgo, como lo son el inicio del tratamiento posterior a los 40 años de edad, sexo masculino, tabaquismo activo, niveles altos de Lp(a), niveles

bajos HDL, diabetes mellitus (DM), hipertensión arterial (HTA), antecedentes familiares en primer grado de ECV, IMC mayor de 30 kg/m<sup>2</sup> o enfermedad renal crónica (ERC) con filtrado glomerular menor a 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>.<sup>(44)</sup>

La Lp(a) es una partícula proaterogénica no solo porque transporta colesterol, sino también porque mantiene propiedades protrombóticas y proinflamatorias. Son partículas de tamaño, composición, densidad y migración electroforética similar a las LDL y unen a la Apo-B100 una apoproteína (a) mediante 2 puentes disulfuro, lo que determina no sean reconocidas por el receptor de LDL y no se modifiquen sus niveles por los fármacos actuales que basan su mecanismo de acción directa o indirectamente en el incremento de la expresión de receptores de LDL. Las concentraciones de esta molécula, se encuentran elevadas en la HF en comparación con la población general. Existe evidencia de asociación entre niveles elevados de Lp (a) y un incremento de ECV en HF, tanto en los registros de la cohorte SAFEHEART y el estudio general de la población de Copenhague, en los cuáles indican que la coexistencia de niveles de Lp (a) superiores a 50 mg/dl se asociaban con ECV más grave y prematura. Así mismo, en HF asintomáticos y bajo tratamiento con estatinas, los niveles altos de Lp (a) fueron un factor de riesgo independiente para calcificación de la válvula aórtica.<sup>(73,74)</sup>

#### 1.8.1 Objetivos y tratamiento hipolipemiante de alta intensidad

Los pacientes con HF son considerados *per se* de alto riesgo cardiovascular, sin embargo, el riesgo puede variar si existen otros factores de riesgo cardiovascular (FRCV), en especial la Lp(a), tabaquismo activo y la presencia de arteriosclerosis subclínica. La estratificación del paciente en diferentes niveles de riesgo, ayuda al médico a individualizar la intensidad del tratamiento y permite una mejor utilización de los recursos. En 2004, se publicaron las últimas guías de diagnóstico y tratamiento de HFHe por el panel internacional del manejo de HF, en la cual clasifican a los pacientes en tres grupos de RCV: bajo, intermedio y alto.<sup>(42)</sup> El problema principal de esta clasificación es la presencia de un grupo de bajo riesgo dentro de un trastorno que globalmente se considera de alto riesgo puede provocar confusión, por lo que el panel de expertos español, en 2014, recomienda una nueva clasificación y objetivos terapéuticos: RCV muy

alto (HFHo, HF con enfermedad coronaria, DM o enfermedad aterosclerótica subclínica significativa) objetivo LDL <70 mg/dl, RCV alto (HF con al menos un FRCV) objetivo LDL <100 mg/dl y RCV moderado (varones hasta los 30 años, mujeres hasta los 40 años, sin FRCV) objetivo LDL <130 mg/dl. Sin embargo, dada la escasa posibilidad para conseguir estos objetivos, una reducción del LDL >50% puede considerarse como un objetivo más real.<sup>(3)</sup>

Las guías de hipercolesterolemia del American College of Cardiology / American Heart Association (ACC/AHA) de 2013, se basan en el tratamiento con estatinas de alta o moderada intensidad en cuatro grupos poblacionales bien identificados de alto RCV, abandonando los objetivos de LDL (característica fundamental de las guías europeas de prevención cardiovascular 2012). En las guías ACC/AHA se definen como estatinas de alta intensidad a aquellas que reducen el LDL en mínimo un 50% e incluyen a la atorvastatina (40 a 80 mg/día) y rosuvastatina (20 a 40 mg/día). Se consideran tratamientos de moderada intensidad a los que pueden disminuir los niveles de LDL entre un 30 y 50% e incluyen atorvastatina (10 a 20 mg/día), rosuvastatina (5 a 10 mg/día), pitavastatina (2 a 4 mg/día), simvastatina (20 a 40 mg/día), pravastatina (40 mg/día), lovastatina (40 mg/día) y fluvastatina (80 mg/día). Según estas guías los pacientes que se benefician de estatinas de alta intensidad son los menores de 75 años de edad en prevención secundaria, los diabéticos de 40 a 75 años con una concentración de LDL entre 70 y 189 mg/dl, los pacientes con LDL >190 mg/dl y aquellos en prevención primaria entre 40 y 75 años de edad y un RCV >7,5% a 10 años, según la “pooled cohort risk assessment equation”.<sup>(75)</sup>

Las guías europeas de prevención cardiovascular de 2016, identifican un grupo poblacional de muy alto RCV en el que se incluyen a los pacientes con ECV clínica o subclínica, DM tipo 1 o 2 con uno o más factores de RCV y/o lesión de órgano diana o microalbuminuria, los pacientes en prevención primaria con un RCV a 10 años >10% calculado mediante la tabla de SCORE y aquellos pacientes con ERC con un filtrado glomerular estimado <30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. En estos cuatro casos, el objetivo recomendado de LDL es <70 mg/dl, o bien una reducción de ≥50% si no se alcanza dicho objetivo.<sup>(76)</sup>

En las guías europeas sobre dislipemias de 2016, incluyen, dentro del grupo de muy alto RCV, que la presencia documentada de enfermedad cardiovascular mediante técnicas de imagen, como lo son la presencia de placas significativas en angiografía coronaria o ecografía carotídea, se relaciona con alta predisposición a eventos clínicos. Los objetivos de LDL en esta población deben de ser inferiores a 70 mg/dl.<sup>(56)</sup>

En las últimas guías de la Asociación Americana de Endocrinología Clínica en 2017, se agrega un nuevo grupo, aquellos pacientes con RCV extremo que deberán lograr objetivos de LDL <55 mg/dl, y se incluyen a pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica (angina inestable persistente en aquellos que han conseguido objetivos de LDL <70 mg/dl), pacientes con ECV clínica establecida en DM, ERC 3-4 o HFHe, y los pacientes con ECVP (hombres <55 años, mujeres <65 años). El resto de pacientes con diagnóstico de HFHe sin lesión clínica establecida, se mantienen en el grado de muy alto RCV. Las recomendaciones de tratamiento de primera línea continúan siendo las estatinas, sin embargo, recomiendan asociar iPCSK9 en aquellos pacientes que no alcanzan objetivos, haciendo especial mención a HF.<sup>(77)</sup>

Actualmente los objetivos de tratamiento son logrados en un escaso número de pacientes HF. En un estudio holandés, de 904 pacientes con dosis máximas de terapia hipolipemiente, únicamente el 21% lograron objetivos de LDL por debajo de 100 mg/dl.<sup>(78)</sup> En la cohorte SAFEHEART española, de 1562 pacientes bajo el tratamiento máximo tolerado, solo se alcanzaron objetivos en el 32% de los pacientes (LDL <100 mg/dl) y en un 5% niveles por debajo de 70 mg/dl.<sup>(79)</sup>

En un estudio transversal en Noruega, con 2611 pacientes diagnosticados de HF alcanzaban niveles de LDL por debajo de 100 mg/dl un 12,2%.<sup>(80)</sup> En Francia, un estudio multicéntrico con 1669 pacientes (32% diagnosticados molecularmente), solo consiguió alcanzar objetivos por debajo 100 mg/dl LDL en un 10,4%.<sup>(81)</sup> Esto muestra la dificultad para alcanzar objetivos de tratamiento en esta población y la necesidad de nuevas dianas como lo son los iPCSK9.

### 1.8.2 Herramientas para la estimación RCV

El riesgo para desarrollar eventos cardiovasculares en la población HF es altamente variable y a pesar de que los factores de riesgo para el desarrollo de ECV en estos sujetos han sido descritos previamente, los estudios realizados son con cohortes pequeñas de estudios transversales o retrospectivos y las recomendaciones de los factores de riesgo son basadas en opiniones de expertos.<sup>(60,82)</sup>

Recientemente, se ha publicado un modelo predictivo de ECV en población HF, llamado "SAFEHEART risk equation (SAFEHEART-RE) o Ecuación SAFEHEART", con el seguimiento y análisis de 2404 pacientes con diagnóstico genético confirmado y con una media de seguimiento de 5,5 años (DS 3,2). Los factores de riesgo determinantes en el análisis multivariante para el desarrollo de ECV en HF tanto a 5 como a 10 años de seguimiento, fueron la edad (a partir de los 30 años), sexo masculino, antecedentes familiares de ECV, HTA, un alto índice de masa corporal (sobrepeso y obesidad), tabaquismo activo, LDL mayor de 160 mg/dl y Lpa mayor a 50 mg/dl. La media de eventos a 5 años de esta población estudiada fue de 3,59% y a 10 años de 7,53%. No se observaron relaciones entre los eventos y el tipo de tratamiento hipolipemiente, indicando que es más importante el nivel de LDL que se obtiene que el fármaco utilizado para su obtención. Tampoco se observaron diferencias respecto al tipo de mutación genética. Esta ecuación demuestra que el riesgo de ECV puede ser estimado en pacientes con HF utilizando parámetros clínicos y de laboratorio, permitiendo mejorar la estratificación del riesgo y servir de guía para optimizar el tratamiento en estos pacientes.<sup>(83)</sup>

### 1.8.3 Arteriosclerosis subclínica

Hay múltiples factores que influyen en el desarrollo de la arteriosclerosis, incluyendo la disfunción endotelial, factores inflamatorios e inmunológicos y rotura de la placa de ateroma. Dentro de los cambios histológicos evolutivos de la pared arterial se incluyen las estrías grasas, capa fibrosa, placas fibrosas y lesiones avanzadas. Se ha demostrado ya en estudios realizados en 1989, que pacientes con HFHe presentan estenosis

coronarias detectables mediante angiografía desde los 17 años de edad en varones y a los 25 años en mujeres. <sup>(84)</sup>

En la población general, la incidencia anual de muerte súbita es de 50 a 100 casos por cada 100,000 habitantes en Europa y América del Norte, las autopsias realizadas demuestran que más del 80% de estos pacientes presentan enfermedad coronaria subclínica. Los sujetos que están en mayor riesgo de presentarla son DM, HF, enfermedad arterial periférica, HTA severa y aquellos con un SCORE mayor del 10% a 10 años. <sup>(85,86)</sup>

La demostración de arteriosclerosis subclínica en sujetos asintomáticos puede realizarse mediante la presencia de isquemia miocárdica con alguna técnica de detección de isquemia, como lo son la ergometría, ecocardiografía con estrés y el SPECT miocárdico. También se puede buscar placas de arteriosclerosis coronaria a través de angiografía coronaria mediante tomografía axial computarizada (**Angio-TC**). <sup>(87)</sup>

Las guías de HF recomiendan un seguimiento semestral por un médico con experiencia. La búsqueda de arteriosclerosis subclínica en esta población debe de ser activa por 3 razones principales, la primera es la alta prevalencia (es conocido que el 66% de los adolescentes y adultos jóvenes menores de 24 años tienen depósitos de calcio en las arterias coronarias, indicando la presencia de placas de ateroma en estas edades), en segundo lugar por el uso de esta información para modificar la clasificación de RCV individual y en tercer lugar porque el tratamiento de enfermedad vascular silente puede prevenir eventos clínicos futuros. Por ello se recomienda que varones por encima de los 30 años y mujeres por encima de los 45 años deberán someterse a pruebas de detección de isquemia cada 3 a 5 años. <sup>(42)</sup>

En las familias en las que se hayan presentado eventos clínicos a edades mas tempranas, es razonable adelantar la edad de inicio de este seguimiento a la del sujeto mas joven de la familia con un evento cardiovascular.

Algunas de las técnicas no invasivas utilizadas hasta el momento para búsqueda de arteriosclerosis subclínica son la medición de grosor carótida íntima media (GIM) y resonancia magnética nuclear (RMN) aórtica para evaluar arteriosclerosis en pacientes de alto RCV, incluyendo HF.<sup>(88,89)</sup> Un estudio realizado en España, en el cuál se comparaban pacientes con HF sin evidencia clínica de ECV y se comparaban con controles de población general, se evidenció que aquellos pacientes HF asintomáticos de mediana edad tenían mayor carga de arteriosclerosis que los controles, el GIM carotideo mostraba una relación estadísticamente significativa con el volumen de la pared aórtica y con la presencia de placas ricas en colesterol en aquellos pacientes HF con antecedentes familiares de enfermedad coronaria prematura.<sup>(90)</sup>

#### 1.8.4 Angio-TC coronario

En la última década, la Angio-TC ha demostrado ser una técnica de imagen segura y no invasiva para la evaluación de arteriosclerosis subclínica en pacientes de alto RCV, siendo incluso comparable con técnicas invasivas y manteniendo un alto valor predictivo negativo. Desde la introducción del Angio-TC de 64 detectores en el 2005, se han publicado más de 50 estudios que comparan la eficacia del Angio-TC respecto a la angiografía invasiva coronaria; sin embargo, esta técnica sobreestima las estenosis coronarias, obteniendo un exceso de falsos positivos, por lo que se deberá de tener cautela con la interpretación de los resultados en pacientes obesos, con arritmias cardiacas o calcio score elevado.<sup>(91)</sup>

En caso de realizarla sin contraste se evidencia el calcio coronario (Agatston Score), sin embargo, cuando se añade contraste se pueden detectar placas de ateroma no calcificadas (**PANC**) y placas calcificadas (**PAC**) así como su composición con determinadas aplicaciones informatizadas de interpretación de imágenes. Además de detectar estenosis luminal en las arterias coronarias, también puede dar información sobre las características y la composición de la placa, hallazgo altamente relacionado con ECV.<sup>(92)</sup> Es ya conocido por estudios realizados en población no HF, que la medida del calcio arterial coronario permite conocer la carga de arteriosclerosis y predice eventos cardiovasculares en pacientes jóvenes y en pacientes con historia familiar de

enfermedad cardiovascular.<sup>(93,94)</sup>

Para evaluar la presencia de enfermedad coronaria mediante Angio-TC, se evalúan 3 aspectos: calcio arterial coronario (**Agatston Score**), severidad de suma de estenosis (**SSE**) y suma de composición de placa (**SCP**). El Agatston Score, es un marcador de carga de placa coronaria, útil y disponible para identificar a aquellos pacientes con alto riesgo de eventos coronarios incluso si son considerados de bajo riesgo clínico. La SSE, se refiere a la participación de luz coronaria y la SCP, es una variable nueva que refleja la composición como un marcador de estabilidad de placa coronaria (aún no tiene una validación definitiva), en donde las placas inestables son aquellas no calcificadas y placas estables son las calcificadas.<sup>(95,96)</sup> En definitiva, a mayor grado de SCP, mayor el grado de placa no calcificada y por tanto mayor riesgo de síndrome coronario agudo.

El primer estudio de Angio-TC coronaria en población HF fue publicado por Miname et al<sup>(97)</sup>, donde se compararon a 102 pacientes HF asintomáticos diagnosticados mediante criterios MEDPED con una edad promedio de 45 años respecto a 35 controles emparejados por edad y sexo sometidos a Angio-TC coronario. Se consideraron estenosis significativas aquellas por encima del 50%, concluyendo que los pacientes HF tenían una mayor carga de arteriosclerosis, relacionando la presencia de enfermedad coronaria con el sexo masculino, edad, antecedentes familiares de ECV y niveles altos de LDL.

Posteriormente, se publicaron 2 estudios por el grupo de trabajo de los holandeses con resultados muy homogéneos. El primero comparaba a 101 sujetos HF asintomáticos sin diagnóstico genético respecto a 126 pacientes con dolor torácico no anginoso. La media de edad fue de 53 y 56 años respectivamente y se consideró enfermedad obstructiva cuando las estenosis eran superiores al 50% de la luz. El 85% de los pacientes HF tenían presencia de calcio coronario, correlacionándose el Calcio Score y el número de placas con la edad, teniendo el 26% de los pacientes HF enfermedad obstructiva.<sup>(98)</sup>

En el segundo estudio de Neefjes et al<sup>(99)</sup>, se incluyeron a 140 pacientes con HF asintomáticos (con diagnóstico de acuerdo a los criterios de Aalst-Cohen) reportando la



presencia de calcio en el 84% de la muestra y presentando en un 24% enfermedad coronaria obstructiva (estenosis superior al 50%). Así mismo, describieron una asociación entre la extensión de enfermedad coronaria y el sexo masculino y niveles de LDL.

En 2013, en España, el grupo de Viladés et al<sup>(100)</sup>, realizó un estudio con 50 pacientes HF diagnosticados por los criterios de las Clínicas Holandesas con una edad media de 48 años comparándolos con 70 pacientes sanos en búsqueda de ECV subclínica mediante Angio-TC. Se consideró enfermedad obstructiva cuando existía una estenosis superior al 70%. Se obtuvieron las mutaciones genéticas en 82% de los pacientes. El 26% de la muestra presentó enfermedad obstructiva. Además de demostrar mayor prevalencia, extensión y severidad de ECV subclínica en HF, este fue el primer estudio en demostrar una asociación entre la presencia de mutaciones con alelo nulo y enfermedad coronaria en pacientes HF asintomáticos.

El grupo de Hayato et al<sup>(101)</sup> en Japón, realizó un estudio retrospectivo en el que incluyeron a 101 pacientes HF diagnosticados molecularmente con una media de edad de 56 años y que habían sido sometidos a Angio-TC coronaria por algún motivo clínico. Concluyeron que la presencia de arteriosclerosis coronaria puede empezar a desarrollarse en promedio a los 23 y 34 años en varones y mujeres respectivamente.

Otro estudio publicado en 2017 por Gallo et al<sup>(102)</sup>, incluyó a 112 pacientes con HFHe diagnosticados genéticamente, con una edad media de 45 años, a los que sometieron a TC coronaria sin contraste para cuantificar el calcio arterial coronario, reportando un 39% de calcificaciones en estos pacientes.

En conclusión y según lo recogido en la literatura, pacientes con HF jóvenes y asintomáticos pueden presentar arteriosclerosis subclínica coronaria precoz debida a la exposición crónica a niveles altos de LDL desde el periodo intrauterino, y es necesario diagnosticar a estos pacientes ya que probablemente se beneficien del tratamiento intensivo con nuevas terapias hipolipemiantes para conseguir reducir los niveles de LDL a objetivos específicos. Ocasionalmente en alguno de estos pacientes asintomáticos con

lesiones severas proximales puede plantearse necesidad de revascularización en prevención primaria.

#### 1.8.5 Histología Virtual

La mayoría de los infartos miocárdicos (**IAM**) son causados por subtipos específicos de placa de arteriosclerosis coronaria. Así, el sustrato para el 60-70% de los IAM son lesiones fibroateromatosas de capa fina (**TCFA**), donde una capa fibrosa fina separa al centro necrótico de la luz, frecuentemente sin estenosis vascular significativa asociada (placa vulnerable). Aunque las lesiones TCFA pueden ser identificadas post mortem, actualmente la identificación de los subtipos de placas de alto riesgo antes de presentar un evento cardiaco continúa siendo un reto diagnóstico. La placa vulnerable se considera a la lesión precursora de rotura y menos común de erosión de placa, normalmente ocurren en estenosis menores al 50% de diámetro y más comúnmente en ADA, ACx y ACD (por ese orden). Una definición más clínica de esta placa vulnerable, es aquella lesión coronaria que pone al paciente en riesgo de ECV mayores.<sup>(103)</sup>

La histología virtual permite la identificación de los diferentes subtipos y la reconstrucción tridimensional visualizando la totalidad del volumen vascular y no solamente la región luminal como con la angiografía coronaria. Hasta el momento, la mayoría de las publicaciones al respecto son con la realización de histología virtual mediante ultrasonido intravascular (**VH-IVUS**), en donde los componentes de la placa coronaria se identifican mediante representación de códigos / pixeles de colores. Se ha demostrado que el número de placas vulnerables con una estenosis menor al 75% de la luz identificadas mediante IVUS se relacionan de manera directa con futuros ECV.<sup>(103,104)</sup>

#### Fenotipos de placas de arteriosclerosis:

1. Fibrosa: pixeles verde oscuro. El tejido es colágeno sin componente lipídico.
2. Fibrograsa: pixeles verde claro. Este tejido es colágeno poco comprimido, puede tener calidad celular, con potencial para invasión por parte de células espumosas. No tienen centro necrótico.

