

Grado en Medicina

Trabajo Fin de Grado

Curso académico: 2017-2018



Universidad de Valladolid

Evaluación del control metabólico, perfil cardiovascular y adherencia a dieta mediterránea en una cohorte de Hipercolesterolemia Familiar

Autoras: Fernández Martínez, Paula - Ibáñez Nieto, Marta

Tutor: Díaz Soto, Gonzalo

Servicio de Endocrinología y Nutrición



ÍNDICE

- RESUMEN:2
- INTRODUCCIÓN3
- MATERIAL Y MÉTODOS7
- RESULTADOS.....8
- DISCUSIÓN14
- CONCLUSIONES17
- BIBLIOGRAFÍA18
- PÓSTER EN MINIATURA.....20

RESUMEN:

Introducción: La Hipercolesterolemia Familiar (HF) es una enfermedad hereditaria autosómica dominante que condiciona el aumento del colesterol LDL plasmático y la consiguiente aparición de eventos cardiovascular de manera precoz. El objetivo del presente estudio fue evaluar el grado de control metabólico, riesgo cardiovascular, antecedentes cardiovasculares y la adherencia a estilos de vida cardiosaludables en una cohorte de pacientes con HF heterocigota diagnosticada genéticamente.

Material y métodos: Estudio de cohortes retrospectivo de todos los pacientes atendidos con diagnóstico genético de HF heterocigota en seguimiento por el servicio de Endocrinología y Nutrición del HCUV desde 2009 a 2017. Se recogieron antecedentes personales y familiares, datos clínicos, bioquímicos (perfil lipídico), genéticos y antropométricos tanto en la primera consulta como en la última de seguimiento. Se valoró el tratamiento farmacológico hipolipemiente y la adherencia a dieta mediterránea mediante el cuestionario autocompletado PREDIMED de 14 preguntas.

Resultados: Se evaluaron un total de 138 pacientes con edad media de 48,8 (17,7) años con test MEDPED ≥ 6 , de los cuales 55,8% fueron positivos para la mutación. El 55,8% fueron mujeres. La media de colesterol total al diagnóstico fue 281,1 (68,4) mg/dl con un LDL de 204 (65) mg/dl.

Al comparar los pacientes con estudio genético positivo y negativo se observó que aquellos con mutación de HF confirmada eran significativamente mas jóvenes y presentaban cifras menores de tensión arterial, glucemia y triglicéridos; y mayores de colesterol LDL. Al comparar los resultados de los casos índices y familiares se objetivó cifras más elevadas de colesterol LDL en edades más avanzadas en los casos índices.

Al correlacionar la reducción del colesterol LDL y la potencia de acción hipolipemiente farmacológica; así como la adherencia al test de dieta mediterránea y los niveles de colesterol total durante el seguimiento se objetivó una correlación positiva estadísticamente significativa en ambos casos, $R=0,254$, $p<0,05$ y $R=0,438$, $p<0,001$, respectivamente.

Conclusiones: Los pacientes con familiares diagnosticados de HF consultan sobre la posibilidad de padecer la enfermedad de forma precoz, por lo que reciben tratamiento hipolipemiante a edades más tempranas. El estudio en cascada facilita el diagnóstico de HF heterocigota en sujetos jóvenes con niveles aparentemente en rango normal de colesterol circulante. Sin embargo, los pacientes con mutación negativa en la HF presentaron un cuadro compatible con el desarrollo de síndrome metabólico.

Los pacientes diagnosticados de HF están más concienciados de la importancia de la enfermedad y de las consecuencias sobre su salud, por lo que mantienen una mayor adherencia a la dieta mediterránea a pesar de que la mayoría de los pacientes con HF no logra el objetivo de LDL aconsejado por las guías clínicas actuales.

INTRODUCCIÓN

Justificación:

La Hipercolesterolemia Familiar (HF) es una enfermedad hereditaria (autosómica dominante), secundaria a mutaciones en los genes relacionados con el metabolismo de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), consistente en el aumento de las concentraciones plasmáticas de estas lipoproteínas. Su prevalencia se sitúa en torno a 1/500 sujetos en su forma heterocigota, por lo que se calcula que existen cerca de 100.000 personas afectas en España¹. Sin embargo, la forma homocigota es menos frecuente y su prevalencia se encuentra en torno a 1/1.000.000 individuos.

El diagnóstico de la HF está directamente relacionado con el incremento de los eventos cardiovasculares y la mortalidad precoz por enfermedad cardiovascular, así como con el depósito extravascular de colesterol (xantomas tendinosos y arco corneal)². Se calcula que la HF acelera la enfermedad aterosclerótica coronaria de 1 a 4 décadas. La elevada prevalencia y el incremento exponencial del riesgo de desarrollar enfermedad coronaria prematura hacen de la HF un problema de salud pública. A pesar del elevado riesgo cardiovascular y de la existencia de tratamiento eficaz con escasos

efectos secundarios, la mayoría de los pacientes se encuentran sin diagnóstico ni tratamiento³.