3. Necrótica: color rojo. Este tejido es mezcla de células rojas atrapadas, células espumosas y células muertas tipo lipídicas. Existe pérdida de la estructura real y pueden existir microcalcificaciones.
4. Calcificada: pixeles blancos. Normalmente aparecen de color blanco con una sombra roja posterior. <sup>(105)</sup>

Existen muy pocos estudios que emplean Angio-TC coronario para identificar los componentes de las placas de arteriosclerosis asociadas a síndrome coronario agudo (SCA). Se ha descrito que las placas no calcificadas con una densidad <30 unidades Hounsfield (UH) se correlacionan de manera directa con la presencia de placas necróticas evidenciadas en IVUS. <sup>(106)</sup>

Así mismo, en un estudio con seguimiento a 3 años, se confirma que la detección de placas de alto riesgo (PAR) fue un factor predictor independiente de desarrollo de SCA en pacientes sometidos a Angio-TC coronario por sospecha o presencia de enfermedad coronaria. <sup>(107)</sup> Puchner *et al*, demostraron que en pacientes con dolor torácico, sin movilización enzimática ni cambios eléctricos, la presencia de PAR mediante Angio-TC incrementa de manera independiente el riesgo de SCA. <sup>(108)</sup>

Para el estudio de la composición de la placa en la TC coronaria, se utilizan rangos de densidad mediante unidades Hounsfield (UH): necrótica -30 a 30 UH, fibrograsa de 30 a 130 UH, fibrosa 131 a 350 UH y calcificadas mayor de 350 UH. Recientemente, Chang *et al* <sup>(109)</sup>, han realizado un estudio en búsqueda de precursores de aterosclerosis coronaria mediante Angio-TC comparando 234 casos con SCA vs 234 controles sanos emparejados por edad y sexo, demostrando que aunque el SCA incrementa con el porcentaje de diámetro de estenosis coronaria, la mayoría de las lesiones culpables son no obstructivas. La evaluación de la placa coronaria, incluyendo PAR, carga de placa y composición de las placas, identifica pacientes de alto riesgo cardiovascular independientemente de la severidad de la estenosis.

Tras lo anteriormente descrito, lograr la identificación de las placas vulnerables asintomáticas permitiría una mejor clasificación pronóstica y facilitaría la prevención en

pacientes de riesgo, permitiendo incluso plantear terapia de revascularización coronaria precoz en el caso de que placas silentes determinen estenosis severas o críticas en vasos proximales.

## 2. JUSTIFICACIÓN

La hipercolesterolemia familiar es la causa genética más común de muerte por causa cardiovascular prematura a nivel mundial, al presentar un patrón de herencia autosómica dominante implica una alta carga familiar con una posibilidad de heredar la patología en un 50% de la descendencia. Esta población presenta arteriosclerosis acelerada por la exposición crónica desde la concepción a niveles elevados de colesterol LDL, en algunos casos presentando muerte súbita a edades tempranas como primera manifestación clínica. La afectación aterosclerótica coronaria es frecuentemente multivaso y cuando presentan clínica de isquemia miocárdica suelen necesitar revascularización coronaria múltiple, por lo que adelantarse en la detección de lesiones con alto potencial de terminar en eventos en estos pacientes de tan elevado riesgo cardiovascular debería incorporarse al modelo de prevención necesario en esta entidad. Esto nos permitiría reclasificar a los pacientes e iniciar un tratamiento intensivo con objetivos lipídicos más exigentes y sobre todo más precozmente para disminuir la exposición a las concentraciones plasmáticas elevadas de LDL, reducir los eventos coronarios y los procedimientos de revascularización lo que supondrá un gran impacto personal y familiar, además de un ahorro neto considerable para el Sistema Nacional de Salud a medio-largo plazo.

Desde el punto de vista clínico y asistencial, este proyecto con medidas de arteriosclerosis subclínica mediante métodos no invasivos, nos permitirá definir mejor la estratificación pronóstica en esta población ya de por sí con alto riesgo cardiovascular y dar solución a este importante problema de salud pública.

La cohorte SAFEHEART desarrolló un proyecto multicéntrico, aprobado y financiado por el Fondo de Investigación Sanitaria (FIS), con la participación de seis hospitales a nivel nacional, un total de 440 pacientes. Esta tesis doctoral analiza los pacientes aportados por nuestra consulta de Lípidos del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla para el proyecto FIS PI 12/01697.

### **3. OBJETIVOS**

General:

1. Cuantificar y caracterizar la presencia de arteriosclerosis subclínica coronaria mediante Angio-TC, en pacientes asintomáticos con hipercolesterolemia familiar heterocigota diagnosticados molecularmente.

Específicos:

2. Correlacionar el tipo de mutación del receptor de LDL con la presencia de arteriosclerosis coronaria subclínica en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota.
3. Evaluar el papel predictor de la ecuación de riesgo de la cohorte SAFEHEART en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota libres de enfermedad cardiovascular clínica.
4. Determinar las características de la histología virtual de la placa de arteriosclerosis en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota.
5. Describir la consecución de objetivos del tratamiento máximo hipolipemiente sobre los niveles del perfil lipídico en pacientes asintomáticos con hipercolesterolemia familiar heterocigota antes y después de la realización de Angio-TC.

## **4. METODOLOGÍA**

### Diseño del estudio

Estudio observacional, descriptivo, de cohortes para evaluar la presencia de arteriosclerosis subclínica coronaria, mediante angio-TC, en pacientes con HFHe asintomáticos. La recopilación de datos de las características biológicas, analíticas y terapéuticas se realizó durante el tiempo del estudio.

### Población de estudio

Pacientes con diagnóstico genético de HFHe sin antecedentes personales ni evidencia de enfermedad cardiovascular sintomática bajo tratamiento crónico con estatinas.

### Muestra

Selección de una muestra consecutiva de 100 pacientes con diagnóstico genético confirmado de HFHe y sin evidencia de enfermedad cardiovascular sintomática. Los sujetos fueron incluidos desde las consultas de la Unidad Clínico-Experimental de Riesgo Vascular (UCERV) del Hospital Universitario Virgen del Rocío (HUVR) en Sevilla.

Se recogieron las variables biológicas, analíticas y terapéuticas de los sujetos. Los angio-TC coronarios fueron informados por el Servicio de Radiodiagnóstico del HUVR y las imágenes se enviaron para una evaluación centralizada de las mismas en el Servicio de Radiodiagnóstico de la Clínica de la Concepción, Fundación Jiménez Díaz, de Madrid.

### Criterios de inclusión

- Sujetos entre 30 y 70 años de edad.
- Diagnóstico genético de hipercolesterolemia familiar
- Tratamiento hipolipemiante crónico y estable con estatinas o combinado con ezetimiba/resinas durante al menos 1 año previo a la inclusión.
- Ausencia de manifestaciones clínicas de enfermedad cardiovascular (coronaria, cerebrovascular o periférica)

### Consentimiento informado

Todos los casos firmaron un consentimiento informado para la extracción de muestras de sangre y la realización del angio-TC (Anexo 1).

### Comité de Ética

El estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética del Hospital Universitario Virgen del Rocío (Anexo 2).

### VARIABLES DEL ESTUDIO

*Dependiente:* presencia de arteriosclerosis subclínica coronaria en pacientes de alto riesgo sin enfermedad sintomática.

#### *Independientes:*

- Variables biológicas, antropométricas y analíticas: edad (años), género, talla (m), peso (kg), IMC (kg/m<sup>2</sup>), perímetro de cintura (cm), presión arterial (mmHg), tabaquismo (no fumador /exfumador/ fumador actual), antecedentes familiares (primer grado) de enfermedad cardiovascular precoz (evento cardiovascular en mujeres menores de 60 años y hombres menores de 55 años), antecedentes personales de hipertensión arterial (HTA) y diabetes mellitus (DM), presencia de depósitos lipídicos extravasculares (arco corneal y xantomas), tipo de mutación genética, colesterol total (mg/dl), LDL (mg/dl), HDL (mg/dl), triglicéridos (mg/dl), Lp (a) (mg/dl), Apo A (mg/dl), Apo B (mg/dl), glucemia (mg/dl), creatinina (mg/dl), Hb1Ac (%), TSH, PCRus, cociente albuminuria/creatinina (mg/g). Valores de perfil lipídico previo al inicio del tratamiento, tras instauración del tratamiento actual hipolipemiante y tras intensificación del mismo.
- Variables terapéuticas: tratamiento hipolipemiante (estatinas, ezetimiba, resinas secuestradoras de ácidos biliares), tratamiento máximo combinado y su equipotencia
- Angio-TC coronario: niveles de calcio coronario (Agatston Score), presencia de placas, presencia de estenosis coronaria y grado (leve <50%, moderada 50-70%



o severa >70%), severidad de la suma de estenosis (SSE) es la suma de la participación de la luz coronaria en todos los segmentos, y la suma de composición de la placa (SCP) como marcador de estabilidad de la placa.

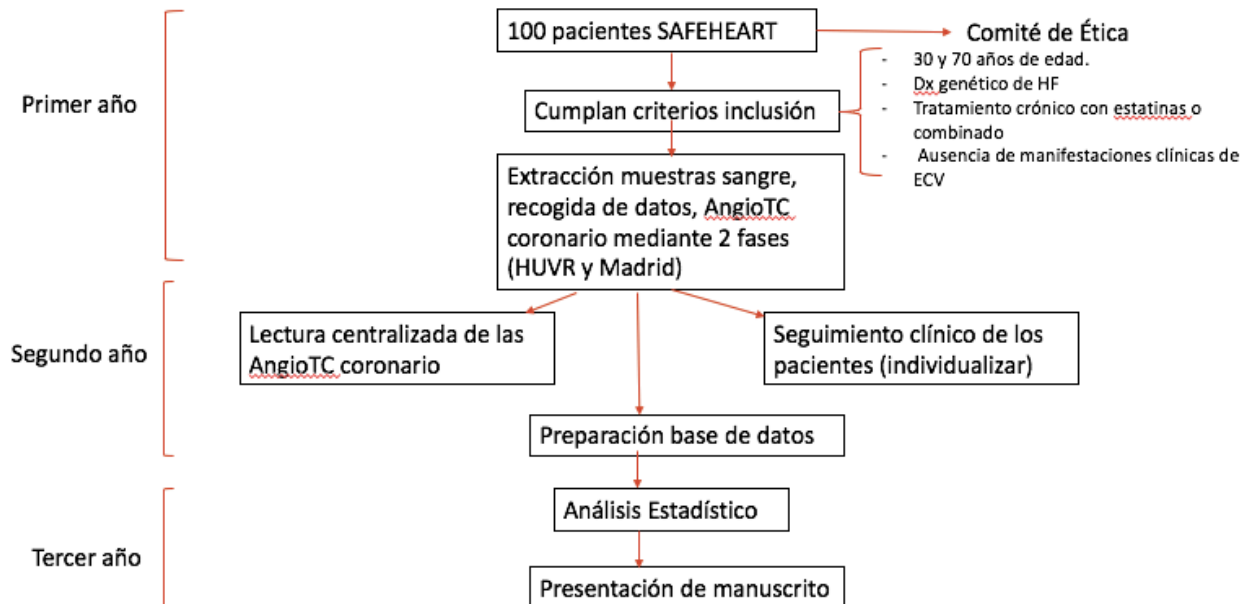
- Medidas de composición de placa coronaria (fibrosa, fibrograsa, necrótica y calcificada), carga de placa y volumen de placa con un software semiautomatizado de Angio-TC para análisis de placas (QAngio-TC Research Edition versión 2.1.9.1, Medis Medical Imaging Systems, Leiden, the Netherlands).
- Ecuación de riesgo cardiovascular SAFEHEART (a los 5 y 10 años): resultados individuales.
- Variables invasivas post-Angio-TC: Cateterismo cardiaco diagnóstico, terapéutico (número de stents y localización), bypass aorto-coronario.

#### Procedimiento y Plan de trabajo:

Tras la aprobación del comité de ética, se procedió a la selección y al reclutamiento de los sujetos durante un periodo de 2 años (enero 2013 a diciembre de 2015). Se procedió a la firma del consentimiento informado. Todos los pacientes reclutados estaban incluidos en la cohorte del estudio SAFEHEART.

De cada paciente se obtuvieron datos clínicos, analíticos, factores de riesgo cardiovascular, tratamiento hipolipemiante, antecedentes familiares y exploración física. Posteriormente en 2017, se obtuvieron los datos analíticos correspondientes al perfil lipídico, tras un mínimo de dos años de seguimiento en nuestras consultas.

## Cronograma de trabajo:



## Angio-TC coronario:

Todos los pacientes fueron pretratados durante 5 días previos a la realización del AngioTC con Bisoprolol 5 mg a fin de mejorar la adquisición de las imágenes con una frecuencia cardiaca inferior a 70 latidos por minuto, añadiéndose esmolol intravenoso en los casos de frecuencias superiores a la entrada al procedimiento. Igualmente, todos los pacientes recibieron nitroglicerina sublingual al inicio de la prueba.

Se realizaron en el HUVR siguiendo el mismo protocolo estandarizado en cada paciente. El aparato utilizado fue el modelo Phillips Brilliance CT 64, con el software de análisis de angiografías SyngoCT 2010A. Los niveles de Calcio Score se calcularon semiautomáticamente. Las imágenes fueron evaluadas por dos Radiólogos de nuestro centro con experiencia. Las imágenes se enviaron a la Fundación Jimenez-Díaz en Madrid, en donde se realizó una lectura centralizada y ciega. El protocolo consistió en diferentes fases:

1. Primera fase: se realizó sin contraste intravenoso, para la detección y localización de la placa de ateroma en las arterias coronarias. Se puntuó mediante el método Agatston, calculado mediante software semiautomático.
2. Segunda fase: mediante contraste intravenoso, se obtuvo la valoración angiográfica de las arterias coronarias. Dependiendo de la frecuencia cardiaca del paciente, se empleó el modo prospectivo, retrospectivo o flash en TC de 64 detectores.
3. La suma de severidad de estenosis se evaluó visualmente y se concretó un score de severidad definido de la siguiente manera: 0=sin estenosis, 1=estenosis leves (<50%), 2= estenosis moderadas (50-70%) y 3=estenosis severas (>70%); la SSE se definió como la suma de severidad de lesiones en todos los segmentos<sup>(110)</sup>.
4. La composición de placa se clasificó mediante un nuevo score diseñado recientemente: 0=sin placa, 1=placa calcificada (tejido muy atenuante en >70% del volumen de la placa, que se distingue claramente de la luz coronaria), 2=placa mixta (tejido calcificado y no calcificado) y 3= placa no calcificada (lesiones con baja atenuación que se distinguen de la luz coronaria, grasa epicárdica y del miocardio); la suma de composición de la placa (SCP) se calculó mediante la suma de los valores de composición de placa en todos los segmentos. Se excluyeron del análisis los segmentos de vaso <1,5 mm de diámetro.<sup>(96)</sup>
5. Se atribuyó en término “lesiones significativas” a aquellos pacientes con un calcio score (Agatston Score) por encima de 400, o aquellos pacientes por debajo de 400 pero con estenosis superiores al 70% (estenosis severas) de la luz coronaria evidenciados mediante Angio-TC.
6. Se adjudicó el término “revascularizados” a los pacientes sometidos a intervencionismo terapéutico, tanto cateterismo coronario (implante de stent) como quirúrgico (bypass coronario) tras discusión caso a caso con la Unidad de Hemodinámica y Cirugía Cardíaca de nuestro Hospital.

#### Distribución de las tareas durante el primer año:

- 1.- Se seleccionó una muestra consecutiva de casos con HFHe de nuestro centro que cumpliera todos los criterios de inclusión y accedieran a firmar el CI.
- 2.- Se extrajeron las muestras de sangre en ayunas de 8 horas.

3.- Se realizaron los primeros Angio-TC coronarios.

Segundo año:

1.- Se continuó con la realización de Angio-TC coronarios.

2.-El seguimiento clínico se realizó en consultas de UCERV, individualizando el tratamiento y optimizándolo en cada caso. En caso de precisar, también se llevó a cabo la vigilancia de los procedimientos terapéuticos invasivos.

3.- Preparación de la base de datos.

Tercer año:

1.- Análisis de resultados.

2.- Elaboración del manuscrito.

Descripción del plan de análisis estadístico

Una vez obtenidos los datos se procedió al análisis de los mismos mediante el programa estadístico SPSS 20.0. Se realizó un análisis descriptivo de la muestra, expresándose las variables cualitativas mediante valor relativo (porcentajes) y las variables cuantitativas como media (desviación standard) o medianas (rango intercuartílico, p25-p75), según la distribución normal o no de las mismas.

Desde el punto de vista del análisis inferencial, se realizaron pruebas mediante T student, Chi cuadrado, regresión logística univariante y multivariante. Se utilizaron test no paramétricos cuando las variables no seguían la distribución de la normalidad. Se consideraron resultados estadísticamente significativos aquellos con un p valor menor o igual a 0,05.

## 5. RESULTADOS

### 5.1 Características de la muestra

Se incluyó a un total de 100 pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota confirmada genéticamente. Todos los pacientes se encontraban sin enfermedad coronaria sintomática y no habían presentado otro tipo de eventos vasculares en el momento de la selección.

Respecto a los antecedentes familiares de la cohorte, el 66% de la muestra tenía algún familiar de primer grado con ECV precoz, siendo los eventos coronarios la presentación más común (83%) con una media de edad en el momento del evento de  $46,6 \pm 9,8$  años de edad, seguido de enfermedad arterial periférica en un 13% y solo un 3% con eventos cerebrales.

En cuanto a las características biológicas de la cohorte (Tabla 3), el 54% de la muestra eran mujeres y el 46% varones. La edad media fue de  $46,3 \pm 8,3$  años de edad. En relación a los factores de riesgo cardiovascular clásicos, el 17% de la muestra eran fumadores activos, un 2% eran pacientes diabéticos y el 17% presentaban hipertensión arterial en tratamiento. La media de IMC fue de  $26,75 \text{ kg/m}^2 \pm 5,52$  y el perímetro de cintura de  $90 \text{ cm} \pm 12$ .

Todos los pacientes tenían alguna prueba de detección de isquemia (ergometría / SPECT miocárdico) realizada previa a la inclusión siendo negativa en todos los casos. Clínicamente, el 32% presentaban arco corneal antes de cumplir los 45 años de edad y el 15% xantomas tendinosos.

Todos los pacientes fueron estudiados molecularmente determinando el tipo de mutación específica que presentaban. El 99% presentaban mutaciones en el receptor LDL (57% Defectuoso, 36% nulo y 6% de significado incierto) y el 1% una ApoB-100 defectuosa familiar.

**Tabla 3. Características biológicas de la muestra.**

<b>Variables N=100</b>	<b>Media (ds) / n</b>
<b>Edad (años)</b>	46.3 ±8.3
<b>Sexo</b>	
- Mujeres	54
- Hombres	46
<b>Tabaquismo</b>	
- No fumador	56
- Ex fumador	27
- Fumador	17
<b>HTA</b>	17
<b>DM</b>	2
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	26.75 ± 5.52
<b>PC (cm)</b>	90 ± 12
<b>AHF ECVP /edad media</b>	66/ 46.6±9.8
<b>AHF ECV mortal</b>	45
<b>Xantomas</b>	15
<b>Arco Corneal</b>	32
<b>Mutación genética:</b>	
- RLDL defectuoso	57
- RLDL alelo nulo	36
- Apo B defectuosa	1
- Significado incierto	6

ds: desviación estándar; HTA: hipertensión arterial sistémica; DM: diabetes mellitus; IMC: índice de masa corporal; PC: perímetro de cintura; AHF: antecedentes heredo familiares; ECVP: enfermedad cardiovascular precoz; RLDL: receptor de lipoproteínas de baja densidad; Apo B: apolipoproteína B

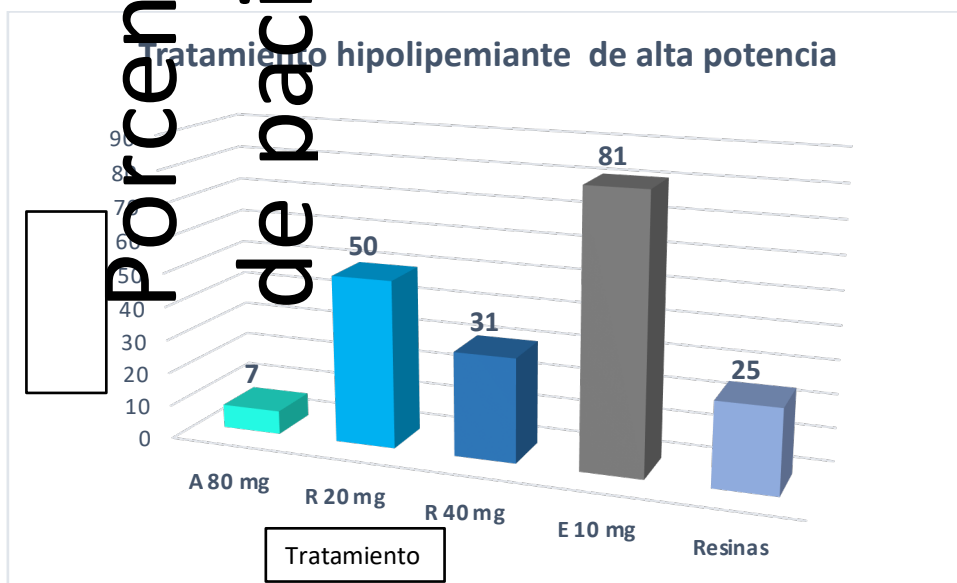
De cara al tratamiento utilizado (Figura 3), todos los pacientes se encontraban con la máxima dosis tolerada de tratamiento hipolipemiente una vez iniciado el seguimiento en nuestras consultas, incluyendo estatinas de alta potencia, ezetimiba y resinas secuestradoras de ácidos biliares.