La HF es la enfermedad monogénica más frecuente en la población general⁴. Las mutaciones más habituales se localizan en el receptor LDL (LDLR) (70%)¹ y, con menos frecuencia, en la apolipoproteína B (APOB) y en el gen Proprotein Convertase Subtilisin/kexin type 9 (PCSK9).

El receptor LDL es una proteína ubicada en la membrana de la mayoría de las células del organismo. Está constituida por 839 aminoácidos que se subdividen en 5 zonas o dominios estructuralmente distintos. El gen del receptor LDL se halla en la porción distal del brazo corto del cromosoma 19 (p13.1-p13.3) y está estructurado en 18 exones y 17 intrones, en una disposición paralela a la de los dominios proteicos. Se han descrito más de 1.000 mutaciones del gen que derivan en alteraciones funcionales del receptor y se manifiestan con cuadros clínicos caracterizados por elevaciones del colesterol LDL cuya expresión puede modificarse por el tipo de mutación encontrada. La utilidad del diagnóstico genético ha sido confirmada en numerosos estudios¹ ya que, identifica de manera precoz e inequívocamente, a sujetos con riesgo cardiovascular elevado, facilita el consejo genético, estratifica mejor el pronóstico de acuerdo con el tipo de mutación, ayuda a la búsqueda de familiares afectados y facilita, al médico, la indicación de tratamiento y, a los pacientes, su cumplimiento.

Diagnóstico Clínico:

El diagnóstico de la HF heterocigota se basa en la presencia de niveles elevados de colesterol LDL (generalmente > 220 mg/dl) acompañado de una historia familiar de hipercolesterolemia y enfermedad coronaria prematura y/o depósitos de colesterol en forma de xantomas y/o arco corneal⁵.

Existen diferentes herramientas para establecer el grado de sospecha clínica en los casos índices de HF. El más difundido y que está aprobado por la Organización Mundial de la Salud es el denominado MedPed, derivado de los criterios de las clínicas de lípidos holandesas. Siendo éste el utilizado en nuestro país, ya que ha sido validado con el diagnóstico genético (*gold standard*). (Tabla 1)

Tabla 1 Criterios de la red de clínicas de lípidos holandesas para el diagnóstico de la HF (RCLH)

Historia familiar	
– Familiar de primer grado con enfermedad coronaria prematura (hombres <55 años y mujeres <60 años) y/o	1
– Familiar de primer grado con niveles de LDL >210 mg/dl – Familiar de primer grado con xantomas tendinosos y/o arco corneal <45 años y/o	2
– Familiar <18 años con LDL >150 mg/dl	
Antecedentes personales:	
– Paciente con enfermedad coronaria prematura (hombres <55 años y mujeres <60 años)	2
– Paciente con enfermedad cerebrovascular o arterial periférica prematura (hombres <55 años y mujeres <60 años)	1
Examen físico	
– Xantomas tendinosos	6
– Arco corneal <45 años	4
Análisis de laboratorio	
– LDL ≥330 mg/dl	8
– LDL 250-329 mg/dl	5
– LDL 190-249 mg/dl	3
– LDL 155-189 mg/dl	1
Análisis genético	
– Mutación funcional en el gen del colesterol LDLR, APOB o PCSK9	8
Diagnóstico de HF:	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Certeza: ≥8 puntos ▪ Probable: 6-7 puntos ▪ Posible: 3-5 puntos 	

La presencia de hipertrigliceridemia concomitante no descarta el diagnóstico de HF; sin embargo, otras causas de elevación de triglicéridos en sangre deben ser descartadas y tratadas si fuera necesario.

HF homocigota:

La HF homocigota es una forma infrecuente que se produce cuando se heredan mutaciones en ambos alelos del gen de LDLR de ambos progenitores. Dada la gravedad de la enfermedad, el diagnóstico se realiza durante la edad pediátrica, y se basa en: concentración plasmática de LDL sin tratamiento >500mg/dl o LDL con tratamiento >300mg/dl, presencia de xantomas antes de

los 10 años e historia de hipercolesterolemia y/o diagnóstico genético en ambos progenitores.

Habitualmente se desarrolla una aterosclerosis grave y generalizada que suele manifestarse clínicamente como enfermedad coronaria a edades muy tempranas, así como estenosis aórtica. Si estos pacientes no reciben tratamiento, la enfermedad les puede ocasionar la muerte antes de los 20 años de edad⁶.

La detección de la HF cumple los criterios de la OMS para el cribado sistemático de una enfermedad y para el estudio en cascada familiar. Además, es coste-efectivo para detectar nuevos casos. Para realizar el cribado en los familiares de primer grado de un caso índice diagnosticado de HF, se recomienda usar una combinación de niveles de LDL y análisis genético (si se dispone de los recursos necesarios para ello). Existen dos técnicas de detección genética: la secuencia completa del colesterol LDLR y el uso de *microarrays* o *biochips* de ADN; siendo esta última la más utilizada actualmente.

Desde el 2009, la Consejería de Sanidad de la Junta de Castilla y León desarrolla un programa que permite la confirmación genética de la HF y que tiene como valor añadido que puede extenderse a aquellos familiares que lo deseen, identificando así a individuos sin sintomatología que son portadores de una mutación genética⁷. Si bien, es importante destacar que, en torno al 10% de los casos con diagnóstico clínico no tendrán una mutación causal detectable⁸.

El tratamiento de la HF, al igual que el de la hipercolesterolemia poligénica, se basa en cambios en el estilo de vida: interviniendo sobre el tabaco, la dieta y la actividad física. Sin embargo, rara vez esta aproximación es suficiente para lograr los objetivos de LDL adecuados, siendo necesario añadir fármacos hipolipemiantes desde el diagnóstico en adultos. Los tratamientos más utilizados, por orden de frecuencia, son los siguientes:

- 1) Dosis máximas de estatinas.
- 2) Ezetimiba.
- 3) Resinas secuestradoras de ácidos biliares.
- 4) LDL aféresis en homocigotos y en pacientes heterocigotos resistentes al tratamiento con enfermedad coronaria.

5) iPCSK-9

El tratamiento crónico con estatinas e iPCSK9 ha demostrado disminuir la mortalidad por causa cardiovascular en los pacientes con HF a los niveles de la población general.

MATERIAL Y MÉTODOS

El objetivo del presente trabajo es evaluar el grado de control metabólico, el riesgo cardiovascular, los antecedentes cardiovasculares y la adherencia a estilos de vida cardiosaludables en una cohorte de pacientes con HF heterocigota diagnosticada genéticamente.

Esta cohorte se encuentra en seguimiento por el servicio de Endocrinología y Nutrición del HCUV desde que, en 2009, la Consejería de Sanidad de Castilla y León puso en marcha el protocolo del cribado genético en casos de sospecha de HF (MedPed \geq 6). El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Área de Salud de Valladolid.

Se trata de un estudio de cohortes retrospectivo de todos los pacientes atendidos con diagnóstico genético de HF heterocigota (tanto positivos como negativos, así como casos índices y familiares) en seguimiento por el servicio desde 2009 a 2017. La recogida de datos se realizó utilizando fundamentalmente tres fuentes: el programa informático “Informes Clínicos” del HCUV, el registro de pacientes con informe genético de la base de datos de la Sección de Endocrinología Unidad de Lípidos del HCUV y la historia clínica física en aquellos pacientes que lo requirieran. Se recogieron antecedentes personales y familiares, datos clínicos, bioquímicos (perfil lipídico), genéticos y antropométricos. Todo ello se obtuvo tanto en la primera consulta en Endocrinología como en la última consulta de seguimiento tras el diagnóstico genético. Además, en esta última, se valoró el tratamiento farmacológico hipolipemiante y la adherencia a dieta mediterránea mediante el cuestionario autocompletado PREDIMED de 14 preguntas⁹.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los resultados se expresan como media y desviación estándar –Media (DS)–. La distribución normal de las variables se analizó con el test de Kolmogorov Smirnov. Las variables cuantitativas con distribución normal se analizaron con una prueba t de Student bilateral. Las variables no paramétricas se evaluaron mediante la prueba de Friedmann y Wilcoxon. Las variables cualitativas se evaluaron mediante el test Chi al cuadrado y, cuando fue necesario, el test exacto de Fisher. Para evaluar la asociación de variables cuantitativas, se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson para las variables distribuidas de forma normal; y el coeficiente de correlación de Spearman en caso contrario. Un p-valor menor de 0,05 fue considerado estadísticamente significativo. El análisis estadístico de los datos se realizó empleando el programa SPSS 19.0.

RESULTADOS

Se evaluaron un total de 138 pacientes con resultado en el test MedPed igual o superior a 6 para estudio de diagnóstico genético de HF. La media de edad fue de 48,8 (17,7) años y el 55,8% fueron mujeres. La media de colesterol total al diagnóstico fue de 281,1 (68,4) mg/dl con un colesterol LDL 204 (65) mg/dl. Un 10,6% presentaban antecedentes de cardiopatía isquémica previa (*Tabla 2*). Un 72,4% de los pacientes se encontraban en tratamiento farmacológico hipolipemiante en el momento del diagnóstico inicial de la HF.