El 81% de la cohorte se encontraba en tratamiento con Rosuvastatina, a dosis de 20 mg en 50 pacientes y de 40 mg en 31 pacientes. 7 pacientes se encontraban Atorvastatina a una dosis de 80 mg.

El 81% de nuestros pacientes utilizaba Ezetimiba 10 mg para alcanzar objetivos en combinación con alguna estatina y un 25% de los pacientes además se encontraban bajo tratamiento asociado con resinas de secuestradoras de sales biliares. La combinación de

fármacos hipolipemiantes más utilizada en nuestra cohorte fue Rosuvastatina 20 mg más Ezetimiba 10 mg (38%), seguida de Rosuvastatina 40 mg más Ezetimiba 10 mg (30%) y menos frecuente Atorvastatina 80 mg más Ezetimiba 10 mg (4%).

21 pacientes de los 100, se encontraban con triple terapia (estatinas, ezetimiba y resinas), 16 de ellos con Rosuvastatina 40 mg y 5 con Rosuvastatina 20 mg. Los pacientes tenían una media de años realizando tratamiento hipolipemiante en el momento del reclutamiento para el estudio de  $8,1 \pm 6,9$  años.



**Figura 4. Porcentaje de tratamiento hipolipemiante de alta potencia al momento de la inclusión.**

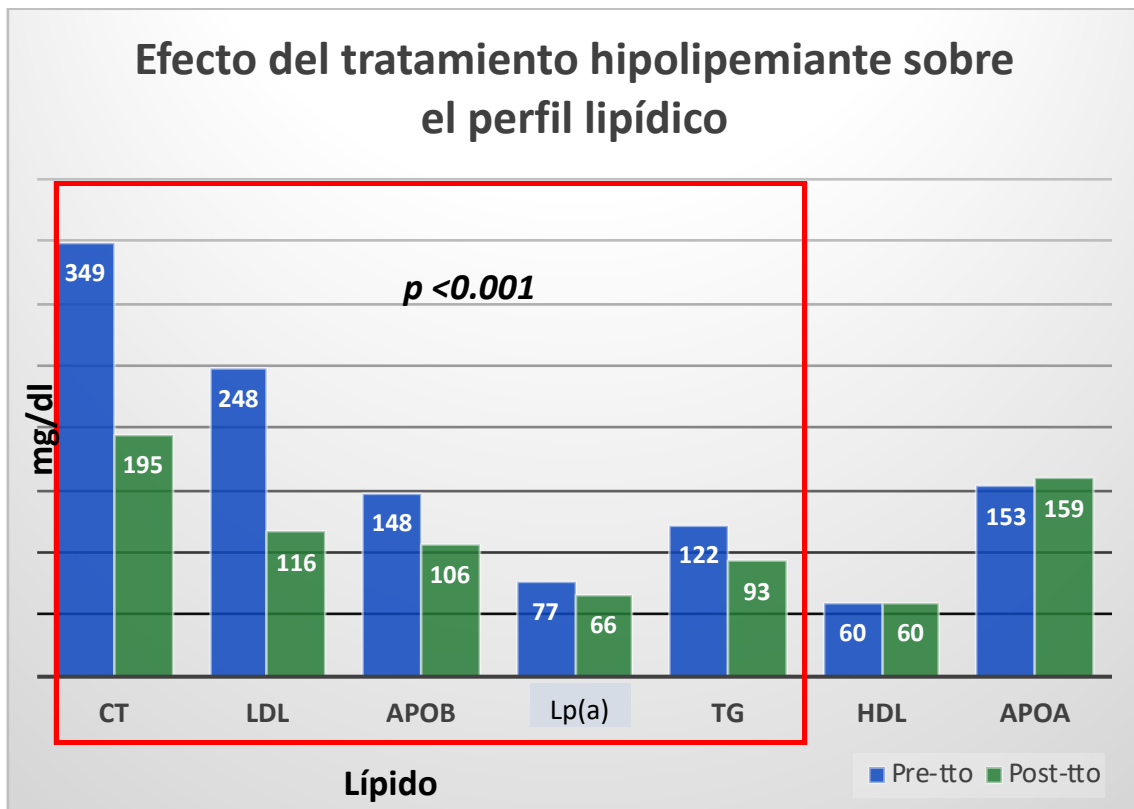
A: atorvastatina; R: rosuvastatina; E: ezetimiba

A la llegada a nuestras consultas, los pacientes se encontraban bajo tratamiento hipolipemiante y a pesar de que las cifras de LDL eran subóptimas es importante mencionar que no eran los niveles basales de LDL al momento del diagnóstico. Al no tener acceso estos valores en todos los sujetos, homogeneizamos con la primera cifra aportada del perfil lipídico a nuestras consultas.

Una vez iniciado el seguimiento por nuestra Unidad y tras optimizar el tratamiento hipolipemiante oral máximo tolerado, el 40% de nuestros pacientes alcanzaron objetivos terapéuticos en los niveles de LDL por debajo de 100 mg/dl. Otros valores

analíticos obtenidos fueron la media de glucemia de  $87,5 \pm 10$  mg/dl, con una media de Hb1Ac de  $5,4 \pm 0,38\%$ , creatinina media  $0,79 \pm 0,15$  mg/dl, media de TSH  $2 \pm 1$  ( $\mu$ U/ml), media de proteína C reactiva ultrasensible (PCRus) de  $1.5 \pm 1.6$  (mg/L) y un índice microalbuminuria/creatinina  $6,4 \pm 9,4$  mg/g.

Se estudiaron los cambios en los niveles del perfil lipídico antes de acudir a nuestra consulta y tras el inicio del tratamiento máximo hipolipemiante (Figura 4), consiguiendo de media un descenso en las cifras de LDL de  $248 \pm 94,3$  mg/dl a  $116 \pm 39,5$  mg/dl ( $p < 0,001$ ). De la misma manera se observó un descenso significativo ( $p < 0,001$ ) en los niveles de CT ( $349 \pm 87,2$  mg/dl a  $195 \pm 42,6$  mg/dl), Apo B ( $148 \pm 39,7$  mg/dl a  $106 \pm 28,6$  mg/dl), Lp a ( $77 \pm 102,5$  mg/dl a  $66 \pm 63$  mg/dl) y TG ( $122 \pm 72,2$  mg/dl a  $93 \pm 58$  mg/dl).



**Figura 5. Cambios en los niveles del perfil lipídico antes y después del tratamiento máximo hipolipemiante.**

CT: colesterol total; LDL: colesterol de baja densidad; HDL: densidad de alta densidad; Apo A: apolipoproteína A; Apo B: apolipoproteína B; TG: triglicéridos; Lp (a): lipoproteína a.



## 5.2 Angio-TC coronario

Se estudiaron a 100 pacientes con diagnóstico genético de HF heterocigota, todos ellos sin evidencia ni antecedentes de enfermedad cardiovascular (ECV) clínica y con prueba de detección de isquemia negativa.

Ante la historia natural de la HF que fenotípicamente cursa con ECV prematura, se realizó este estudio en práctica clínica real donde se propuso a los pacientes la realización de una Angio-TC coronaria para valorar y caracterizar la presencia de lesiones coronarias, y para reclasificar su riesgo cardiovascular (RCV) y objetivos lipídicos y consecuentemente intensificar decisiones respecto a su tratamiento para evitar futuros eventos cardíacos.

A todos los pacientes se les pretrató con bisoprolol 5 mg al día durante 5 días a fin trabajar con frecuencias cardíacas que permitieran una mejor adquisición de las imágenes y se les realizó una exploración del área cardíaca con realización de una serie previa sin contraste para la cuantificación de calcio coronario (Agatston Score/ Calcio Score), con la siguiente interpretación, 0: sin placas identificables; 1-100: placas ateroscleróticas al menos leves; 101-400: placas ateroscleróticas al menos moderadas; >400: enfermedad aterosclerótica extensa, con alta probabilidad de lesiones angiográficamente significativas.

En aquellos pacientes con Calcio Score inferior a 400 se procedía a la realización de un TC helicoidal con contraste en fase arterial (angio-TC), sincronizado con el electrocardiograma. En aquellos pacientes cuya cifra de calcio coronario era superior a 400, no se procedía al estudio angiográfico de coronarias, debido al alto grado de calcificación en los trayectos coronarios que sobreestima las lesiones. En estos casos, los pacientes procedían a una nueva valoración por el equipo médico y se les ofertaba la posibilidad de una prueba de detección de isquemia y un cateterismo cardíaco diagnóstico.

### ***Datos generales del Angio-TC coronario***

Los tres parámetros principales globales de la interpretación del Angio-TC coronario, incluyen el calcio score, suma de severidad de estenosis (**SSE**) y suma de composición de placa coronaria (**SCP**).

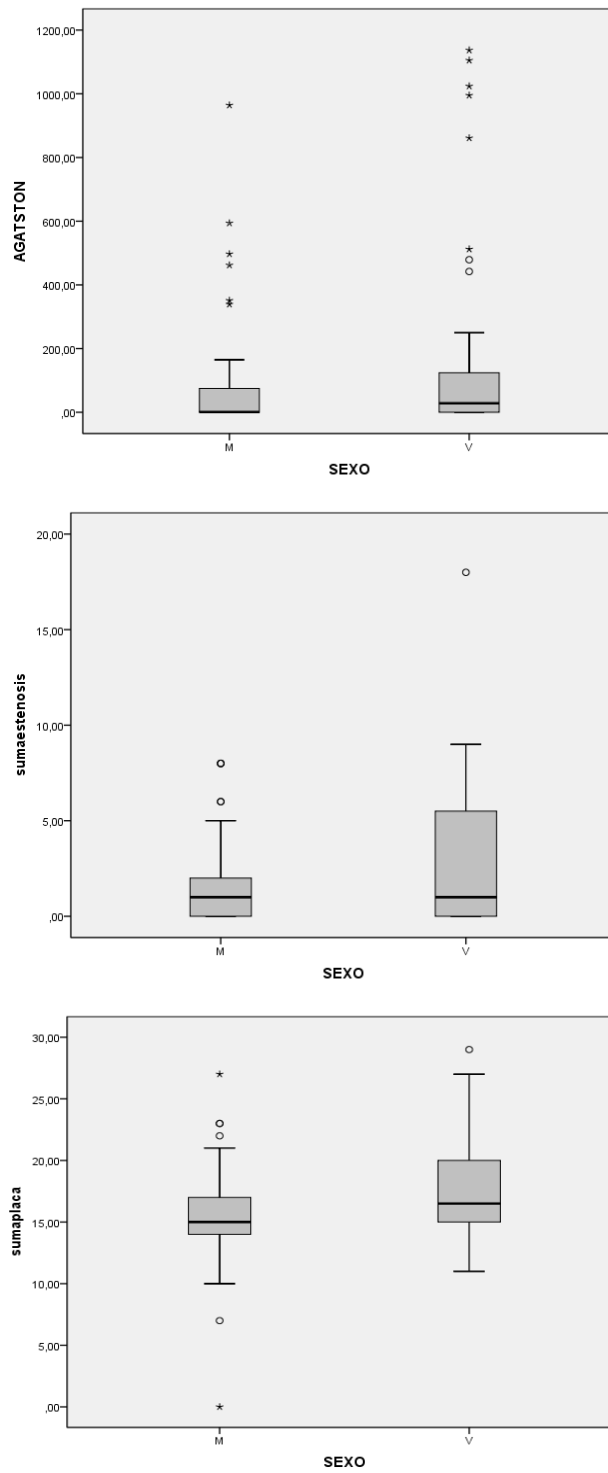
Se encontró calcio coronario en el 61% de nuestra cohorte, con presencia de compromiso de la luz coronaria en el 41% de los pacientes. Analizando estos resultados por sexo, se encontró calcio coronario en 28 mujeres (51,8%) y 33 varones (71,7%), la presencia de estenosis coronaria de cualquier grado se presentaba en 21 mujeres (38,8%) y 20 varones (43,4%). La media de Agatston Score de la cohorte fue de 126,11  $\pm$  260,4.

La SSE se evaluó visualmente por un Cardiólogo experto en interpretación de angio-TC coronario y se concretó un score de severidad definido de la siguiente manera: 0=sin estenosis, 1=estenosis leves (<50%), 2= estenosis moderadas (50-70%) y 3=estenosis severas (>70%); la SSE se definió como la suma de severidad de lesiones en todos los segmentos.

La composición de placa se clasificó mediante un nuevo score diseñado recientemente: 0=sin placa, 1=placa calcificada (tejido muy atenuante en >70% del volumen de la placa, que se distingue claramente de la luz coronaria), 2=placa mixta (tejido calcificado y no calcificado) y 3= placa no calcificada (lesiones con baja atenuación que se distinguen de la luz coronaria, grasa epicárdica y del miocardio); la SCP se calculó mediante la suma de los valores de composición de placa en todos los segmentos.

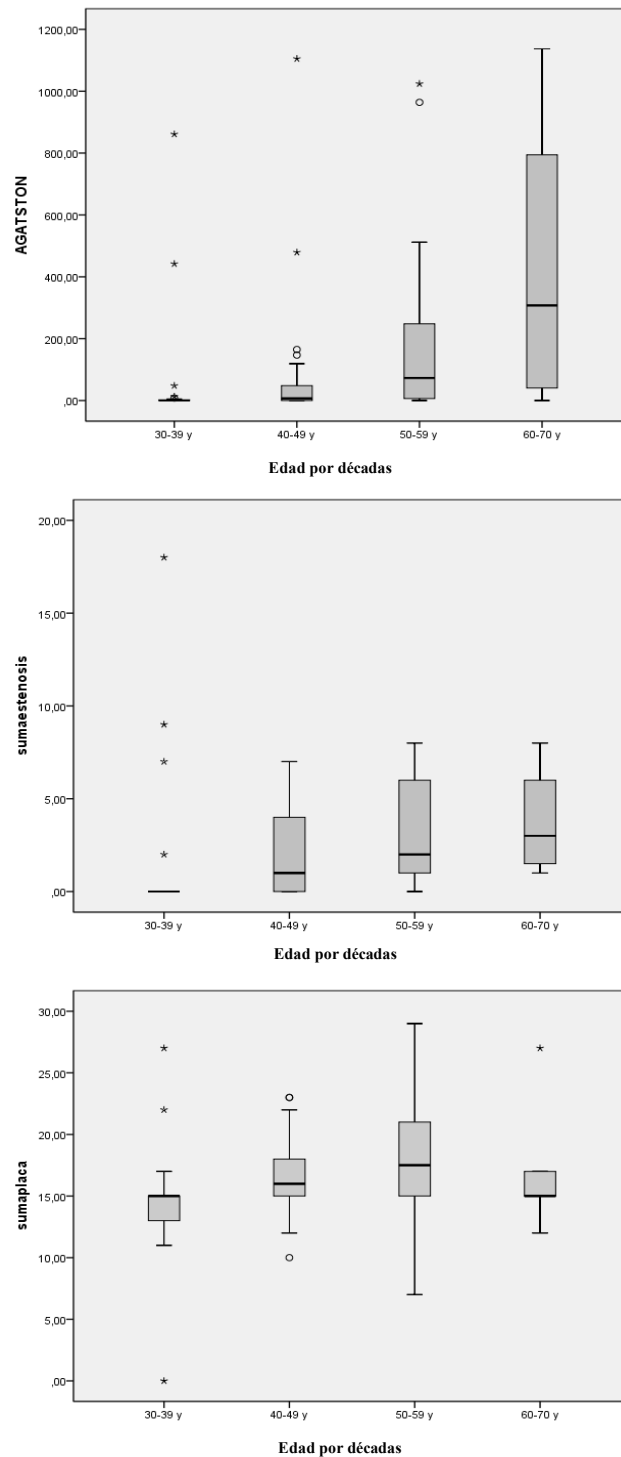
Se analizaron estos tres parámetros estratificados mediante sexo (Figura 5), edad (recodificada por décadas desde los 20 a los 70 años de edad, figura 6) y riesgo estimado mediante Ecuación de Riesgo Safeheart (SRE) a 5 y a 10 años (Figura 7). La media de SSE en el total de pacientes de 2,24  $\pm$  3,16 y la media de SCP fue de 16,3  $\pm$  4,22 respectivamente.

Se observó que conforme aumenta la edad, incluso estratificando por décadas, existía mayor depósito de calcio en las arterias coronarias, había más lesiones en varones respecto a mujeres y los pacientes con niveles más altos de calcio eran los que presentaban mayor riesgo cardiovascular. Al contrario, pacientes por debajo de 30 años de edad, sobre todo mujeres y con una SRE menor de 1 no suelen tener afectación coronaria, medida por estos tres parámetros.



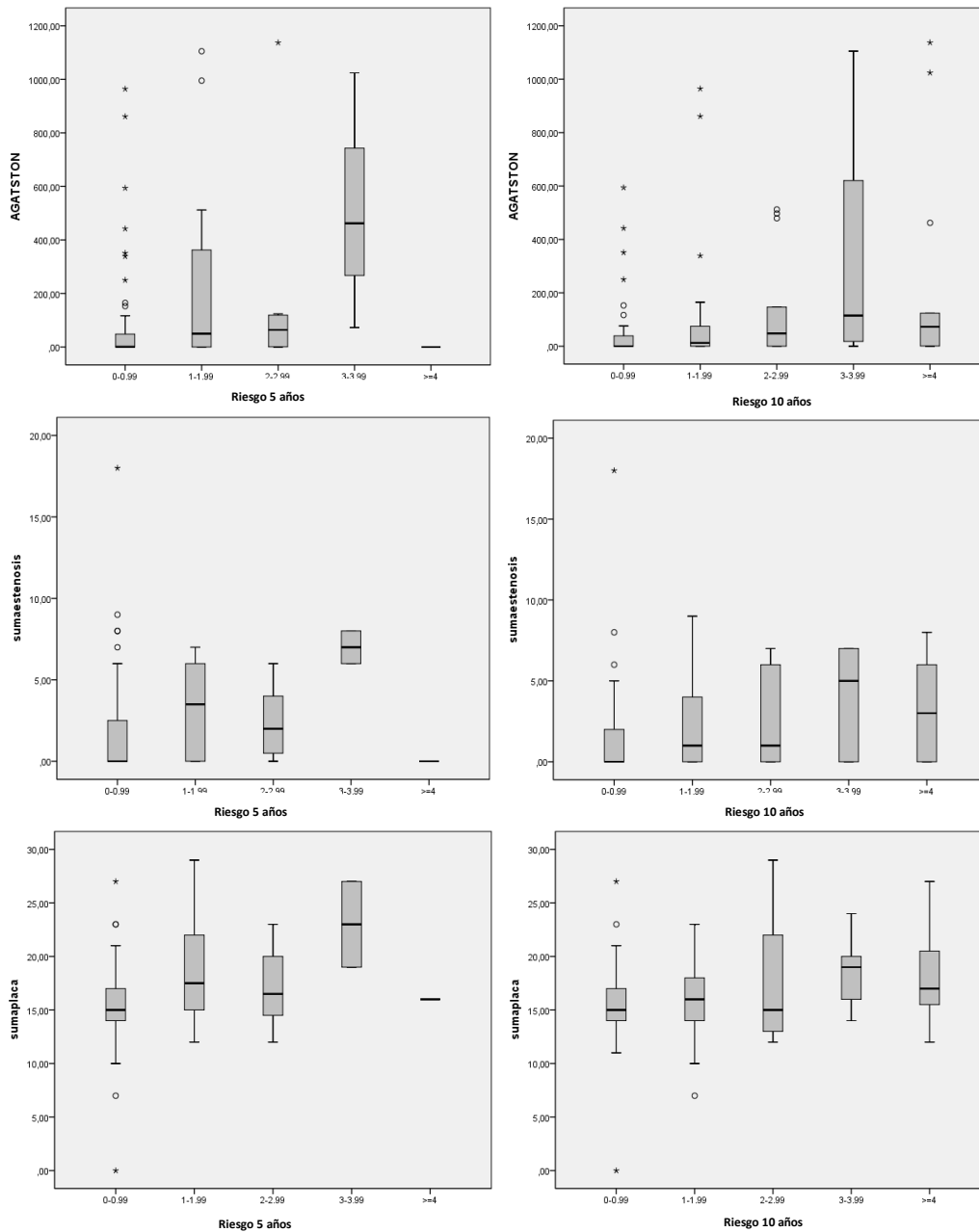
**Figura 6. Afectación del árbol coronario mediante Calcio Score (Agatston), Suma de Severidad de Estenosis (SSE) y Suma de Composición de Placa (SCP) estratificada por sexo.**

M: mujer; V: varón.