Tabla 2 Resultados de la muestra estudiada -Media (DS) o %-.

Variables cualitativas y cuantitativas	Media (DS) o %
Sexo (hombre / mujer)	44,2 / 55,8
Mutación Positiva / Negativa	55,8 / 44,2
Caso Familiar / Índice	24,7 / 75,3
Enfermedad cardiovascular precoz	9,5
Cardiopatía isquémica	10,6
Hipertensión arterial	16,3
Diabetes Mellitus	6,2
Fumador	12,4
Alcohol	4,7
Edad (años)	48,8 (17,7)
Puntuación MedPed	7,6 (1,9)
DDD	2,4 (1,9)

IMC (kg/m ²)	26,2 (4,9)	
	Al diagnóstico	Tras seguimiento
Colesterol total (mg/dl)	281,1 (68,4)	222,8 (68,4)
Triglicéridos (mg/dl)	113 (61,1)	106,3 (56,3)
LDL (mg/dl)	204 (65)	146 (63,5)
HDL (mg/dl)	56 (18)	55,6 (16)
Colesterol no HDL (mg/dl)	223,7 (71,5)	167,2 (69)
Apo A (mg/dl)	152,8 (26,5)	153,2 (20,2)
Apo B (mg/dl)	138 (49,1)	111,4 (23,2)
Índice de riesgo	5,4 (2,1)	4,3 (2)

Al comparar los pacientes con resultado negativo y positivo en el estudio genético no se observó asociación estadísticamente significativa entre las variables cualitativas (sexo, cardiopatía isquémica, HTA...). Tan solo se encontró una mayor tendencia al diagnóstico de diabetes mellitus en pacientes con mutación negativa ($p= 0,094$). Los pacientes con mutación positiva fueron significativamente más jóvenes, presentaban una mayor puntuación en el test MedPed, menor tensión arterial y niveles más elevados de LDL al diagnóstico (Tabla 3).

Tabla 3 Comparación de los resultados obtenidos entre los pacientes con mutación positiva y negativa para HF.

		Mutación Positiva	Mutación Negativa	p
Edad (años)		46,2 (19,3)	52 (15,11)	<0,05
Puntuación MedPed		8,3 (2,2)	6,78 (1,2)	<0,001
Edad de inicio del tratamiento (años)		37,8 (17,4)	46,4 (15,8)	<0,001
DDD		2,8 (2,1)	1,8 (1,4)	<0,01
IMC (kg/m ²)		25,7 (4,5)	27,1 (5,5)	ns
Tensión arterial sistólica (mm Hg)		122,8(16,4)	132 (20,5)	<0,05
Tensión arterial diastólica (mm Hg)		72,5 (10,2)	76,7 (11,1)	<0,05
Glucemia (mg/dl)	Al diagnóstico	89 (9,7)	97,5 (26,0)	<0,05
	Tras seguimiento	91,7 (9,6)	99,4 (39,3)	ns
Colesterol total (mg/dl)	Al diagnóstico	287,8 (67,6)	274 (70,1)	ns
	Tras seguimiento	219,5 (58,8)	226,1 (79,8)	ns
Triglicéridos (mg/dl)	Al diagnóstico	99,5 (51,7)	130,4 (68,2)	<0,01
	Tras seguimiento	92,6 (34,3)	125,1 (72,5)	<0,001
LDL (mg/dl)	Al diagnóstico	216,7 (58,7)	190,2 (70,3)	<0,05
	Tras seguimiento	144,7 (53,0)	145,6 (76)	ns
HDL (mg/dl)	Al diagnóstico	54,5 (16,6)	58,3 (19,2)	ns
	Tras seguimiento	53,4 (15,4)	58 (16,5)	ns
Colesterol no HDL (mg/dl)	Al diagnóstico	233,1 (68,4)	213,1 (74,6)	ns
	Tras seguimiento	165,7 (57,0)	168,2 (83)	ns

Apo A (mg/dl)	Al diagnóstico	141,9 (28,7)	161 (24,6)	ns
	Tras seguimiento	144,3 (19,3)	158,7 (20,5)	ns
Apo B (mg/dl)	Al diagnóstico	150,3 (54,3)	130,3 (41,8)	ns
	Tras seguimiento	114,1 (23,1)	112,7 (29,4)	ns
Índice de riesgo	Al diagnóstico	5,6 (1,8)	5,1 (2,4)	ns
	Tras seguimiento	4,3 (1,5)	4,3 (2,5)	ns

Al evaluar exclusivamente los pacientes con mutación positiva para HF (n=77), se encontraron un total de 41 mutaciones, todas ellas presentes en el receptor LDL. La más frecuente fue M143 que consiste en el cambio de Arginina por Treonina en la posición 395 (R395W) que da lugar a una mutación missense patogénica¹⁰. El tipo de mutación más frecuente fue por cambio de aminoácido (Tabla 4).