**Figura 7. Afectación del árbol coronario mediante Calcio Score (Agatston), Suma de Severidad de Estenosis (SSE) y Suma de Composición de Placa (SCP) estratificada por edad.**

La edad se muestra dividida por décadas desde los 30 a los 70 años.



**Figura 8. Afectación del árbol coronario mediante Calcio Score (Agatston), Suma de Severidad de Estenosis (SSE) y Suma de Composición de Placa (SCP) estratificada por la ecuación riesgo Safeheart (SRE) a 5 y a 10 años.**

Los valores de riesgo cardiovascular representados son basales, previos a la realización del Angio-TC coronario.

### **Calcio Score**

De acuerdo con el nivel de calcio arterial coronario presente en la prueba se dividieron a los pacientes en cuantiles (grupo 1=0, grupo 2=1-100, grupo 3=101-400 y grupo 4=>400).

Se analizaron las características generales de estos pacientes (Tabla 4), encontrando diferencias estadísticamente significativas respecto a la edad, SSE y SCP y riesgo cardiovascular (calculado mediante la SRE a cinco y diez años).

Los pacientes con niveles más altos de calcio score tenían más edad, observándose una correlación directa significativa ( $p < 0,001$ ) entre ambas variables con una  $r=0,3$  (grupo 1 = 41,5, 2= 47,6, 3 y 4=52 años,  $p < 0,001$ ), tenían un IMC mayor (grupo 1 = 25,9, 2= 26,1, 3=27,9 y 4=31,6 kg/m<sup>2</sup>,  $p 0,094$ ), y eran el doble de varones respecto a mujeres (grupo 4= 8 varones/4 mujeres).

Respecto a los años de tratamiento hipolipemiente, aquellos pacientes con niveles más altos de calcio habían sido sometidos a más tiempo de tratamiento (grupo 1=5,58, grupo 2=9,38, grupos 3 y 4=10 años,  $p 0,033$ ), esto posiblemente puede atribuirse a que son pacientes con niveles LDLc más altos y con diagnóstico e inicio de tratamiento más precoz.

Aquellos pacientes que tenían un calcio score más alto tenían un riesgo cardiovascular estimado antes de la realización del Angio-TC más elevado a 5 años (grupo 1=0,66, grupo 2=0,89, grupo 3=1,09 y grupo 4=1,54,  $p < 0,001$ ) y a 10 años (grupo 1=1,4, grupo 2=1,89, grupo 3=2,31, grupo 4=3,25,  $p < 0,001$ ). No existiendo correlaciones significativas entre estas variables.

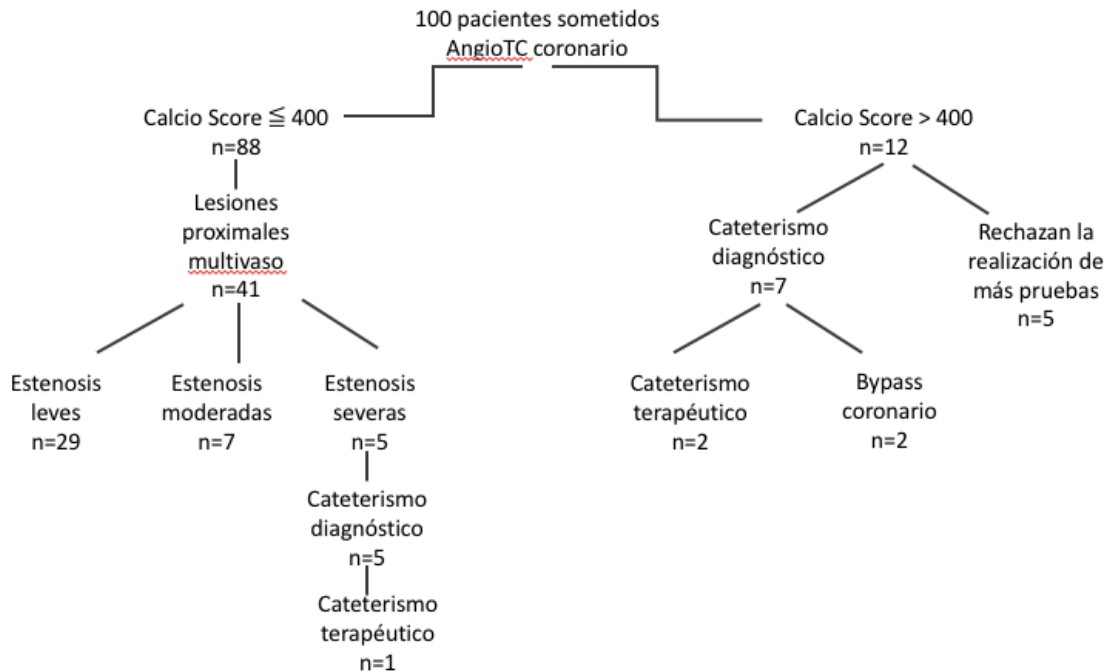
Tabla 4. Características de la cohorte según el nivel de Calcio Score (CS) en el TC coronario

Variable	Grupo 1 CS: 0 n=39 media±ds/n(%)	Grupo 2 CS: 1-100 n=37 media±ds/n(%)	Grupo 3 CS: 101-400 n=12 media±ds/n(%)	Grupo 4 CS: >400 n=12 media±ds/n(%)	Valor p
Edad (años)	41,5 ± 7,44	47,67 ± 7	52,5 ± 5,5	52 ± 9,3	< 0,001
Sexo (M/V)	26 (66,7) / 13 (33,3)	17 (45,9) / 20 (54,1)	7(58,3) / 5 (41,7)	4(33,3) /8 (66,7)	0,131
Tabaquismo activo	7 (17,9)	2 (5,4)	1 (8,3)	7 (58,3)	0,446
AHF ECVp	24 (64,9)	24 (64,9)	9 (75)	9 (75)	0,838
AHF ECVp coronaria	21 (56,8)	24 (64,9)	9 (75)	9 (75)	0,828
Tipo Mutación					0,504
- Alelo nulo	15 (38,5)	11 (29,7)	5 (41,7)	5 (41,6)	
- Defectuoso	21 (53,8)	22 (59,5)	7 (58,3)	7 (58,3)	
- Apo B	1 (2,6)	0	0	0	
- Indeterminada	2 (5,1)	4 (10,8)	0	0	
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	25,9 ± 4,7	26,12 ± 6,2	27,9 ± 5,2	31,6 ± 4,6	0,094
Cintura (cm)	86,6 ± 12,8	93,8 ± 10	87,8 ± 11	101 ± 8,6	0,093
CT basal (mg/dl)	332,3 ± 71,3	353,62 ± 98	384,3 ± 89,3	353,16 ± 26	0,431
LDLc basal (mg/dl)	236,9 ± 79,2	259,07 ± 110	253 ± 96,3	243,12 ± 96	0,958
Lp (a) (mg/dl)	67,2 ± 75	61,2 ± 50	76,7 ± 62	71 ± 60	0,783
Años tto hipolipem	5,58 ± 5,2	9,38 ± 7,4	10 ± 7,3	10,7 ± 7,3	0,033
Media calcio score	0	34,4 ± 27	188,8 ± 86	756 ± 280	< 0,001
Suma de placa	13,8 ± 2,95	17,6 ± 2,7	19,16 ± 5,37	21,6 ± 9,2	< 0,001
Suma de estenosis	0,11 ± 0,47	2,58 ± 2,29	4,9 ± 2,5	11,6 ± 5,5	< 0,001
Cate diagnóstico	0	3 (8,1)	2 (16,7)	7 (58,3)	0,060
Revascularizados					
- Cate tto	0	1 (2,7)	0	2 (16,7)	0,072
- Bypass	0	0	0	2 (16,7)	0,072
SRE 5 años	0,66 ± 0,82	0,89 ± 0,82	1,09 ± 0,80	1,54 ± 1,14	0,005
SRE 10 años	1,4 ± 1,73	1,89 ± 1,73	2,31 ± 1,70	3,25 ± 2,39	0,005

Ds: desviación estándar; M: mujer; V: varón; AHF: antecedentes heredofamiliares; ECVp: enfermedad cardiovascular precoz; IMC: índice de masa corporal; CT: colesterol total; LDLc: lipoproteína de baja densidad; Lp (a): lipoproteína a; tto: tratamiento/terapéutico; hipolipem: hipolipemiente; SRE: Ecuación de riesgo Safeheart; cate: cateterismo



Los pacientes que presentaban un calcio score superior a 400 eran por definición como pacientes de alto riesgo para presencia de lesiones angiográficamente significativas, por lo que con fines de análisis descriptivo dividimos a los pacientes en estos dos grupos (por encima y por debajo de 400, figura 8).

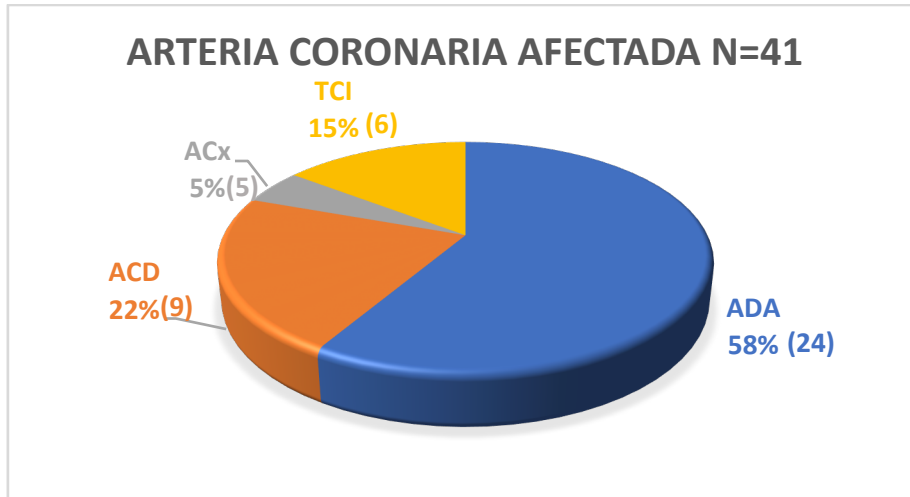


**Figura 9. Distribución por nivel de calcio score de los 100 pacientes sometidos a TC coronario.**

De los 100 pacientes, 12 tenían calcio score por encima de 400. A estos pacientes se les ofertó la posibilidad de realizar un cateterismo diagnóstico, 7 pacientes aceptaron, de estos, 4 presentaron lesiones significativas con implante de stent sobre la arteria responsable en 2 de ellos y bypass coronario (doble y triple respectivamente) en los 2 restantes. Cinco de los 12 pacientes rechazaron la realización de cualquier tipo de prueba invasiva.

De los 88 pacientes con calcio score por debajo de 400, 41 pacientes presentaban estenosis a nivel proximal y multivaso (Figura 9), siendo la arteria afectada más común la arteria descendente anterior (ADA) en 24 pacientes (58%), seguida de la arteria coronaria derecha (ACD) en 9 (22%), tronco común izquierdo (TCI) en 6 (15%) y arteria

circunfleja (ACx) en 2 (5%). 36 pacientes tenían estenosis no significativas (29 leves y 7 moderadas) y 5 estenosis severas. Estos cinco pacientes fueron sometidos a cateterismo diagnóstico y solamente en uno de ellos se evidenciaron lesiones subsidiarias de tratamiento.



**Figura 10. Estenosis de la arteria coronaria afectada mediante Angio-TC coronario.**

ADA: arteria descendente anterior; ACD: arteria coronaria derecha; ACx: arteria coronaria circunfleja; TCI: tronco común.

Tras la obtención de estos resultados, agrupamos a los pacientes de más alto riesgo cardiovascular, considerando dentro de este grupo a todos los que tuvieran un calcio score por encima de 400 y a aquellos con un calcio score por debajo de 400 pero con presencia de estenosis severas evidenciadas mediante Angio-TC coronaria, denominando a este grupo: **lesiones significativas**.

17 de los 100 pacientes cumplían estas características. Este grupo de pacientes representaba a aquellos sobre los que se debe de actuar a nivel clínico con mayor intensidad, valorando según las características individuales, someterlos a cateterismo cardiaco directamente o solicitar prueba de detección de isquemia que confirme la evidencia del TC y posteriormente solicitar cateterismo. En nuestro caso todos los pacientes tenían prueba de detección de isquemia negativa realizada con anterioridad a esta toma de decisiones. Así mismo se analizaron las características de los pacientes

sin depósitos de calcio en el árbol coronario, con un calcio score de cero, denominando a este grupo ***sin lesiones*** (39 de 100 pacientes). Se buscaron diferencias entre ambos grupos (Tabla 5).

Aquellos pacientes con *lesiones significativas* tenían mayor índice de masa corporal (29,35 vs 25,9 kg/m<sup>2</sup>), perímetro de cintura (98,2 vs 86,6 cm), más fumadores (64 vs 38%), niveles basales de colesterol total (355 vs 332 mg/dl), LDL (247 vs 236 mg/dl) y Lp (a) (72 vs 67 mg/dl), aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Así mismo, la media de edad era mayor (51,2 vs 41,5 años,  $p < 0,001$ ), eran menos mujeres (4 vs 26,  $p 0,003$ ), habían sido sometidos a más años de tratamiento hipolipemiante (11,5 vs 5,5 años,  $p 0,006$ ), tenían mayor grado de SSE (8,12 vs 0,11,  $p < 0,001$ ) y de SPC (22,5 vs 13,8,  $p < 0,001$ ) y el riesgo mediante la SRE a cinco (1,41 vs 0,66%,  $p < 0,001$ ) y a diez (2,98 vs 1,4%,  $p < 0,001$ ) años era superior en este grupo.

No se observaron diferencias en el tipo de mutación, en ambos grupos la mutación más prevalente fue RLDL tipo defectuosa, seguida de RLDL tipo alelo nulo.

**Tabla 5. Comparación entre pacientes con y sin lesiones significativas en el TC coronario.**

Variable	<i>Sin lesiones (calcio score 0) n=39</i> media $\pm$ ds (%)	<i>Lesiones significativas n=17</i> media $\pm$ ds (%)	Valor p
<b>Características de la Angio-TC</b>			
Suma de placa	13,8 $\pm$ 2,95	22,5 $\pm$ 5,7	<b>&lt; 0,001</b>
Suma de estenosis	0,11 $\pm$ 0,47	8,12 $\pm$ 4,22	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Características poblacionales</b>			
Edad (años)	41,5 $\pm$ 7,44	51,29 $\pm$ 8,70	<b>&lt; 0,001</b>
Sexo (M/V)	26 (66) / 13 (33)	4 (23,5) / 13 (76,5)	<b>0,003</b>
Tabaquismo			0,08
- Fumador	6 (38,5)	11 (64,7)	
- No fuma	24 (61,5)	6 (35,3)	
AHF ECVp coronaria	21 (53)	11 (64,7)	0,09
Tipo Mutación			0,102
- Alelo nulo	15 (38,5)	6 (35,3)	
- Defectuoso	21 (53,8)	11 (64,7)	
- Apo B	1 (2,6)	0	
- Indeterminada	2 (5,1)	0	
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	25,9 $\pm$ 4,7	29,35 $\pm$ 5,15	0,102
Cintura (cm)	86,6 $\pm$ 12,8	98,2 $\pm$ 8,9	0,075
CT basal (mg/dl)	332,3 $\pm$ 71,3	355 $\pm$ 84	0,309
LDLc basal (mg/dl)	236,9 $\pm$ 79,2	247 $\pm$ 94	0,717
Lp (a) (mg/dl)	67,2 $\pm$ 75	72,5 $\pm$ 30	0,525
Años tto hipolipem	5,58 $\pm$ 5,2	11,5 $\pm$ 7,8	<b>0,006</b>
SRE 5 años	0,66 $\pm$ 0,82	1,41 $\pm$ 1	<b>&lt; 0,001</b>
SRE 10 años	1,4 $\pm$ 1,73	2,98 $\pm$ 2,09	<b>&lt; 0,001</b>

Ds: desviación estándar; M: mujer; V: varón; AHF: antecedentes heredofamiliares; ECVp: enfermedad cardiovascular precoz; IMC: índice de masa corporal; CT: colesterol total; LDLc: lipoproteína de baja densidad; Lp (a): lipoproteína a; tto: tratamiento; hipolipem: hipolipemiente; SRE: Ecuación de riesgo Safeheart.

### ***Lesiones significativas***

#### Pacientes revascularizados

La realización de la Angio-TC coronaria nos permitió diagnosticar a pacientes con lesiones coronarias subsidiarias de tratamiento invasivo, endovascular o quirúrgico. De los 12 pacientes sometidos a cateterismo diagnóstico, 5 de ellos precisaron de intervencionismo, 3 de ellos fueron sometidos a implante de stent(s) sobre la(s)

arteria(s) responsable(s) y los dos restantes a intervención quirúrgica mediante bypass aorto-coronario. Estas decisiones fueron consensuadas con el Servicio de Cardiología (Unidad de Hemodinámica) y de Cirugía Cardíaca de nuestro centro en base a criterios exclusivamente morfológicos (estenosis críticas de vasos principales) y clínicos.

Estos pacientes (Tabla 6) tenían una media de edad de  $49,2 \pm 11$  años de edad, siendo 3 varones y 2 mujeres, de ellos 3 eran fumadores y tenían un IMC  $31,1 \pm 5,2$  kg/m<sup>2</sup>. Todos presentaban antecedentes familiares de ECV precoz cardíaca y la mutación genética fue RLDL tipo alelo nulo en 4 y defectuoso en 1 de ellos.

Respecto al perfil lipídico, partían de un colesterol total basal de  $400 \pm 77,6$  mg/dl, con un LDL basal de  $326 \pm 44,6$  mg/dl y una Lp (a) de  $77,2 \pm 26$  mg/dl, se encontraban desde hace  $11,8 \pm 6,6$  años bajo tratamiento hipolipemiante.

Todos los pacientes se habían sometido a la realización de una prueba de detección de isquemia siendo el resultado negativo en todos los casos. Se realizó la primera fase del TC coronario a los 5 pacientes, presentando una media de calcio score de  $589,2 \pm 396,3$ . Dado que 4 de los 5 pacientes habían tenido un score por encima de 400, solo se realizó el Angio-TC en 1 de ellos. La media de SSE fue de  $12,5 \pm 7,7$  con una SCP de  $24,5 \pm 3,5$ .

Se procedió a la realización de cateterismo diagnóstico, con implante de stent sobre la ACD proximal en dos de los pacientes, un stent sobre la ACx proximal en otro y dada la existencia de enfermedad proximal significativa multivaso en 2 de ellos, se procedió a doble y triple bypass respectivamente. La media de riesgo mediante la Ecuación Safeheart (previo a la realización del angio-TC) a 5 y a 10 años en estos pacientes fue de  $1,05\% \pm 0,51$  y  $2,23\% \pm 1,09$  respectivamente.

**Tabla 6. Características generales de los pacientes sometidos a revascularización coronaria.**

Variable	N= 5 media $\pm$ ds/n (%)
Edad (años)	49,2 $\pm$ 11
Sexo	
- Mujeres	2 (40%)
- Varones	3 (60%)
Tabaquismo activo	3 (60%)
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	31,18 $\pm$ 5,2
AHF ECV precoz coronaria	5 (100)
Mutación:	
- RLRL alelo nulo	4 (80)
- RLDL alelo defectuoso	1 (20)
Lípidos:	
- CT basal (mg/dl)	400 $\pm$ 77,6
- LDL basal (mg/dl)	326 $\pm$ 44,6
- Lp (a) (mg/dl)	77,2 $\pm$ 26,4
Años con tratamiento hipolipemiente	11,8 $\pm$ 6,6
Prueba de detección isquemia negativa	5 (100)
TC coronario:	
- Calcio Score	589,2 $\pm$ 396,3
- > 400	4 (80)
- Suma de estenosis	12,5 $\pm$ 7,7
- Suma de placa	24,5 $\pm$ 3,5
Revascularización:	
- Cateterismo terapéutico	3 (60)
ACD	2 (66,6)
ACx	1 (33,3)
- Bypass coronario	2 (40)
Ecuación Safeheart	
- 5 años	1,05 $\pm$ 0,51
- 10 años	2,23 $\pm$ 1,09

Ds: desviación estándar; AHF: antecedentes heredofamiliares; ECVp: enfermedad cardiovascular precoz; IMC: índice de masa corporal; CT: colesterol total; LDLc: lipoproteína de baja densidad; Lp (a): lipoproteína a.