Las características basales de los pacientes con mutación positiva se recogen en la tabla 5.

Tabla 4 Tipos de mutaciones halladas y su proporción del total.

Tipo de mutación:	%
Alelo nulo	22,5
Cambio de aminoácido	48,7
Cambio número de copias: delección del exón 2 al exón 6	1,3
Delección de aminoácido	15,0
Delección en pauta + cambio de aminoácido	5,0
Delección exón 7	1,3
Inserción en pauta	1,3
Splicing	3,6
Transición G>A	1,3

Tabla 5 Características de los pacientes con diagnóstico genético confirmado de HF.

Sólo los positivos para mutación	%
Sexo (hombre / mujer)	45,5 / 54,5
Mutación M143	10,4
Familiar / Índice	24,7 / 75,3
En tratamiento al diagnóstico	82,9
Enfermedad cardiovascular precoz	8,3
Cardiopatía isquémica	9,2
HTA	13,5
Diabetes Mellitus	2,7
Fumador	9,5
Alcohol	6,8

Estigmas cutáneos	13,2
Antecedentes familiares de estigmas cutáneos	42,1
Antecedentes familiares de colesterol alto	91,3
Antecedentes familiares de cardiopatía isquémica	43,5
Antecedentes familiares de HF en la infancia	57,9
Comorbilidades cardiovasculares	15,8

Al comparar los casos familiares y los casos índice con estudio genético positivo de HF, se observó cómo los casos familiares presentaban una edad media menor (32,89 -19,2-) que los casos índices (50,3 -17,6-) con una $p < 0,001$; así como una menor edad de inicio del tratamiento hipolipemiante. No se encontraron otras diferencias significativas, a excepción del colesterol LDL al diagnóstico, el cual tuvo valores más elevados en los casos índice (226,8 -52-mg/dl) que en los casos familiares (181,9 -64,3- mg/dl) con una $p < 0,005$ (Tabla 6).

Tabla 6 Comparación de los resultados obtenidos en las variables cuantitativas entre los casos familiares y los casos índices. (ns = no significativo)

Variables cuantitativas	Casos familiares	Casos índices	p	
Edad (años)	32,9 (19,2)	50,3 (17,6)	<0,001	
Edad de inicio de tratamiento	29,1 (17,6)	38,9 (16,7)	<0,001	
DDD	1,9 (1,7)	2,9 (2,2)	=0,075	
IMC (kg/m²)	24,4 (5,6)	26,1 (4,1)	ns	
Glucemia (mg/dl)	Al diagnóstico	87,4 (11,4)	89,3 (9,5)	ns
	Tras seguimiento	91,7 (7,7)	91,4 (10,1)	ns
Colesterol total (mg/dl)	Al diagnóstico	262,8 (67)	295,5 (64,6)	=0,075
	Tras seguimiento	209,1 (38,8)	223,9 (64,4)	ns
Triglicéridos(mg/dl)	Al diagnóstico	92,9 (33,8)	102,7 (56,3)	ns
	Tras seguimiento	95,4 (35,4)	92,1 (34,3)	ns
LDL (mg/dl)	Al diagnóstico	181,9 (64,3)	226,8 (52)	<0,005
	Tras seguimiento	127 (34,9)	151,2 (57,1)	ns
HDL (mg/dl)	Al diagnóstico	53,3 (17,8)	53,8 (17,3)	ns
	Tras seguimiento	54,4 (18,8)	54,1 (14,7)	ns
Colesterol no HDL (mg/dl)	Al diagnóstico	211,6 (69,2)	240,6 (66,5)	ns
	Tras seguimiento	153,7 (42,1)	169,8 (60,8)	ns
Índice de riesgo	Al diagnóstico	5,5 (2,0)	5,9 (1,8)	ns
	Tras seguimiento	4,2 (1,5)	4,4 (1,5)	ns

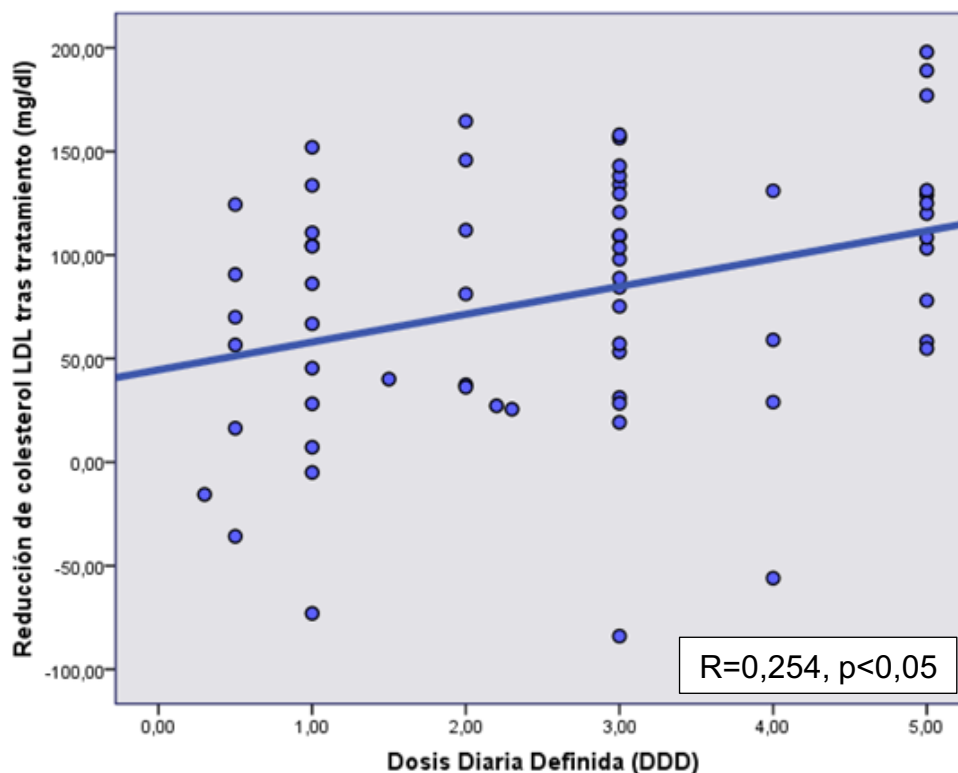
Al diagnóstico genético de HF y tras el seguimiento, la reducción de niveles en la mayoría de las variables cuantitativas estudiadas fue significativa, con una reducción media del colesterol LDL de 72 mg/dl (29,8%). (Tabla 7)

Tabla 7 Comparación de los resultados obtenidos en las variables cuantitativas tras el diagnóstico y el tratamiento de la HF.

	Al diagnóstico	Tras el seguimiento	p
Glucemia	89 (9,7)	91,7 (9,6)	<0,05
Colesterol total	287,8 (67,6)	219,5 (58,8)	<0,001
Triglicéridos	99,5 (51,7)	92,6 (34,3)	ns
LDL	216,7 (58,7)	144,7 (53)	<0,01
HDL	54,5 (16,5)	53,4 (15,4)	ns
Colesterol no HDL	233,1 (68,4)	165,7 (57)	<0,001
Apo A	141,9 (28,7)	144,3 (19,3)	ns
Apo B	150,3 (54,3)	114,1 (23,1)	<0,05
Índice de riesgo	5,6 (1,8)	4,3 (1,5)	<0,001

Al correlacionar la dosis de tratamiento farmacológico hipolipemiante con la reducción de los niveles de LDL se observó una correlación positiva estadísticamente significativa $R=0,254$, $p<0,05$ (Gráfica 1)

Gráfica 1 Relación entre la reducción de LDL tras tratamiento en los pacientes con mutación y la Dosis Diaria Definida (DDD)



Al valorar el test de adherencia a dieta mediterránea en pacientes con HF se encontraron los siguientes resultados¹¹ (Tabla 9). La correlación de la puntuación en el test de adherencia con los niveles de colesterol circulante demostró una correlación positiva estadísticamente significativa (Tabla 10 y Gráfica 2).

Tabla 8 Porcentaje (%) de respuestas afirmativas y negativas que dieron los pacientes con mutación encuestados mediante el test de dieta mediterránea.