**Características individuales de los pacientes revascularizados.**

Px	Edad	Sexo	Tabaco	IMC	LDLb	Lp(a)	Mutación	Calcio Score	Intervención
1	55	M	Si	34	402	64	Nulo	497	Bypass
2	63	V	No	28	300	66	Nulo	995	Stent ACD
3	52	M	Si	36	318	70	Nulo	964	Stent ACD
4	39	V	Si	25	381	74	Nulo	48	Stent ACx
5	37	V	No	31	204	12	Defec	442	Bypass

Px: paciente; IMC: índice de masa corporal; LDLb: colesterol de baja densidad basal; Lp (a): lipoproteína a; Nulo: RLDL alelo nulo; Defec: RLDL alelo defectuoso; ACD: arteria coronaria derecha; ACx: arteria coronaria circunfleja.

### Pacientes no sometidos a revascularización

Dentro del grupo de pacientes “lesiones significativas”, constituido por 12 pacientes con calcio score por encima de 400 y 5 pacientes con calcio score por debajo de 400 pero con estenosis severas, existían 7 pacientes que fueron sometidos a cateterismo diagnóstico que no presentaron lesiones hemodinámicamente significativas subsidiarias de tratamiento invasivo (Tabla 7).

En el caso de estos siete pacientes se observó que el TC coronario, con el software de interpretación de nuestro hospital, sobreestimó las lesiones respecto a la angiografía, el grado de estenosis evidenciadas mediante la angio-TC coronaria fue menor al realizar el cateterismo diagnóstico, en algunas ocasiones lo que se interpretó como estenosis de la luz coronaria, correspondía a un vaso fino o un trayecto intramiocárdico del mismo.

Tres de estos siete pacientes no realizaron la fase con contraste del angio-TC al presentar un calcio score muy superior a 400. A continuación, se exponen los resultados individuales de estos pacientes.

**Tabla 7. Características coronarias de pacientes con lesiones significativas no candidatos a revascularización**

Paciente	Calcio Score	Angio-TC (estenosis)	Cateterismo Diagnóstico
A	1000	No procede	ADA: estenosis 45% medio-distal
B	36	ACD 84% ADA 22%	ACD: estenosis 30% proximal
C	246	ACx 55-65% OM >70%	ACx: vaso fino sin lesiones OM: estenosis 25-30% segmento medio ADA: estenosis 20% medio-distal
D	39	TCI 45%	Placa en TCI no significativa
E	1024	No procede	2nda diagonal: estenosis 70-80% proximal ACD: oclusión crónica 100% media (Prueba esfuerzo negativa y se consensua manejo conservador)
F	140	TCI 73%	TCI: irregularidades parietales y calibre adelgazado sin lesiones significativas
G	861	No procede	Vasos izquierdos finos ADA: trayecto medio intramiocárdico ACD dominante con bucle sobre ramo posterolateral

ADA: arteria descendente anterior; ACD: arteria coronaria derecha; TCI: tronco común; OM: obtusa marginal; ACx: arteria coronaria circunfleja

En resumen, tras analizar los resultados obtenidos de los pacientes con enfermedad coronaria significativa mediante angio-TC coronaria y *revacularizados* se encontraron ciertas características que se han mostrado más prevalentes en este grupo frente a pacientes sin placas coronarias. En este grupo se concentraban mas varones, fumadores, alelos nulos, cifras mas elevadas de LDL y de Lp (a), siendo estas características los mejores predictores de arteriosclerosis coronaria.



### 5.3 Ecuación de Riesgo Safeheart

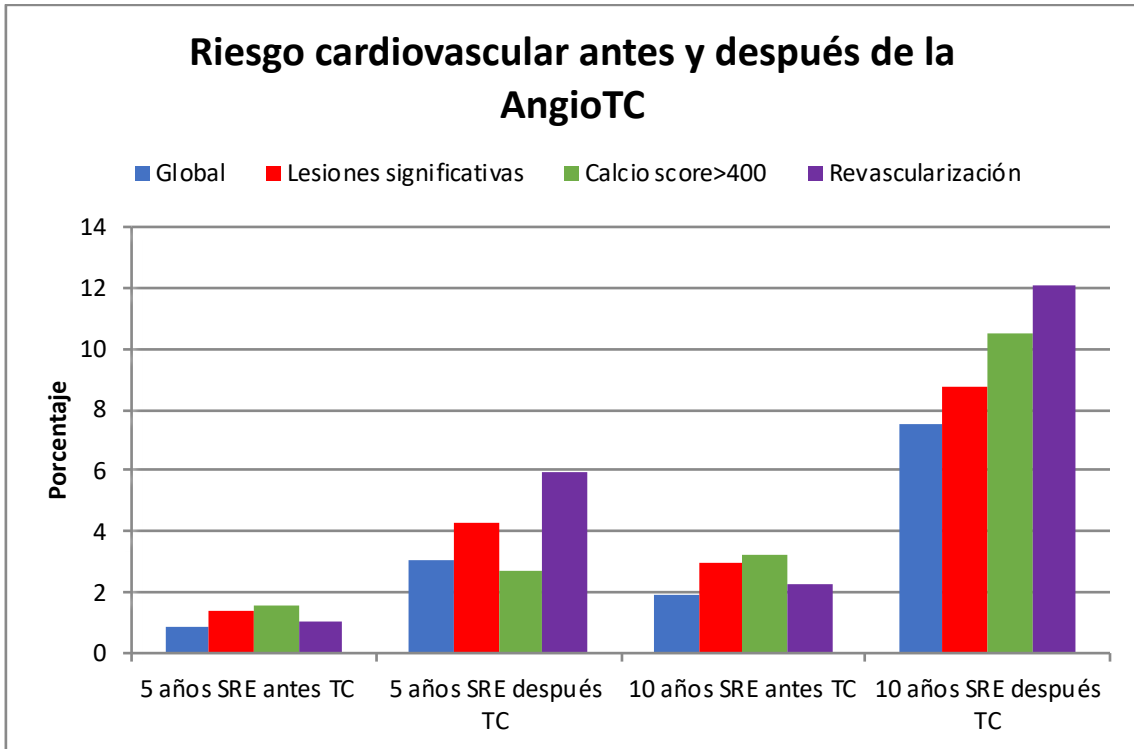
Se aplicó la ecuación de riesgo Safeheart a los 100 pacientes de nuestra cohorte, calculando el riesgo cardiovascular a 5 años y a 10 años tanto antes como después de someterse al Angio-TC coronario (Tabla 8), con una media de incremento del riesgo a 5 años (0,89% a 3,07%) y a 10 años (3,07% a 7,55%) al conocerse la presencia de lesiones.

Al observar estos resultados de manera global en nuestra cohorte, se aplicó la misma ecuación para los pacientes de mayor riesgo. En todos los grupos incrementaba el riesgo tanto a 5 años (lesiones significativas: 1,41 a 4,25%, calcio score > 400: 1,54 a 2,74% y revascularizados: 1,05 a 5,93%) como a 10 años (lesiones significativas: 2,98 a 8,77%, calcio score > 400: 3,25 a 10,54% y revascularizados: 2,23 a 12,09%). (Figura 10)

**Tabla 8. Riesgo cardiovascular antes y después de TC coronario**

	SRE antes TC coronario (%)		SRE después TC coronario (%)		Valor p	
	5 años	10 años	5 años	10 años	5 años	10 años
<b>Global n=100</b>	0,89 ± 0,91	1,90 ± 1,91	3,07 ± 2,40	7,55 ± 5,47	<0,001	<0,004
<b>Lesiones significativas n=17</b>	1,41 ± 1	2,98 ± 2,09	4,25 ± 3,36	8,77 ± 6,7	<0,001	<0,034
<b>Calcio Score &gt; 400 n= 12</b>	1,54 ± 1,14	3,25 ± 2,39	2,74 ± 2,31	10,54 ± 4,66	<0,004	<0,046
<b>Revascularizados n=5</b>	1,05 ± 0,51	2,23 ± 1,09	5,93 ± 4,53	12,09 ± 8,94	<0,047	<0,045

Se representa el riesgo cardiovascular, mediante la ecuación riesgo Safeheart (SRE) a 5 y a 10 años, tanto antes como después del Angio-TC coronario.



**Figura 11. Representación gráfica del riesgo cardiovascular antes y después del Angio-TC.**

La figura muestra el RCV a 5 y a 10 años. SRE: Ecuación de riesgo Safeheart.

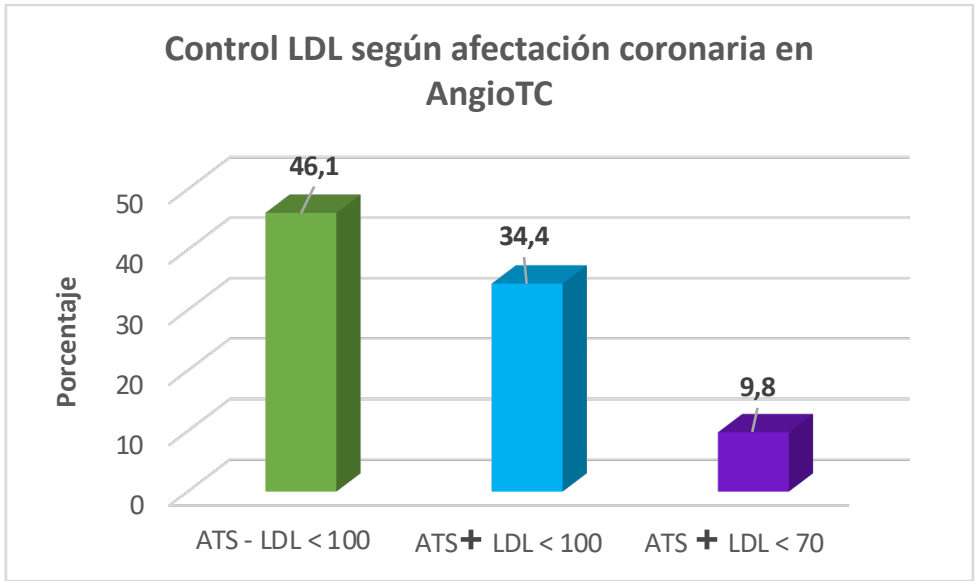
#### **5.4 Control de objetivos LDL tras la realización del TC coronario**

Previamente, se ha mencionado que los pacientes de nuestra cohorte alcanzaron objetivos de LDL por debajo de 100 mg/dl durante el seguimiento en nuestras consultas en un 40%, recordando que los pacientes reclutados para este estudio eran todos HFHe asintomáticos y tenían un objetivo de colesterol LDL <100 mg/dl.

Al terminar el estudio, se recalculó el porcentaje de pacientes que en realidad se encontraban con adecuado control de LDLc una vez conocidos los resultados del Angio-TC (Figura 11).

De los 100 pacientes sometidos al Angio-TC, 39 pacientes no presentaron arteriosclerosis coronaria en ningún segmento y 61 pacientes mostraron algún grado de arteriosclerosis coronaria (deposito de calcio) siendo por tanto su objetivo según las guías permanecer con colesterol LDL <70 mg/dl.

Para fines de control de objetivos en esta población de tan alto riesgo, consideramos a estos 61 pacientes candidatos a control más estricto de los niveles de LDLc y encontramos que el 9,8% alcanzaban objetivos de LDLc por debajo de 70 mg/dl y el 34,4% lograban objetivos LDLc por debajo de 100 mg/dl. De los 39 pacientes sin depósitos de calcio, el 46,1% alcanzaba objetivos de LDLc por debajo de 100 mg/dl.



**Figura 12. Control de objetivos LDLc según presencia de arteriosclerosis coronaria mediante Angio-TC.**

39 pacientes no presentaban arteriosclerosis. 61 pacientes con algún grado de arteriosclerosis. ATS: arteriosclerosis. LDL (mg/dl): lipoproteína de baja densidad.

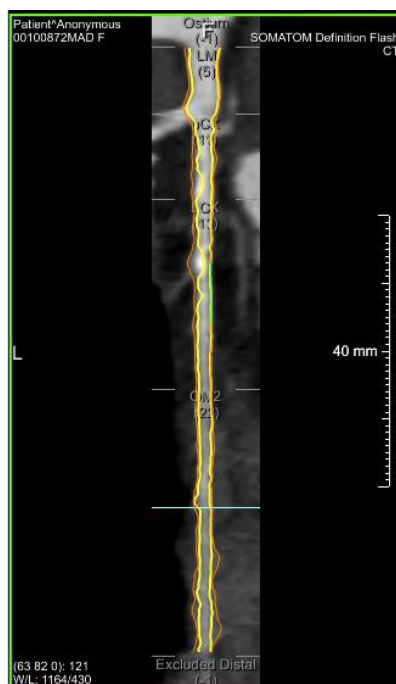
## 5.5 Histología Virtual

La histología virtual coronaria mediante angio-TC es una técnica actualmente en auge con pocas publicaciones realizadas hasta el momento. Por lo que se decidió realizar un pequeño estudio piloto en un grupo de pacientes de nuestra cohorte, en los que las imágenes permitían utilizar el software de interpretación, permitiéndonos obtener datos hacia la dirección futura en los estudios de imagen y de regresión de placa sin coronariografía intervencionista.

Se realizaron medidas específicas y detalladas de la placa coronaria mediante el uso de un software semiautomático de análisis de placa (QAngio-TC Research Edition versión 2.1.9.1, Medis Medical Imaging Systems, Leiden, Países Bajos).

Se seleccionaron un total de 35 pacientes cuyas imágenes del TC fueron de la suficiente calidad para permitir el uso de este software. Dentro de las medidas, la carga de placa merece una especial mención, ya que se ha demostrado una relación directa entre la carga de arteriosclerosis coronaria y el desarrollo de eventos coronarios.

El porcentaje de carga de ateroma fue calculado delimitando tanto el borde luminal como la membrana elástica externa del vaso coronario, la ocupación entre ambas líneas era la carga de placa (figura 13).



**Figura 13. Representación del Porcentaje placa de ateroma.**

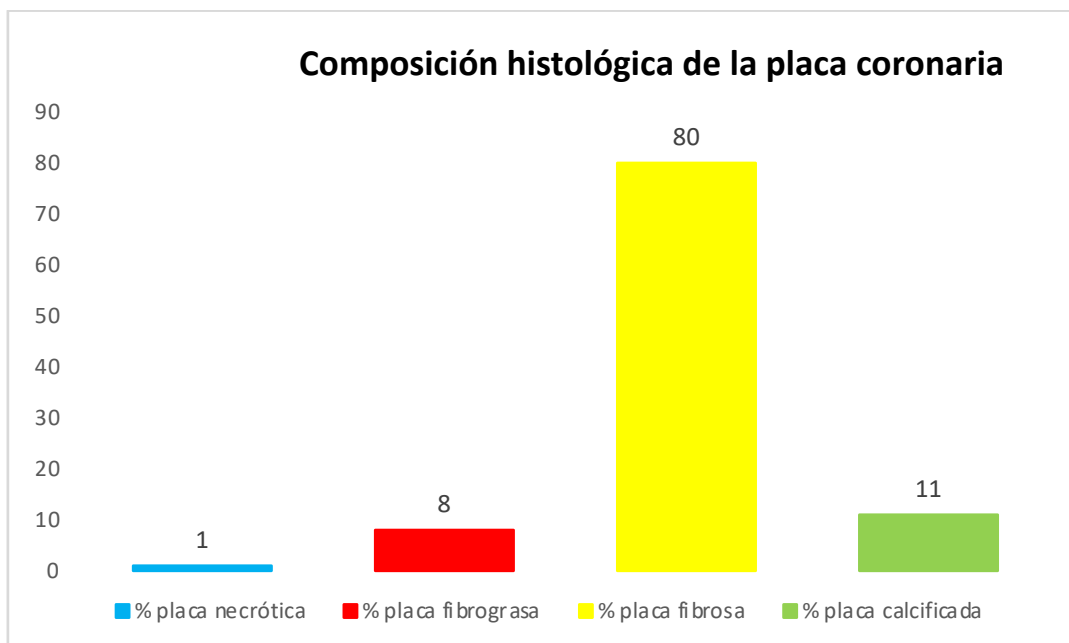
Las líneas de colores delimitan la luz (amarilla) y la membrana elástica externa (naranja) del vaso coronario. El área de placa se define como la ocupación entre ambas líneas. (Imagen cortesía de la Fundación de Hipercolesterolemia Familiar)

Se determinaron las medidas para cada segmento respecto al volumen de placa ( $\text{mm}^3$ ), carga de placa (%) y composición de los fenotipos de placa de arteriosclerosis predefinida mediante unidades Hounsfield: -30 a 30: necrótica, 30-130: fibrograsa, 131-350: fibrosa y >350 calcificada. Adicionalmente obtuvieron medidas de longitud, porcentaje de diámetro de estenosis (correspondiente a la suma de estenosis en todos los segmentos medibles del árbol coronario) y porcentaje de área de estenosis de las arterias coronarias (Tabla 9).

De los 35 pacientes analizados, la media de volumen de placa fue de  $843,23 \pm 484 \text{ mm}^3$ , con una carga de placa coronaria del  $34,5\% \pm 0,08$ , la media de diámetro máximo de estenosis coronaria de todos los segmentos analizados en el árbol coronario fue de  $54\% \pm 0,42$  y de área máxima de estenosis en todos los segmentos explorados de  $79\% \pm 37,7$ . Respecto a la composición de la placa (figura 13), el 80% de los segmentos con placas eran de tipo fibroso, un 11% de placa calcificada, 8% de placa fibrograsa y 1% de placa necrótica.

**Tabla 9. Características de histología virtual coronaria de todos los segmentos analizables del árbol coronario.**

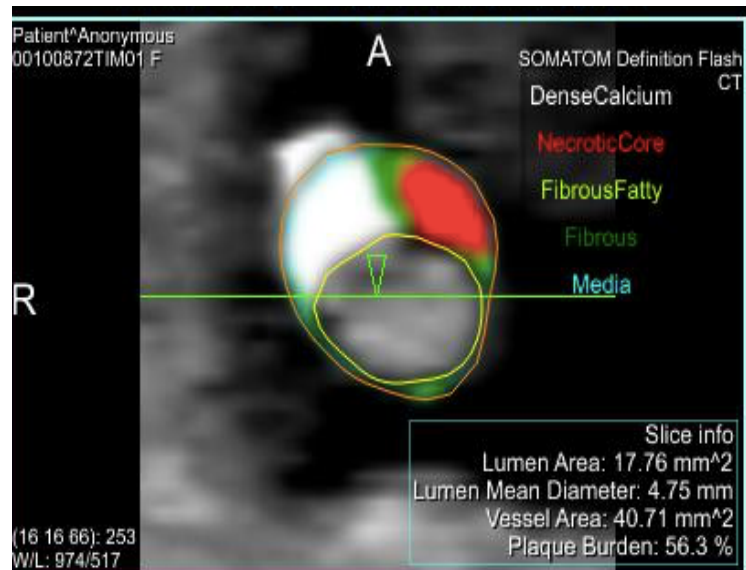
<b>Características de arteriosclerosis</b>	<b>Media/% ± ds</b>
Longitud de coronarias (mm <sup>3</sup> )	219,29 ± 134,89
Carga de placa (%)	34,5 ± 0,085
Volumen de placa (mm <sup>3</sup> )	843,23 ± 484,88
Estenosis max por área (%)	79 ± 37,7
Estenosis max por diámetro (%)	54 ± 42,5
Composición de la placa (%):	
- <b>necrótica</b>	1 ± 3,9
- <b>fibrograsa</b>	8 ± 9,5
- <b>fibrosa</b>	11 ± 11,8
- <b>calcificada</b>	80 ± 12,2



**Figura 14. Composición histológica del árbol coronario en 35 pacientes con HFHe.**

Se observa el porcentaje de los diferentes fenotipos de placas de arteriosclerosis en una muestra del total de nuestros pacientes.

Se obtuvieron imágenes representando los diferentes fenotipos de placa dentro de un corte coronal que nos permite un acceso directo a la interpretación de cada paciente (Figura 14).



**Figura 15. Visualización de histología virtual mediante Angio-TC en un paciente con HFHe de nuestra muestra.**

Este paciente presenta una carga de placa del 56,3% con fenotipo de placa calcificada y necrótica principalmente. (Imagen cortesía de la Fundación de Hipercolesterolemia Familiar)



## 6. DISCUSIÓN

### 6.1 Generalidades

La hipercolesterolemia familiar (HF) no tratada se asocia de manera directa y constante a enfermedad coronaria prematura, siendo el riesgo de muerte varias veces mayor entre pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota (HFHe) respecto a la población general. La supervivencia media dentro de la historia natural de la enfermedad de aquellos individuos con hipercolesterolemia familiar homocigota (HFHo) suele ser inferior a los 30 años de edad, mientras que en HFHe es de alrededor de 54 años en varones y 65 años en mujeres.

En 1989, se realizó el primer estudio describiendo el desarrollo de enfermedad coronaria documentada mediante angiografía coronaria, concluyendo que la estenosis coronaria detectada con esta técnica ocurría después de los 17 y 25 años de edad, en hombres y mujeres heterocigotas, respectivamente. <sup>(84)</sup>

La detección de la arterioesclerosis subclínica se ha propuesto como herramienta para mejorar la estratificación del riesgo cardiovascular, en particular en pacientes con HF.<sup>(97)</sup> Actualmente, la Angio-TC coronaria ha mostrado ser una técnica de imagen segura y no invasiva para el diagnóstico de arteriosclerosis en pacientes de alto riesgo tanto sintomáticos como asintomáticos.

Esta técnica mejora la evaluación de la arteriosclerosis subclínica coronaria, permitiendo la detección de placas de arterioesclerosis calcificadas y no calcificadas, siendo considerada actualmente como el gold estándar para la detección de placas coronarias.<sup>(97,98,102)</sup> Existen numerosos estudios, desde la introducción de la TC coronaria en 2005, que comparan la eficacia diagnóstica de esta técnica respecto a la angiografía coronaria.<sup>(91)</sup>

Por mencionar algunos, en 2010, se publicó un estudio comparativo para valorar la arteriosclerosis subclínica mediante angio-TC coronario y su asociación con parámetros

clínicos y analíticos entre pacientes asintomáticos con HF y controles sanos, demostrado un incremento en la presencia de arteriosclerosis en aquellos pacientes afectados, existiendo una relación con la edad y niveles de colesterol.<sup>(97)</sup> El grupo holandés de Neefjes *et al*, realizó en 2011 un estudio para determinar la carga de placa coronaria mediante angio-TC en 101 pacientes con HF asintomáticos comparándolos con pacientes de bajo riesgo de enfermedad coronaria, demostrando que esta afectación de placa coronaria es mayor en pacientes HF asintomáticos de edad media independientemente del tratamiento intensivo con estatinas.<sup>(98)</sup>

Se ha descrito que la angio-TC coronaria permite identificar la ausencia, presencia y extensión de enfermedad coronaria y puede ser utilizada como herramienta para diferenciar a aquellos pacientes asintomáticos con enfermedad coronaria avanzada de aquellos que no están afectados, y de esta manera realizar medidas terapéuticas o preventivas precozmente. Ante la reciente evidencia que demuestra el efecto pronóstico de la detección de enfermedad coronaria utilizando la angio-TC, incluso cuando las lesiones no son obstructivas, se puede postular con firmeza este método como adecuado para el cribado de ECV en ciertas poblaciones.<sup>(99)</sup>

Debido a que los estudios mencionados anteriormente estaban realizados sobre muestras pequeñas y nunca en población con HF española, la cohorte SAFEHEART desarrolló un proyecto multicéntrico, aprobado y financiado por el Fondo de Investigación Sanitaria (FIS), con la participación de seis hospitales a nivel nacional, un total de 440 pacientes, con importantes resultados y con el posterior desarrollo de una publicación en una revista de alto impacto.<sup>(96)</sup> Esta tesis doctoral analiza los pacientes aportados por nuestra consulta de Lípidos del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla. para este proyecto desde Andalucía. Hasta el momento actual, según nuestro conocimiento, esta es la primera vez que se reporta una base de datos con imagen de Angio-TC coronaria de 100 pacientes en Andalucía con HFHe diagnosticados genéticamente y sin enfermedad cardiovascular sintomática.

El objetivo general de este trabajo fue cuantificar y caracterizar la presencia de arteriosclerosis subclínica coronaria en pacientes con hipercolesterolemia familiar

heterozigota diagnosticados molecularmente. Para cumplir con este objetivo el primer paso fue determinar las características generales de la cohorte.

## 6.2 Características basales

Las características generales de esta cohorte de pacientes HF asintomáticos respecto a edad, FRCV clásicos, antecedentes familiares de ECV precoz, xantomas y tipo de mutación más prevalente coinciden con lo descrito en la mayoría de los estudios publicados entre 2010 y 2017<sup>(90,97-99,102)</sup>, destacando que en nuestra cohorte han sido diagnosticados genéticamente el 100% de los pacientes incluidos y que existe una distribución bastante homogénea entre ambos sexos, 54% mujeres y 46% varones con una media de edad de 46 años.

Al tratarse de un estudio exploratorio, se incluyeron pacientes mayores de 30 y menores de 70 años, por lo que el rango de edad es muy amplio, encontrándose muy representados tramos de edad temprana (por debajo de 40 años) así como una proporción de mujeres muy apreciable.

Es importante destacar que una vez iniciado el seguimiento en las consultas de nuestra Unidad, el número de pacientes que alcanzaron los objetivos de LDL por debajo de 100 mg/dl (40%) es muy superior a los descrito en estudios previos a nivel internacional, España (Safeheart) 32%<sup>(79)</sup>, Holanda 21%<sup>(78)</sup>, Noruega 12,2%<sup>(80)</sup> y Francia un 10,4%<sup>(81)</sup>.

Este hecho posiblemente se deba a que el 88% de nuestra muestra se encontraba en tratamiento con estatinas de alta potencia (en nuestro caso consideradas atorvastatina 80 mg y rosuvastatina 20/40 mg) y que el 81% de nuestros pacientes asociaban ezetimiba y el 25% resinas secuestradoras de ácidos biliares (en triple terapia) para conseguir los objetivos de LDL. En otras publicaciones estos resultados, eran el 13,6%<sup>(111)</sup> y 25%<sup>(78)</sup> para la combinación con ezetimiba y el 6%<sup>(79)</sup> para la triple terapia.

Un primer aspecto a tener en cuenta en este hecho tan relevante es que los pacientes con HF deben de mantener seguimiento estrecho por Unidades Especializadas en Lípidos, con médicos formados y motivados, y con un control individualizado, valorando más frecuentemente a aquellos pacientes con riesgo de incumplimiento terapéutico y actuar sobre el resto de factores de RCV clásicos, asegurando que los pacientes reciben el mejor tratamiento disponible y que todos se benefician precozmente de los avances terapéuticos.

### 6.3 Angio-TC coronario

A pesar de que la arterioesclerosis es una enfermedad focal difusa que afecta a todos los lechos vasculares y causa enfermedad cerebrovascular y arterial periférica, la localización más comúnmente afectada en pacientes con HF es la coronaria. Es por esto, que en este estudio se evaluó la presencia de enfermedad coronaria arterioesclerótica, afectación de la luz coronaria y composición de la placa en pacientes con HF asintomáticos sin historia previa de ECV como objetivo principal.

Es bien conocida la presencia de enfermedad aterosclerótica subclínica en esta población. El grupo de trabajo de Neefjes et al,<sup>(98)</sup> demostró que el 85% de pacientes HF asintomáticos tenían calcificaciones coronarias y el 26% presentaron estenosis coronarias. En otro estudio con 140 pacientes HF asintomáticos y bajo tratamiento con dosis altas de estatinas, el 84% tenían presencia de calcificaciones y el 24% enfermedad coronaria obstructiva (considerada estenosis superior al 50%).<sup>(99)</sup>

Dos estudios más<sup>(100,102)</sup>demostraron el 26% y 50% de enfermedad obstructiva coronaria en población HF asintomática. En nuestro estudio, el 61% mostraron calcificaciones coronarias, porcentaje algo inferior a lo comunicado previamente. Sin embargo, el 41% de nuestros pacientes HF asintomáticos exhibieron estenosis coronarias en diferente grado, resultado muy superior a lo descrito hasta el momento, a pesar de la similitud en la media de edad y sexo de los pacientes estudiados (estudios mencionados anteriormente presentaban una media de edad de entre 45-53 años de edad, siendo 50-62% varones, salvo Miname *et al*<sup>(97)</sup> que tenían un 64% de mujeres).<sup>(98-102)</sup> Dividiendo por sexo, se observaron calcificaciones coronarias en 51,8% de mujeres y en el 71,7% de los varones. Estos resultados demuestran la alta prevalencia de enfermedad arteriosclerótica acelerada en una población expuesta a niveles altos de LDLc desde la concepción.

En este estudio, la afectación de arteriosclerosis coronaria se evaluó mediante tres parámetros: calcio coronario (CC), suma de severidad de estenosis (SSE) y la suma de composición de placa (SCP). El CC, es un marcador de carga de placa coronaria, útil y disponible para identificar a aquellos pacientes con alto riesgo de eventos coronarios

(incluso si son considerados de bajo riesgo clínico), la SSE se refiere a la suma de estenosis en todos los segmentos evaluables del árbol coronario y la SCP es una variable nueva que refleja la composición como un marcador de estabilidad de placa coronaria (aún no tiene una validación definitiva), en donde las placas inestables son aquellas no calcificadas, con predominio fibrolipídico en su composición y en general de mayor volumen con independencia de la impronta sobre la luz del vaso y grado de estenosis y placas estables son las calcificadas.<sup>(95,96)</sup>

En definitiva, a mayor grado de SCP, mayor el grado de placa no calcificada y por tanto mayor riesgo de síndrome coronario agudo. Estratificando estos parámetros por sexo y edad, hemos encontrado que varones de más edad tenían niveles más altos de los tres parámetros, incluso estratificando por décadas, pacientes por debajo de 40 años el nivel de CC y SSE es prácticamente nulo, sobre todo en mujeres, siendo estas diferencias estadísticamente significativas.

Al buscar correlaciones, existe una relación directa entre la edad de los pacientes y la presencia de niveles superiores de calcio. Estos resultados confirman lo descrito en estudios previos, hombres con HF asintomática por encima de los 45 años exhiben mayor presencia de calcio coronario.<sup>(98,102)</sup>

Al dividir a los pacientes por cuantiles según el grado de calcio score en el angio-TC (grupo 1 = 0, grupo 2= 1-100, grupo 3=101-400 y grupo 4 >400) y buscar diferencias entre los grupos, se observó una clara relación entre niveles superiores de calcio y la edad ( $r=0,3$   $p <0,001$ ). Así mismo a mayor nivel de calcio existe un incremento de IMC, años de tratamiento hipolipemiante, SSE, SCP y el riesgo de eventos estimado por la ecuación Safeheart tanto a 5 como a 10 años.

Tal como se describe en publicaciones previas,<sup>(97-100,102)</sup> aquellos pacientes que habían mantenido más años de tratamiento (10,7 vs 5,5 años) tenían mayores niveles de calcio score y más severidad de las lesiones. Una explicación plausible al respecto es que se trata de pacientes con niveles más altos de LDL, por lo tanto, con diagnósticos a más temprana edad y por consiguiente inicio del tratamiento mas temprano. El uso de estatinas de alta potencia durante más tiempo probablemente evitó la progresión de

enfermedad coronaria de subclínica a clínica, sin embargo, no redujo la extensión de afectación coronaria como se demuestra por el alto nivel de Agatston score y la presencia estenosis medibles en 41 pacientes, siendo superiores al 50% en 12% de la muestra (cifras inferiores a las descritas en la literatura: 24%)<sup>(99)</sup>. En nuestro estudio 39 pacientes no presentaban ningún nivel detectable de calcio coronario. Nuestros resultados confirman la alta prevalencia y gran extensión de arteriosclerosis coronaria en estos pacientes independientemente del tratamiento hipolipemiante.

A efectos de caracterizar al grupo de mayor riesgo, de forma arbitraria agrupamos a los pacientes con más hallazgos (calcio score >400 y aquellos con estenosis severas, grupo al que denominamos con **lesiones significativas**) y los comparamos, en el otro extremo, con los pacientes sin depósito de calcio coronario ni estenosis detectables por angio-TC en búsqueda de diferencias que nos permitieran en futuros estudios seleccionar mejor a la población diana en la que recomendar este tipo de abordaje con técnicas avanzadas de imagen pero no generalizables por razones de coste y exposición a radiación ionizante.

Encontramos diferencias estadísticamente significativas respecto a la edad, sexo, años sometidos a tratamiento hipolipemiante, SSE y SCP. Los pacientes que pertenecían al grupo con lesiones significativas, eran predominantemente varones (13 vs 4), de media 10 años mayores (51 vs 41 años) y llevaban más del doble de años sometidos a tratamiento hipolipemiante (11,5 vs 5,5 años). Así mismo, tenían un mayor IMC, perímetro de cintura y con mayor exposición al tabaco (64% del grupo afectado eran fumadores vs un 38% en el grupo sin lesiones), no siendo significativas estas diferencias.

Al analizar por el tipo de mutación (RLDL alelo nulo vs defectuoso) y niveles de Lp (a), no se observaron diferencias entre los grupos. Estos resultados se superponen con los descritos por Gallo et al<sup>(102)</sup>, quienes estudiaron los niveles de calcio coronario en 112 HFHe diagnosticados molecularmente, siendo el doble de varones afectados, con media de edad 45 años y sin correlaciones respecto a los niveles de Lp (a) ni respecto al tipo de mutación.

Respecto al tipo de mutación, Viladés et al<sup>(100)</sup>, reportaron en 2012, el primer estudio con una asociación directa entre los pacientes HF con mutaciones RLDL tipo alelo nulo y la presencia de lesiones coronarias (mediante angio-TC) en pacientes asintomáticos, atribuyéndolo a que estos pacientes demostraban respuestas inferiores al tratamiento hipolipemiante y por tanto exposición a niveles superiores de LDLc.

En nuestra cohorte la única relación observada con el tipo de mutación fue en los pacientes revascularizados, demostrando que el 80% presentaban la mutación sobre el RLDL tipo alelo nulo, sin embargo, no podemos extrapolar estos resultados debido al número tan pequeño de pacientes en este grupo (5 en total).



#### **6.4 Ecuación de Riesgo Safeheart**

La arteriosclerosis es un proceso patológico progresivo que causa enfermedad arterial coronaria, cerebral y periférica, que se desarrolla durante años y que en la mayoría de los pacientes se expresa finalmente con eventos cardiovasculares clínicos.

En el caso de la HF, al estar los individuos que la portan expuestos a niveles muy elevados de colesterol LDL de por vida, este proceso se acelera, debutando en muchas ocasiones con eventos mayores a edades tempranas, incluyendo la muerte súbita como primera manifestación de la cardiopatía isquémica. Sin embargo, al ser un proceso crónico y de desarrollo lento, se pueden encontrar datos de enfermedad subclínica con el apoyo de pruebas diagnósticas no invasivas, permitiéndonos el diagnóstico de esta enfermedad en una fase precoz para poder actuar intensamente en aquellos pacientes que tengan mayor RCV.

La búsqueda de arteriosclerosis subclínica en HF debe de ser activa por 3 razones principales, la primera es la alta prevalencia de depósito de calcio y lesiones estenosantes en las arterias coronarias en pacientes HF jóvenes y asintomáticos, en segundo lugar, por el uso que nos permite esta información para modificar la clasificación de RCV individual y, por tanto, los objetivos terapéuticos y la intensidad del tratamiento, incluso determinando el acceso a determinados fármacos de uso restringido como los iPCSK9, y en tercer lugar y más importante porque el tratamiento de enfermedad vascular silente puede prevenir eventos clínicos futuros.

Los pacientes con HF tienen entre 3 y 13 veces más riesgo de presentar ECV precoz comparados con individuos sin la enfermedad.<sup>(28)</sup> El riesgo cardiovascular elevado que presentan los pacientes con HF es altamente variable de un individuo a otro y los modelos de predicción de eventos cardiovasculares en población general no son aplicables en esta población.

Hasta 2017, no existían modelos de predicción específicos para el cálculo de RCV en población HF, y se calificaban a estos individuos directamente de alto riesgo pese a las diferencias de severidad en las formas de presentación, por lo que es de suma importancia, el reciente desarrollo y publicación en estos pacientes a partir de datos

evolutivos del registro SAFEHEART. El riesgo de ECV puede ser estimado mediante el uso de esta ecuación, utilizando variables clínicas y analíticas [edad, sexo, historia personal de ECV, presión arterial, IMC, tabaquismo activo, niveles de LDL y Lp (a)] de fácil acceso en nuestra actividad clínica diaria.<sup>(83)</sup>

Debido a la importancia que presenta la arteriosclerosis subclínica como parte de la evolución natural de ECV clínica (placa de ateroma → estenosis → oclusión del árbol coronario → Evento) así como, la prevención de nuevos eventos y el diagnóstico de aquellos pacientes con mayor riesgo CV, dentro de una población que ya por si misma es de más alto riesgo que individuos de la misma edad y sexo sin la enfermedad, en nuestra cohorte consideramos la presencia de placas coronarias como equivalente de evento cardiovascular positivo dentro de la SRE después de la realización del angio-TC coronario.

A los pacientes se les aplicó la SRE, antes y después de someterse al angio-TC. Posteriormente se aplicó la ecuación a los diferentes grupos de riesgo (lesiones significativas, Agatston Score >400 y revascularizados). En todos los grupos incrementaba el riesgo de manera significativa, tanto a 5 años (lesiones significativas: 1,41 a 4,25%, calcio score > 400: 1,54 a 2,74% y revascularizados: 1,05 a 5,93%) como a 10 años (lesiones significativas: 2,98 a 8,77%, calcio score > 400: 3,25 a 10,54% y revascularizados: 2,23 a 12,09%). Estos resultados demuestran la importante relación entre la afectación de arteriosclerosis coronaria evaluada mediante angio-TC y el pronóstico cardiovascular de los pacientes con HF, apoyando la relación conocida entre carga arteriosclerosis y eventos cardiovasculares.<sup>(95,102)</sup>

### **6.5 Objetivos de LDL tras Angio-TC coronaria**

La realización de la angio-TC coronaria, nos permitió el diagnóstico de enfermedad coronaria subclínica en el 61% de los pacientes, con la consecuente modificación del nivel de RCV y cambio en los objetivos de niveles de LDL.

Por tanto, tras la obtener los resultados del angio-TC, se optimizó el tratamiento para alcanzar objetivos de LDL por debajo de 70 mg/dl en aquellos pacientes con lesiones coronarias. En algunos casos se lograron estos objetivos optimizando el tratamiento hipolipemiante oral y en otros fue necesario iniciar nuevas terapias. Después de la introducción de los nuevos fármacos biológicos iPCSK9, al coincidir el inicio de su comercialización en nuestro país en 2016 con el primer año de seguimiento de la muestra, se consiguieron objetivos de LDL por debajo de 70 mg/dl en el 34,4% de nuestra cohorte.

Fueron candidatos a iniciar el tratamiento con iPCSK9 un total de 21 pacientes que, de otra manera, sin la realización de este estudio, no hubieran aplicado con los criterios de financiación de estos preparados, consiguiendo niveles de media de LDL de  $91,3 \pm 36$  mg/dl ( $p < 0,001$ ), logrando un descenso en los niveles de LDL del 55,7% (datos medidos al mes de inicio del tratamiento).

## 6.6 Histología virtual

En una muestra de 35 pacientes de nuestra cohorte, se realizó un análisis piloto de la histología virtual de las arterias coronarias (QAngio-TC Research Edition versión 2.1.9.1, Medis Medical Imaging Systems, Leiden, Países Bajos), pudiendo obtener detalles en el porcentaje de carga de placa de ateroma y en los diferentes fenotipos de placas de arteriosclerosis. Este estudio se realizó de forma centralizada en Madrid y el único criterio para su análisis fue la calidad de las imágenes obtenidas en nuestro centro.

Es bien conocido que la placa de arteriosclerosis es el sustrato patológico fundamental del desarrollo de eventos cardiovasculares isquémicos, por lo que, en teoría, intervenciones que reduzcan la progresión de la enfermedad arterioesclerótica también deberían de mejorar la evolución clínica y el desarrollo de eventos. Se ha demostrado con estudios de ecografía carotídea con presencia de placa (no así con grosor íntima-media) una relación fuerte y directa entre la extensión de la enfermedad y su ritmo de progresión con subsecuente evolución de morbimortalidad cardiovascular.<sup>(112)</sup>

El ultrasonido intravascular (**IVUS**) permite obtener imágenes de alta resolución de la pared coronaria arterial con cuantificación precisa de carga de enfermedad arterioesclerosa. Nicholls et al<sup>(113)</sup> en 2010, demostraron una relación directa entre la carga de arteriosclerosis coronaria, su progresión y la presencia de eventos cardiovasculares, con un incremento en la necesidad de revascularización coronaria. Esta relación se observó con el porcentaje de carga de placa (**PAV**), siendo este porcentaje mayor en pacientes con eventos cardiovasculares respecto a sujetos sanos, demostrando por cada incremento de desviación estándar en el PAV un incremento de 1,3 veces más riesgo de eventos cardiovasculares mayores, no observándose esta relación con el volumen de placa total. En nuestros pacientes se observó una media de PAV del  $34,5 \pm 0,085\%$ .