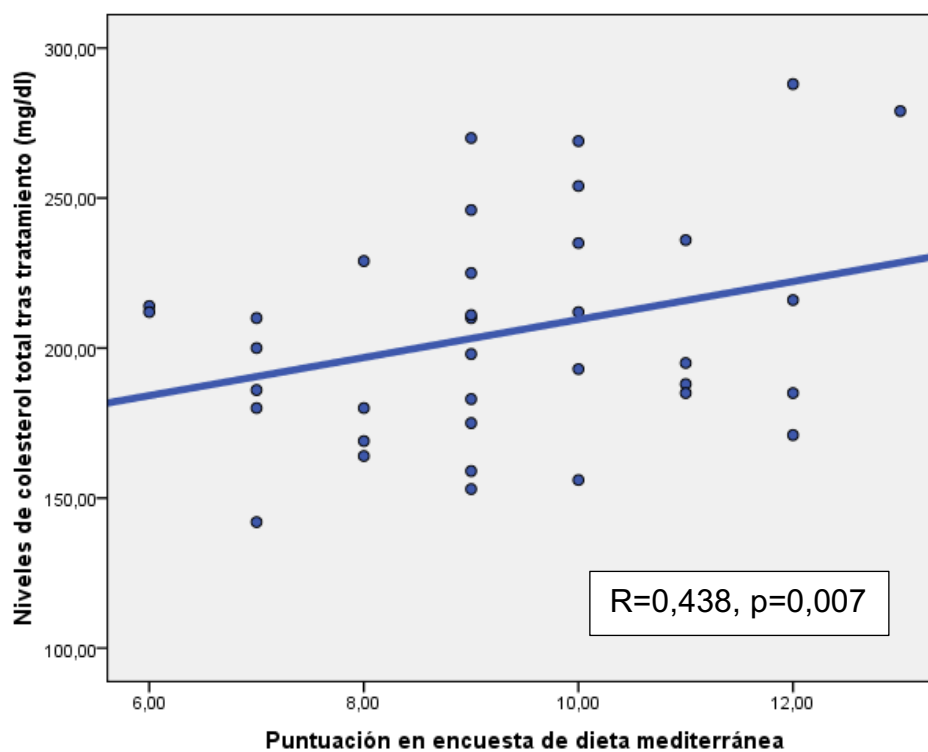
Pregunta		Sí	No
1	¿Usa usted el aceite de oliva como principal grasa para cocinar? Sí =1 punto	94,9	5,1
2	¿Cuánto aceite de oliva consume en total al día (incluyendo el usado para freír, el de las comidas fuera de casa, las ensaladas, etc.)? Dos o más cucharadas =1 punto	87,2	12,8
3	¿Cuántas raciones de verdura u hortalizas consume al día (las guarniciones o acompañamientos contabilizan como ½ ración? Dos o más al día (al menos una de ellas en ensaladas o crudas)= 1 punto	64,1	35,9
4	¿Cuántas piezas de fruta (incluyendo zumo natural) consume al día? Tres o más al día= 1 punto	61,5	38,5
5	¿Cuántas raciones de carnes rojas, hamburguesas, salchichas o embutidos consume al día (una ración equivale a 100-150 gr)? Menos de una al día= 1 punto	87,2	12,8
6	¿Cuántas raciones de mantequilla, margarina o nata consume al día (una porción individual equivale a 12 gr)? Menos de una al día= 1 punto	79,5	20,5
7	¿Cuántas bebidas carbonatadas y/o azucaradas (refrescos, colas, tónicas, Bitter) consume al día? Menos de una al día= 1 punto	87,2	12,8
8	¿Bebe vino? ¿Cuánto consume a la semana? Tres o más vasos por semana= 1 punto	20,5	79,5
9	¿Cuántas raciones de legumbres consume a la semana (una ración o plato equivale a 150 gr)? Tres o más por semana= 1 punto	33,3	66,7
10	¿Cuántas raciones de pescado o mariscos consume a la semana (un plato, pieza o ración equivale a 100-150 gr de pescado o 4-5 piezas de marisco)? Tres o más por semana= 1 punto	53,8	46,2
11	¿Cuántas veces consume repostería comercial (no casera) como galletas, flanes, dulces o pasteles a la semana? Menos de tres por semana= 1 punto	66,7	33,3
12	¿Cuántas veces consume frutos secos a la semana (una ración equivale a 30 gr)? Una o más por semana= 1 punto	69,2	30,8
13	¿Consume preferentemente carne de pollo, pavo o conejo en vez de ternera, cerdo, hamburguesas o salchichas (carne de pollo: una pieza o ración equivale a 100-150 gr)? Sí= 1 punto	89,7	10,3

14	¿Cuántas veces a la semana consume los vegetales cocinados, la pasta, el arroz y otros platos aderezados con una salsa de tomate, ajo, cebolla o puerro elaborada a fuego lento con aceite de oliva (sofrito)? Dos o más por semana= 1 punto	59	41
-----------	--	----	----

Tabla 9 Correlación entre los resultados del test de dieta mediterránea y niveles de colesterol obtenidos tras el tratamiento.

	R	p
Colesterol total	0,438	0,007
Colesterol LDL	0,398	0,016
Colesterol HDL	0,153	ns
Colesterol no HDL	0,402	0,015

Gráfica 2 Relación entre los resultados de colesterol total tras el tratamiento y la puntuación obtenida en el test de dieta mediterránea.



DISCUSIÓN

La Hipercolesterolemia Familiar (HF) heterocigota es la enfermedad genética más frecuente de la población general afectando a 1/300-500 personas¹². De hecho, es la causa genética más habitual asociada con la

enfermedad aterosclerótica y la mortalidad por causa cardiovascular. Son numerosos los estudios que demuestran una reducción de la mortalidad total debido al tratamiento intensivo con hipolipemiantes (estatinas y ezetimiba) y probablemente al seguimiento de estilos de vida saludables por las personas que padecen la enfermedad^{13 14 15}.