A pesar de la importancia de la relación entre eventos cardiovasculares y el porcentaje de carga de placa también es de sumo interés mencionar la importancia de la composición de la placa, ya que la arteriosclerosis es un proceso inflamatorio crónico

con episodios de isquemia aguda como consecuencia de rotura de placas ricas en lípidos y con core necrótico. Es por tanto necesario continuar con estudios prospectivos con técnicas de imagen que demuestren relación entre la composición de la placa y los ECV y nos permitan en el futuro anticiparnos a estos.

Un estudio recientemente publicado<sup>(109)</sup> con la misma técnica de análisis que la utilizada en nuestro estudio, demostró que aquellos pacientes con mayor PAV y los que presentaban placas necróticas y fibrograsa tenían la mayor probabilidad de presentar una lesión coronaria aguda, no siendo necesariamente la lesión con mayor grado de estenosis luminal. En nuestra cohorte la mayoría presentaban placas en estado de fibrosis, pero algunos pacientes, como el mostrado en los resultados (figura 14) tenía mezcla de todos los subtipos y principalmente necróticas, asociada a un PAV del 56%.

En resumen, la arteriosclerosis coronaria subclínica en diferentes grados es altamente prevalente en pacientes con HF en diferentes grados y tras analizar los resultados obtenidos en nuestro estudio de los pacientes con enfermedad coronaria significativa mediante angio-TC coronario y sometidos a revascularización coronaria, se encontraron ciertas características que se han mostrado más prevalentes en este grupo frente a los pacientes sin placas coronarias. En este grupo se concentraron más varones, fumadores, alelos nulos, cifras más elevadas de LDL y de Lp (a), siendo estas características los mejores predictores de arteriosclerosis coronaria. Estos pacientes también reportaban más años de tratamiento hipolipemiante, posiblemente asociado a los niveles más altos de LDL y el diagnóstico más temprano de la enfermedad.

Este estudio ha permitido mejorar el seguimiento de nuestros pacientes. Por una parte, la angio-TC coronaria identificó a aquellos pacientes que, siendo de alto riesgo, se encontraban como bajo riesgo clínico por la ecuación Safeheart y que en realidad eran pacientes de muy alto riesgo cardiovascular. Esto tiene múltiples beneficios, por un lado, actuar sobre la enfermedad coronaria subclínica, evitando la presentación en algunos casos de eventos tempranos incluyendo la muerte súbita, específicamente, este estudio nos permitió revascularizar a 5 pacientes HF asintomáticos con lesiones críticas proximales; y por otro lado a reclasificar el RCV y objetivos lipídicos a 21 pacientes intensificando el tratamiento hipolipemiante y permitiendo el acceso a nuevas dianas terapéuticas como los iPCSK9, consiguiendo mejorar los objetivos de LDL, que de otra manera no habrían tenido indicación y acceso.

Estas modificaciones demuestran la importancia y la necesidad de pruebas no invasivas para actuar con mayor intensidad sobre esta población joven de tan alto riesgo e identificar en nuestra práctica clínica a aquellos pacientes que precisan tratamiento más intensivo.

En un futuro, con todo el amplio abanico de tecnología que se está desarrollando en este momento, cuando se quiera discriminar con precisión a pacientes HF con alto RCV, será esencial integrar no solamente los hallazgos visibles mediante angio-TC básico con el calcio score, grado de estenosis y placas, sino también iniciar el análisis de la histología virtual para definir PAV, fenotipos de arteriosclerosis e identificación de

lesiones potenciales de riesgo, en un nuevo paradigma de la medicina preventiva personalizada de deseable incorporación a la práctica clínica habitual en unidades especializadas de riesgo vascular.

## 6.7 Limitaciones

Una limitación obvia de nuestro trabajo es que excluimos de entrada, con independencia de la edad de presentación y otras variables, a todos los sujetos que ya habían tenido un evento clínico por estar fuera de la población objeto del presente estudio. Este hecho excluye a muchos individuos jóvenes de nuestra consulta con enfermedad coronaria precoz y muchas veces severa, lo que a efectos de conocer la historia natural de la enfermedad en el global de pacientes HF puede constituir un sesgo. Para tener una visión panorámica de los factores que influyen en la precocidad de la afectación cardiovascular deberemos valorar conjuntamente a los pacientes con lesiones significativas de el presente grupo y los que ya han tenido eventos dado que se trata de un continuo en el que no hay una frontera nítida que separe ambos grupos. El interés, no obstante, de este estudio, radica en identificar precozmente a individuos HF que de otra manera van a tener presumiblemente evento en un tiempo relativamente corto y que además están mal clasificados en cuanto a su RCV y con posibilidades de ofertarles un mejor tratamiento acorde con su situación real.

Para finalizar, este estudio demuestra que los pacientes con HF tienen una carga de arterioesclerosis coronaria superior a la población general, son pacientes de muy alto riesgo cardiovascular y puede existir afectación coronaria severa incluso sin la presencia de datos clínicos. Sin embargo, este estudio presenta ciertas limitaciones. A pesar de que estamos analizando un grupo especial de pacientes y que el número estudiado es similar a los estudios publicados previamente, el número de pacientes con lesiones coronarias significativas es pequeño y, por tanto, únicamente nos permite generar hipótesis y conclusiones preliminares.

A futuro son necesarios estudios con un mayor número de pacientes, prospectivos longitudinales y con grupo control para establecer si las lesiones coronarias diagnosticadas mediante Angio-TC pueden mejorar la estratificación del riesgo cardiovascular en esta población. De la misma forma, es necesario la realización de un ensayo clínico en práctica clínica real que demuestre la regresión de placa coronaria tras la intensificación de tratamiento iPCSK9.



## 7. CONCLUSIONES

1. La presencia de arterioesclerosis coronaria subclínica es altamente prevalente en pacientes jóvenes y asintomáticos con hipercolesterolemia familiar heterocigota diagnosticados molecularmente.
2. En nuestra cohorte no hemos encontrado correlaciones entre el tipo de mutación del receptor LDL y la presencia de arterioesclerosis coronaria subclínica, aunque los pacientes revascularizados tenían en un 80% mutaciones rLDL tipo alelo nulo.
3. La ecuación de riesgo SAFEHEART funciona como factor predictor de eventos cardiovasculares en pacientes HF, presentando niveles significativamente más elevados en aquellos pacientes con lesiones coronarias significativas, calcio score superior a 400 y en aquellos sometidos a revascularización coronaria.
4. En una submuestra de nuestra cohorte, encontramos una carga de placa por encima del 30%, encontrando los diferentes fenotipos de histología virtual, siendo el más común el fibroso, seguido de placas calcificadas, fibrograsa y por último necróticas.
5. El tratamiento máximo hipolipemiante reduce de manera significativa los niveles del perfil lipídico, consiguiendo objetivos de LDL por debajo de 100 mg/dl en el 40%. Al reclasificar a los pacientes tras los hallazgos del angio-TC, un 61% precisaban de mayores descensos al ser su nuevo objetivo de LDL inferior a 70 mg/dl y de ellos, sólo el 9,8% estaban controlados para este nuevo objetivo, antes de la incorporación de la terapia biológica.

## 8. BIBLIOGRAFÍA

1. Watts GF, Gidding S, Wierzbicki AS, Toth PP, Alonso R, Brown WV, et al. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolemia from the International FH Foundation. *J Clin Lipidol*. 2014;8(2):148–72.
2. Gidding SS, Champagne MA, de Ferranti SD, Defesche J, Ito MK, Knowles JW, et al. The Agenda for Familial Hypercholesterolemia: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2015 Dec;132(22):2167–92.
3. Mata P, Alonso R, Ruiz A, Gonzalez-Juanatey JR, Badimon L, Diaz-Diaz JL, et al. [Diagnosis and treatment of familial hypercholesterolemia in Spain: Consensus document]. *Semergen*. 2015;41(1):24–33.
4. KHACHADURIAN AK. THE INHERITANCE OF ESSENTIAL FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA. *Am J Med*. 1964 Sep;37:402–7.
5. Brown MS, Goldstein JL. Analysis of a mutant strain of human fibroblasts with a defect in the internalization of receptor-bound low density lipoprotein. *Cell*. 1976 Dec;9(4 PT 2):663–74.
6. Russell DW, Yamamoto T, Schneider WJ, Slaughter CJ, Brown MS, Goldstein JL. cDNA cloning of the bovine low density lipoprotein receptor: feedback regulation of a receptor mRNA. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1983 Dec;80(24):7501–5.
7. Sjouke B, Kusters DM, Kindt I, Besseling J, Defesche JC, Sijbrands EJG, et al. Homozygous autosomal dominant hypercholesterolaemia in the Netherlands: prevalence, genotype-phenotype relationship, and clinical outcome. *Eur Heart J*. 2015 Mar;36(9):560–5.
8. Watts GF, Shaw JE, Pang J, Magliano DJ, Jennings GLR, Carrington MJ. Prevalence and treatment of familial hypercholesterolaemia in Australian communities. Vol. 185, *International journal of cardiology*. Netherlands; 2015. p. 69–71.
9. Bell DA, Watts GF. Progress in the care of familial hypercholesterolaemia: 2016. *Med J Aust*. 2016 Sep;205(5):232–6.
10. Lazaro P, Perez de Isla L, Watts GF, Alonso R, Norman R, Muniz O, et al. Cost-effectiveness of a cascade screening program for the early detection of familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2017 Jan;11(1):260–71.
11. Mata P, Alonso R, Perez-Jimenez F. Screening for familial hypercholesterolemia:

- a model for preventive medicine. Vol. 67, *Revista espanola de cardiologia* (English ed.). Spain; 2014. p. 685–8.
12. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2013 Dec;34(45):3478–90a.
  13. Al-Allaf FA, Coutelle C, Waddington SN, David AL, Harbottle R, Themis M. LDLR-Gene therapy for familial hypercholesterolaemia: problems, progress, and perspectives. *Int Arch Med*. 2010 Dec;3:36.
  14. Rader DJ, Cohen J, Hobbs HH. Monogenic hypercholesterolemia: new insights in pathogenesis and treatment. *J Clin Invest*. 2003 Jun;111(12):1795–803.
  15. van der Graaf A, Avis HJ, Kusters DM, Vissers MN, Hutten BA, Defesche JC, et al. Molecular basis of autosomal dominant hypercholesterolemia: assessment in a large cohort of hypercholesterolemic children. *Circulation*. 2011 Mar;123(11):1167–73.
  16. Varret M, Abifadel M, Rabes J-P, Boileau C. Genetic heterogeneity of autosomal dominant hypercholesterolemia. *Clin Genet*. 2008 Jan;73(1):1–13.
  17. Soutar AK, Naoumova RP. Autosomal recessive hypercholesterolemia. *Semin Vasc Med*. 2004 Aug;4(3):241–8.
  18. Austin MA, Hutter CM, Zimmern RL, Humphries SE. Genetic causes of monogenic heterozygous familial hypercholesterolemia: a HuGE prevalence review. *Am J Epidemiol*. 2004 Sep;160(5):407–20.
  19. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, Raal FJ, Santos RD, Hegele RA, et al. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2014 Aug;35(32):2146–57.
  20. Ferrieres J, Lambert J, Lussier-Cacan S, Davignon J. Coronary artery disease in heterozygous familial hypercholesterolemia patients with the same LDL receptor gene mutation. *Circulation*. 1995 Aug;92(3):290–5.
  21. Bertolini S, Cantafora A, Averna M, Cortese C, Motti C, Martini S, et al. Clinical

- expression of familial hypercholesterolemia in clusters of mutations of the LDL receptor gene that cause a receptor-defective or receptor-negative phenotype. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000 Sep;20(9):E41-52.
22. Civeira F, Castillo S, Alonso R, Merino-Ibarra E, Cenarro A, Artied M, et al. Tendon xanthomas in familial hypercholesterolemia are associated with cardiovascular risk independently of the low-density lipoprotein receptor gene mutation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005 Sep;25(9):1960–5.
  23. Oosterveer DM, Versmissen J, Yazdanpanah M, Hamza TH, Sijbrands EJG. Differences in characteristics and risk of cardiovascular disease in familial hypercholesterolemia patients with and without tendon xanthomas: a systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis.* 2009 Dec;207(2):311–7.
  24. Rosenman RH, Brand RJ, Sholtz RI, Jenkins CD. Relation of corneal arcus to cardiovascular risk factors and the incidence of coronary disease. *N Engl J Med.* 1974 Dec;291(25):1322–4.
  25. Alonso-Villaverde C, Sarda P, Vallbe JC, Heras M, Perez-Jimenez F, Pedro-Botet JC, et al. [Clinical manifestations of familial hypercholesterolemia in Mediterranean population]. *Med Clin (Barc).* 1999 Oct;113(14):521–5.
  26. Chambless LE, Fuchs FD, Linn S, Kritchevsky SB, Larosa JC, Segal P, et al. The association of corneal arcus with coronary heart disease and cardiovascular disease mortality in the Lipid Research Clinics Mortality Follow-up Study. *Am J Public Health.* 1990 Oct;80(10):1200–4.
  27. Rachadi H, Ramli I, Touzani A, Hassam B, Ismaili N. [Spectacular presentation of tuberous xanthomas revealing a homozygous familial hypercholesterolemia]. Vol. 45, *Presse medicale (Paris, France : 1983).* France; 2016. p. 269–71.
  28. Perez de Isla L, Alonso R, Mata N, Saltijeral A, Muniz O, Rubio-Marin P, et al. Coronary Heart Disease, Peripheral Arterial Disease, and Stroke in Familial Hypercholesterolaemia: Insights From the SAFEHEART Registry (Spanish Familial Hypercholesterolaemia Cohort Study). *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2016 Sep;36(9):2004–10.
  29. Seguro F, Bongard V, Berard E, Taraszkievicz D, Ruidavets J-B, Ferrieres J. Dutch Lipid Clinic Network low-density lipoprotein cholesterol criteria are associated with long-term mortality in the general population. *Arch Cardiovasc Dis.* 2015

- Oct;108(10):511–8.
30. Civeira F, Ros E, Jarauta E, Plana N, Zambon D, Puzo J, et al. Comparison of genetic versus clinical diagnosis in familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*. 2008 Nov;102(9):1187–93, 1193.e1.
  31. Marks D, Wonderling D, Thorogood M, Lambert H, Humphries SE, Neil HA. Screening for hypercholesterolaemia versus case finding for familial hypercholesterolaemia: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess*. 2000;4(29):1–123.
  32. Nherera L, Marks D, Minhas R, Thorogood M, Humphries SE. Probabilistic cost-effectiveness analysis of cascade screening for familial hypercholesterolaemia using alternative diagnostic and identification strategies. *Heart*. 2011 Jul;97(14):1175–81.
  33. Ned RM, Sijbrands EJG. Cascade Screening for Familial Hypercholesterolemia (FH). *PLoS Curr*. 2011 May;3:RRN1238.
  34. Wierzbicki AS, Humphries SE, Minhas R. Familial hypercholesterolaemia: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2008 Aug;337:a1095.
  35. Defesche JC. Defining the challenges of FH screening for familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2010;4(5):338–41.
  36. Kavey R-EW, Daniels SR, Lauer RM, Atkins DL, Hayman LL, Taubert K. American Heart Association guidelines for primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease beginning in childhood. *Circulation*. 2003 Mar;107(11):1562–6.
  37. Raal FJ, Santos RD. Homozygous familial hypercholesterolemia: current perspectives on diagnosis and treatment. *Atherosclerosis*. 2012 Aug;223(2):262–8.
  38. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, Genest J, Gotto AMJ, Kastelein JJP, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008 Nov;359(21):2195–207.
  39. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* (London, England). 2002 Jul;360(9326):7–22.
  40. Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, et al. Efficacy of

- cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* (London, England). 2008 Jan;371(9607):117–25.
41. Perez-Jimenez F, Lopez-Miranda J, Mata P. Protective effect of dietary monounsaturated fat on arteriosclerosis: beyond cholesterol. *Atherosclerosis*. 2002 Aug;163(2):385–98.
  42. Civeira F. Guidelines for the diagnosis and management of heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2004 Mar;173(1):55–68.
  43. Parraga-Martinez I, Escobar-Rabadan F, Rabanales-Sotos J, Lago-Deibe F, Tellez-Lapeira JM, Villena-Ferrer A, et al. Efficacy of a Combined Strategy to Improve Low-density Lipoprotein Cholesterol Control Among Patients With Hypercholesterolemia: A Randomized Clinical Trial. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2017 Jun;
  44. Jansen ACM, van Aalst-Cohen ES, Tanck MW, Trip MD, Lansberg PJ, Liem AH, et al. The contribution of classical risk factors to cardiovascular disease in familial hypercholesterolaemia: data in 2400 patients. *J Intern Med*. 2004 Dec;256(6):482–90.
  45. Ness GC, Zhao Z, Lopez D. Inhibitors of cholesterol biosynthesis increase hepatic low-density lipoprotein receptor protein degradation. *Arch Biochem Biophys*. 1996 Jan;325(2):242–8.
  46. Bruckert E, Hayem G, Dejager S, Yau C, Begaud B. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients--the PRIMO study. *Cardiovasc drugs Ther*. 2005 Dec;19(6):403–14.
  47. Pinto X, Formiga F. [Statins, diabetes risk and the treatment of hypercholesterolemia in elderly people]. Vol. 47, *Revista espanola de geriatria y gerontologia*. Spain; 2012. p. 243–4.
  48. Vallejo-Vaz AJ, Kondapally Seshasai SR, Kurogi K, Michishita I, Nozue T, Sugiyama S, et al. Effect of pitavastatin on glucose, HbA1c and incident diabetes: A meta-analysis of randomized controlled clinical trials in individuals without diabetes. *Atherosclerosis*. 2015 Aug;241(2):409–18.
  49. Skoumas I, Ioakeimidis N, Vlachopoulos C, Chrysohoou C, Michalakeas C, Georgakopoulos C, et al. Statin Therapy and Risk of Diabetes Mellitus in Aging

- Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia or Familial Combined Hyperlipidemia: A 10-Year Follow-Up. *Angiology*. 2017 Jan;3319717718331.
50. Pedro-Botet J, Schaefer EJ, Bakker-Arkema RG, Black DM, Stein EM, Corella D, et al. Apolipoprotein E genotype affects plasma lipid response to atorvastatin in a gender specific manner. *Atherosclerosis*. 2001 Sep;158(1):183–93.
  51. Thompson GR, O'Neill F, Seed M. Why some patients respond poorly to statins and how this might be remedied. *Eur Heart J*. 2002 Feb;23(3):200–6.
  52. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2015 Jun;372(25):2387–97.
  53. Pedro-Botet J, Pinto X. [An updated overview of the high intensity lipid lowering therapy in high cardiovascular risk patients]. *Clin e Investig en Arterioscler Publ Of la Soc Esp Arterioscler*. 2016;28(1):19–30.
  54. Muniz Grijalvo O, Villar Ortiz J. [Combined treatment: regimens, indications and safety profile]. *Clin e Investig en Arterioscler Publ Of la Soc Esp Arterioscler*. 2013;25(3):140–5.
  55. Huijgen R, Abbink EJ, Bruckert E, Stalenhoef AFH, Imholz BPM, Durrington PN, et al. Colesevelam added to combination therapy with a statin and ezetimibe in patients with familial hypercholesterolemia: a 12-week, multicenter, randomized, double-blind, controlled trial. *Clin Ther*. 2010 Apr;32(4):615–25.
  56. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016 Oct;37(39):2999–3058.
  57. Wong ND, Rosenblit PD, Greenfield RS. Advances in dyslipidemia management for prevention of atherosclerosis: PCSK9 monoclonal antibody therapy and beyond. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2017 Apr;7(Suppl 1):S11–20.
  58. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017 May;376(18):1713–22.
  59. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2015 Apr;372(16):1489–99.

60. Santos RD, Gidding SS, Hegele RA, Cuchel MA, Barter PJ, Watts GF, et al. Defining severe familial hypercholesterolaemia and the implications for clinical management: a consensus statement from the International Atherosclerosis Society Severe Familial Hypercholesterolemia Panel. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016 Oct;4(10):850–61.
61. Nishikido T, Ray KK. Inclisiran for the treatment of dyslipidemia. *Expert Opin Investig Drugs.* 2018 Mar;27(3):287–94.
62. Saeed A, Ballantyne CM. Bempedoic Acid (ETC-1002): A Current Review. *Cardiol Clin.* 2018 May;36(2):257–64.
63. Stein E, Bays H, Koren M, Bakker-Arkema R, Bisgaier C. Efficacy and safety of gemcabene as add-on to stable statin therapy in hypercholesterolemic patients. *J Clin Lipidol.* 2016;10(5):1212–22.
64. Srivastava RAK, Cornicelli JA, Markham B, Bisgaier CL. Gemcabene, a first-in-class lipid-lowering agent in late-stage development, down-regulates acute-phase C-reactive protein via C/EBP-delta-mediated transcriptional mechanism. *Mol Cell Biochem.* 2018 Apr;
65. Dewey FE, Gusarova V, Dunbar RL, O’Dushlaine C, Schurmann C, Gottesman O, et al. Genetic and Pharmacologic Inactivation of ANGPTL3 and Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017 Jul;377(3):211–21.
66. Thompson GR, Catapano A, Saheb S, Atassi-Dumont M, Barbir M, Eriksson M, et al. Severe hypercholesterolaemia: therapeutic goals and eligibility criteria for LDL apheresis in Europe. *Curr Opin Lipidol.* 2010 Dec;21(6):492–8.
67. Szczepiorkowski ZM, Winters JL, Bandarenko N, Kim HC, Linenberger ML, Marques MB, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice--evidence-based approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. *J Clin Apher.* 2010;25(3):83–177.
68. Martinez M, Brodlie S, Griesemer A, Kato T, Harren P, Gordon B, et al. Effects of Liver Transplantation on Lipids and Cardiovascular Disease in Children With Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *Am J Cardiol.* 2016 Aug;118(4):504–10.
69. Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. *BMJ.* 1991



- Oct;303(6807):893–6.
70. Neil A, Cooper J, Betteridge J, Capps N, McDowell I, Durrington P, et al. Reductions in all-cause, cancer, and coronary mortality in statin-treated patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia: a prospective registry study. *Eur Heart J*. 2008 Nov;29(21):2625–33.
  71. Hill JS, Hayden MR, Frohlich J, Pritchard PH. Genetic and environmental factors affecting the incidence of coronary artery disease in heterozygous familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb a J Vasc Biol*. 1991;11(2):290–7.
  72. Talmud PJ, Shah S, Whittall R, Futema M, Howard P, Cooper JA, et al. Use of low-density lipoprotein cholesterol gene score to distinguish patients with polygenic and monogenic familial hypercholesterolaemia: a case-control study. *Lancet (London, England)*. 2013 Apr;381(9874):1293–301.
  73. Langsted A, Kamstrup PR, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. High lipoprotein(a) as a possible cause of clinical familial hypercholesterolaemia: a prospective cohort study. *lancet Diabetes Endocrinol*. 2016 Jul;4(7):577–87.
  74. Alonso R, Andres E, Mata N, Fuentes-Jimenez F, Badimon L, Lopez-Miranda J, et al. Lipoprotein(a) levels in familial hypercholesterolemia: an important predictor of cardiovascular disease independent of the type of LDL receptor mutation. *J Am Coll Cardiol*. 2014 May;63(19):1982–9.
  75. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014 Jun;129(25 Suppl 2):S1-45.
  76. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representati. *Eur Heart J*. 2016 Aug;37(29):2315–81.
  77. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, Bloomgarden ZT, Fonseca VA, Garber AJ, et al. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY GUIDELINES FOR MANAGEMENT OF

- DYSLIPIDEMIA AND PREVENTION OF CARDIOVASCULAR DISEASE. *Endocr Pract.* 2017 Apr;23(Suppl 2):1–87.
78. Pijlman AH, Huijgen R, Verhagen SN, Imholz BPM, Liem AH, Kastelein JJP, et al. Evaluation of cholesterol lowering treatment of patients with familial hypercholesterolemia: a large cross-sectional study in The Netherlands. *Atherosclerosis.* 2010 Mar;209(1):189–94.
  79. Perez de Isla L, Alonso R, Watts GF, Mata N, Saltijeral Cerezo A, Muniz O, et al. Attainment of LDL-Cholesterol Treatment Goals in Patients With Familial Hypercholesterolemia: 5-Year SAFEHEART Registry Follow-Up. *J Am Coll Cardiol.* 2016 Mar;67(11):1278–85.
  80. Leren TP, Berge KE. Subjects with molecularly defined familial hypercholesterolemia or familial defective apoB-100 are not being adequately treated. *PLoS One.* 2011 Feb;6(2):e16721.
  81. Beliard S, Carreau V, Carrie A, Giral P, Duchene E, Farnier M, et al. Improvement in LDL-cholesterol levels of patients with familial hypercholesterolemia: can we do better? Analysis of results obtained during the past two decades in 1669 French subjects. *Atherosclerosis.* 2014 May;234(1):136–41.
  82. de Sauvage Nolting PRW, Defesche JC, Buirma RJA, Hutten BA, Lansberg PJ, Kastelein JJP. Prevalence and significance of cardiovascular risk factors in a large cohort of patients with familial hypercholesterolaemia. *J Intern Med.* 2003 Feb;253(2):161–8.
  83. Perez de Isla L, Alonso R, Mata N, Fernandez-Perez C, Muniz O, Diaz-Diaz JL, et al. Predicting Cardiovascular Events in Familial Hypercholesterolemia: The SAFEHEART Registry (Spanish Familial Hypercholesterolemia Cohort Study). *Circulation.* 2017 May;135(22):2133–44.
  84. Mabuchi H, Koizumi J, Shimizu M, Takeda R. Development of coronary heart disease in familial hypercholesterolemia. *Circulation.* 1989 Feb;79(2):225–32.
  85. Zheng ZJ, Croft JB, Giles WH, Mensah GA. Sudden cardiac death in the United States, 1989 to 1998. *Circulation.* 2001 Oct;104(18):2158–63.
  86. Byrne R, Constant O, Smyth Y, Callagy G, Nash P, Daly K, et al. Multiple source surveillance incidence and aetiology of out-of-hospital sudden cardiac death in a rural population in the West of Ireland. *Eur Heart J.* 2008 Jun;29(11):1418–23.

87. O'Rourke RA, Brundage BH, Froelicher VF, Greenland P, Grundy SM, Hachamovitch R, et al. American College of Cardiology/American Heart Association Expert Consensus document on electron-beam computed tomography for the diagnosis and prognosis of coronary artery disease. *Circulation*. 2000 Jul;102(1):126–40.
88. Sharma K, Blaha MJ, Blumenthal RS, Musunuru K. Clinical and research applications of carotid intima-media thickness. Vol. 103, *The American journal of cardiology*. United States; 2009. p. 1316–20.
89. Corti R, Fuster V. Imaging of atherosclerosis: magnetic resonance imaging. *Eur Heart J*. 2011 Jul;32(14):1709–19b.
90. Caballero P, Alonso R, Rosado P, Mata N, Fernandez-Friera L, Jimenez-Borreguero LJ, et al. Detection of subclinical atherosclerosis in familial hypercholesterolemia using non-invasive imaging modalities. *Atherosclerosis*. 2012 Jun;222(2):468–72.
91. Min JK, Shaw LJ, Berman DS. The present state of coronary computed tomography angiography a process in evolution. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Mar;55(10):957–65.
92. Motoyama S, Sarai M, Harigaya H, Anno H, Inoue K, Hara T, et al. Computed tomographic angiography characteristics of atherosclerotic plaques subsequently resulting in acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Jun;54(1):49–57.
93. Rana JS, Gransar H, Wong ND, Shaw L, Pencina M, Nasir K, et al. Comparative value of coronary artery calcium and multiple blood biomarkers for prognostication of cardiovascular events. *Am J Cardiol*. 2012 May;109(10):1449–53.
94. Paixao ARM, Berry JD, Neeland IJ, Ayers CR, Rohatgi A, de Lemos JA, et al. Coronary artery calcification and family history of myocardial infarction in the Dallas heart study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014 Jul;7(7):679–86.
95. Cho I, Chang H-J, O'Hartaigh B, Shin S, Sung JM, Lin FY, et al. Incremental prognostic utility of coronary CT angiography for asymptomatic patients based upon extent and severity of coronary artery calcium: results from the COronary CT Angiography Evaluation For Clinical Outcomes InteRnational Multicenter (CONFIRM) st. *Eur Heart J*. 2015 Feb;36(8):501–8.
96. Perez de Isla L, Alonso R, Muniz-Grijalvo O, Diaz-Diaz JL, Zambon D, Miramontes JP, et al. Coronary computed tomographic angiography findings and their

- therapeutic implications in asymptomatic patients with familial hypercholesterolemia. Lessons from the SAFEHEART study. *J Clin Lipidol*. 2018 Apr;
97. Miname MH, Ribeiro MS 2nd, Parga Filho J, Avila LF, Bortolotto LA, Martinez LRC, et al. Evaluation of subclinical atherosclerosis by computed tomography coronary angiography and its association with risk factors in familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2010 Dec;213(2):486–91.
  98. Neefjes LA, Ten Kate G-JR, Rossi A, Galema-Boers AJ, Langendonk JG, Weustink AC, et al. CT coronary plaque burden in asymptomatic patients with familial hypercholesterolaemia. *Heart*. 2011 Jul;97(14):1151–7.
  99. Neefjes LA, Ten Kate G-JR, Alexia R, Nieman K, Galema-Boers AJ, Langendonk JG, et al. Accelerated subclinical coronary atherosclerosis in patients with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2011 Dec;219(2):721–7.
  100. Vilades Medel D, Leta Petracca R, Carreras Costa F, Cardona Olle M, Barros Membrilla A, Hidalgo Perez JA, et al. Coronary computed tomographic angiographic findings in asymptomatic patients with heterozygous familial hypercholesterolemia and null allele low-density lipoprotein receptor mutations. *Am J Cardiol*. 2013 Apr;111(7):955–61.
  101. Tada H, Kawashiri M, Okada H, Teramoto R, Konno T, Yoshimuta T, et al. Assessment of coronary atherosclerosis in patients with familial hypercholesterolemia by coronary computed tomography angiography. *Am J Cardiol*. 2015 Mar;115(6):724–9.
  102. Gallo A, Giral P, Carrie A, Carreau V, Beliard S, Bittar R, et al. Early coronary calcifications are related to cholesterol burden in heterozygous familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2017 May;11(3):704–711.e2.
  103. Calvert PA, Obaid DR, O’Sullivan M, Shapiro LM, McNab D, Densem CG, et al. Association between IVUS findings and adverse outcomes in patients with coronary artery disease: the VIVA (VH-IVUS in Vulnerable Atherosclerosis) Study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011 Aug;4(8):894–901.
  104. Taki A, Roodaki A, Setarehdan SK, Avansari S, Unal G, Navab N. An IVUS image-based approach for improvement of coronary plaque characterization. *Comput Biol Med*. 2013 May;43(4):268–80.

105. Murray SW, Stables RH, Palmer ND. Virtual histology imaging in acute coronary syndromes: useful or just a research tool? *J Invasive Cardiol*. 2010 Feb;22(2):84–91.
106. Motoyama S, Kondo T, Anno H, Sugiura A, Ito Y, Mori K, et al. Atherosclerotic plaque characterization by 0.5-mm-slice multislice computed tomographic imaging. *Circ J*. 2007 Mar;71(3):363–6.
107. Motoyama S, Ito H, Sarai M, Kondo T, Kawai H, Nagahara Y, et al. Plaque Characterization by Coronary Computed Tomography Angiography and the Likelihood of Acute Coronary Events in Mid-Term Follow-Up. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Jul;66(4):337–46.
108. Puchner SB, Liu T, Mayrhofer T, Truong QA, Lee H, Fleg JL, et al. High-risk plaque detected on coronary CT angiography predicts acute coronary syndromes independent of significant stenosis in acute chest pain: results from the ROMICAT-II trial. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Aug;64(7):684–92.
109. Chang H-J, Lin FY, Lee S-E, Andreini D, Bax J, Cademartiri F, et al. Coronary Atherosclerotic Precursors of Acute Coronary Syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Jun;71(22):2511–22.
110. Min JK, Shaw LJ, Devereux RB, Okin PM, Weinsaft JW, Russo DJ, et al. Prognostic value of multidetector coronary computed tomographic angiography for prediction of all-cause mortality. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Sep;50(12):1161–70.
111. Mata N, Alonso R, Badimon L, Padro T, Fuentes F, Muniz O, et al. Clinical characteristics and evaluation of LDL-cholesterol treatment of the Spanish Familial Hypercholesterolemia Longitudinal Cohort Study (SAFEHEART). *Lipids Health Dis*. 2011 Jun;10:94.
112. O’Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SKJ. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med*. 1999 Jan;340(1):14–22.
113. Nicholls SJ, Hsu A, Wolski K, Hu B, Bayturan O, Lavoie A, et al. Intravascular ultrasound-derived measures of coronary atherosclerotic plaque burden and clinical outcome. *J Am Coll Cardiol*. 2010 May;55(21):2399–407.

## **ANEXO 1. HOJA DE INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Usted participa en un estudio de seguimiento de familias con Hipercolesterolemia Familiar, para lo cual ya firmó en su momento un consentimiento informado para la obtención de muestras de sangre, para analizar el ADN (material genético), análisis bioquímico y para su seguimiento presencial y/o telefónico. En esta ocasión, se le invita a participar en un estudio que tiene como objetivo principal analizar la presencia de arteriosclerosis en las arterias coronarias en personas con hipercolesterolemia familiar que aún no han tenido síntomas de enfermedad cardiovascular (como por ejemplo, angina de pecho, infarto de miocardio, etc). Como usted sabe, la hipercolesterolemia familiar es un trastorno que se asocia a un elevado riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular prematura y los factores implicados en esta mayor predisposición no son del todo conocidos. Por lo tanto, las pruebas de imagen como la que se le propone en este estudio puede tener un papel importante a la hora de tomar decisiones de un tratamiento más intensivo para prevenir la aparición de episodios clínicos de enfermedad cardiovascular.

Además, se le solicitará sacar una muestra de sangre para el análisis de su perfil lipídico y de otros parámetros que pueden estar implicados en el desarrollo de la enfermedad coronaria. Lea detenidamente la hoja de información relacionada con el procedimiento de scanner de las arterias coronarias (Angio-TAC) y haga las consultas que considere necesarias.

### **Información y Preparación para el TAC de arterias coronarias. (TAC -Tomografía Axial Computarizada)**

Esta exploración consiste en el estudio de su corazón y del árbol coronario para lo cual se requiere una simple inyección de contraste en una vena. Para ello, se le inyectará contraste por una vena del brazo a una presión bastante elevada mientras Vd. estará permanentemente monitorizado (un aparato registrará su electrocardiograma ECG, tensión arterial y pulso). Es muy importante que aguante la respiración durante el tiempo que dura el estudio (13-22 segundos) y que no se mueva.

- El estudio saldrá con una calidad mejor si su frecuencia cardiaca está controlada. Procure no tomar excitantes (como té, café, coca-cola, redbull, etc) el día anterior a la exploración. Si Vd. es muy nervioso, consulte a su médico la posibilidad de tomar un sedante.
- Si es posible traiga el último ECG que se haya realizado. • En ocasiones, es necesario administrar fármacos beta-bloqueantes para bajar la frecuencia, si padece Vd. de

asma o tiene algún problema para que se le administren beta-bloqueantes póngalo en conocimiento de nuestro personal. El equipo que se emplea, utiliza radiación ionizante para la formación de la imagen, aunque la dosis es muy baja equivalente a la de una radiografía simple de abdomen. La prueba requiere la inyección de contraste iodado para que se pueda interpretar. El contraste iodado es un líquido que se introduce a través de una vena de la mano o el brazo y “tiñe” los órganos, lo que nos permite a los radiólogos alcanzar un diagnóstico. El contraste es eliminado del cuerpo por el riñón en 12-24 horas.

La inyección de contraste no está exenta de riesgos y complicaciones.

1. Debido a la inyección a presión la vena puede romperse y el contraste salirse quedando acumulado en el tejido celular subcutáneo. Esto no es grave, pero si incómodo, ya que se produce un hematoma que se irá reabsorbiendo. El tratamiento consiste en mantener el brazo elevado y aplicar localmente hielo y pomada Thrombocid.

2. Algunos pacientes experimentan reacciones de hipersensibilidad, que pueden ser leves (picores, enrojecimiento de la piel) o graves (contracción de los bronquios, dificultad respiratoria).

3. El riesgo de muerte por una de estas reacciones es de 1 de cada 130.000. Los pacientes que han sufrido una reacción tienen un riesgo de que se repita estimado entre 8 y 25%.

4. También puede haber reacciones tardías, a las 12-48 horas, que son poco frecuentes y casi siempre cutáneas. Cursan con enrojecimiento de la piel, que puede ser extenso y muy incómodo, pero normalmente se resuelve sin tratamiento.

Para realizarse la TAC no debe usted tomar alimentos sólidos desde al menos 6 horas antes del procedimiento. Para ayudar al cuerpo a eliminar el contraste debe usted estar bien hidratado, beba usted 3 o 4 litros de líquido durante las 24 horas previas y posteriores a la prueba.

Si usted padece insuficiencia renal, diabetes, cálculos renales, infecciones recurrentes del tracto urinario, hipertrofia de próstata, tratamiento reciente con gentamicina, antiinflamatorios o quimioterápicos debe ponerlo en conocimiento de su médico.

- Si es usted diabético en tratamiento con metformina (Diamben®), no debe tomarla el día de la prueba ni en las 48 horas siguientes, ya que aumenta el riesgo de toxicidad renal.

- Si está usted embarazada no debe realizarse la prueba, sin que antes su médico y el radiólogo valoren la relación riesgo-beneficio en su caso.

- Si está en periodo de lactancia debe emplear un succionador y desechar la leche de las 12 horas siguientes a la administración de contraste.

- No dude en consultarnos para cualquier duda o aclaración que necesite. Aspectos específicos del AngioTAC de coronarias: Traiga también la lista de la medicación que está tomando, hay algunos medicamentos incompatibles con los que nosotros administramos en ocasiones para regular la frecuencia cardíaca.

**CONSENTIMIENTO INFORMADO Yo,** (nombre y apellidos del participante),

He leído la información que se me ha entregado. He podido hacer preguntas sobre el estudio. He recibido suficiente información sobre el mismo. He hablado de ello con (nombre del investigador),

Comprendo que mi participación es voluntaria Comprendo que puedo retirar mi consentimiento:

1o. Cuando quiera.

2o. Sin tener que dar explicaciones.

3o. Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de mis datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

Accedo a que las muestras de sangre obtenidas para el estudio puedan ser utilizadas en el futuro para

nuevos análisis relacionados con la hipercolesterolemia familiar y la enfermedad cardiovascular no previstos en el estudio actual.

Nombre del participante Firma Fecha

Nombre del Investigador Firma Fecha

*Los datos personales recogidos serán incorporados y tratados en el fichero "REGISTRO CONSENTIMIENTO INFORMADO ESTUDIO COHORTE", cuya finalidad es el almacenamiento y conservación de hojas con consentimiento informado para participar en el estudio genético, metabólico, clínico y epidemiológico de las hiperlipemias hereditarias en España. El responsable del fichero es FUNDACIÓN HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR y la dirección donde el interesado podrá ejercer los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición ante el mismo es C/ General Álvarez de Castro, número 14 (Madrid), todo lo cual se informa en cumplimiento del artículo 5 de la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal*



## ANEXO 2. APROBACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DEL ROCIO



Servicio Andaluz de Salud  
CONSEJERÍA DE SALUD Y BIENESTAR SOCIAL

### INFORME DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN DE CENTRO H.U. VIRGEN DEL ROCIO

El Comité de Ética de la Investigación de Centro H.U. Virgen del Rocío de Sevilla, en Sesión celebrada el día veintiséis de febrero de dos mil trece (Acta 02/13):

1. Ha procedido a la revisión del estudio:
  - Código de CEI 2013PI/039
  - Presentado por D. Ovidio Muñoz Grijalvo
  - Titulado: “Evaluación y caracterización de la aterosclerosis coronaria subclínica mediante Angio-TAC en la hipercolesterolemia familiar”
2. Tras su valoración procede a emitir **INFORME FAVORABLE** del mismo.

Y para que conste y surta los efectos oportunos se expide la presente certificación en Sevilla, a seis de marzo de dos mil trece

Fdo.: ~~Fco. Javier Bautista Paloma~~  
Presidente

Hospital Universitario VIRGEN DEL ROCÍO  
AVDA MANUEL SIENDO, S/N. 41013-SEVILLA