El tipo de mutación en el receptor de la lipoproteína de baja densidad (LDLR) es la causa genética subyacente más frecuente. Sin embargo, existen otros factores genéticos, ambientales y metabólicos que influyen en la expresividad clínica de la enfermedad. Aunque la terapia hipolipemiente ha mejorado en los últimos años, la mayoría de personas con HF no logra un colesterol LDL en rango adecuado; de hecho son considerados según las guías clínicas actuales como individuos de riesgo cardiovascular extremo¹⁶. Esto hace que sea imprescindible un diagnóstico y tratamiento temprano de la enfermedad con el fin de evitar sus graves consecuencias⁹.

Los resultados de la presente cohorte son similares a otros publicados previamente¹⁴. En ellos se demuestra la eficacia del diagnóstico genético como base fundamental para asegurar un tratamiento de alta potencia hipolipemiente, con una reducción significativa de los niveles de LDL a lo largo del seguimiento (en torno al 30%). De hecho, los pacientes con mutación positiva presentan valores de DDD cercanos a 3. Esto indica que están en tratamiento hipolipemiente con dosis elevadas de estatinas de alta potencia o en combinación con otros fármacos. Además, el presente estudio muestra una clara correlación lineal entre el grado de potencia del tratamiento hipolipemiente y la reducción del colesterol LDL en pacientes con HF semejante a aquellos con hipercolesterolemia poligénica. Sin embargo, los niveles objetivos alcanzados de LDL distan de los recomendados en las guías europeas de cardiología más recientes (<100 mg/dl)¹⁶.

Además, los pacientes con mutación positiva para la enfermedad fueron diagnosticados y tratados a una edad más temprana que aquellos sin la mutación. De hecho, un alto porcentaje acudieron a la primera visita en la Unidad de Lípidos del HCUV en tratamiento hipolipemiente previo a la confirmación genética. Esto puede deberse, bien, a niveles más elevados de colesterol LDL que en la población general lo que obliga a iniciar el tratamiento sin un

diagnóstico definitivo; o bien, a una mayor sensibilización a factores de riesgo cardiovascular (como el nivel de colesterol circulante) por historia de familiares afectados de hipercolesterolemia o enfermedad cardiovascular precoz. Resulta significativo cómo aquellos pacientes con mutación negativa presentan un cuadro de síndrome metabólico más evidente (mayor presencia de diabetes, niveles más elevados de triglicéridos y/o glucemia en plasma) que aquellos con diagnóstico genético de HF. Esto evidencia el solapamiento de ambas entidades en aquellos sujetos con alto riesgo cardiovascular.

Por otro lado, los casos familiares tras el estudio en cascada (después del diagnóstico genético de HF en un caso índice) comenzaron con tratamiento a edades más tempranas que los casos índices y con menor nivel de LDL. Esto apoya la utilidad del estudio en cascada en la HF para lograr una intervención precoz, y demuestra la dificultad del diagnóstico de HF heterocigota en sujetos jóvenes con niveles aparentemente en rango normal de colesterol en sangre. Desgraciadamente, la ratio de casos índices/familiares en nuestra cohorte dista mucho de ser la ideal (75,3/24,7). Esta situación es habitual en la mayor parte de las clínicas de lípidos por diversos motivos: migración familiar, desconocimiento o mala información. Sin embargo, es en este subgrupo de pacientes donde una intervención precoz va a suponer un mayor nivel de beneficio cardiovascular. De hecho, son numerosas las medidas encaminadas a extender el estudio en cascada de los casos familiares, incluso durante la edad pediátrica.

Por último, resulta especialmente llamativo el alto grado de adherencia a dietas cardiosaludables como la dieta mediterránea. Todos los pacientes presentan valores en test PREDIMED por encima de 6, compatible con elevada y muy elevada adherencia. Es más, al contrario de lo que cabría esperar y a pesar del alto grado de adherencia, aquellos pacientes con mayor puntuación en el test presentan mayores niveles de colesterol total. Esta situación, a priori no esperable, es perfectamente justificable por el alto grado de implicación y sensibilización en pacientes con diagnóstico de HF de la importancia de un estilo de vida saludable. Además, apoya que el estudio genético se utilice como una herramienta educativa y de motivación en este subgrupo de pacientes.

CONCLUSIONES

- ✓ Los pacientes con mutación negativa presentaron un cuadro compatible con síndrome metabólico.
- ✓ Los pacientes con familiares diagnosticados de HF consultan sobre la posibilidad de padecer la enfermedad de forma precoz, por lo que reciben tratamiento hipolipemiante a edades más tempranas.
- ✓ El estudio en cascada facilita el diagnóstico de HF heterocigota en sujetos jóvenes con niveles aparentemente en rango normal de colesterol.
- ✓ A pesar de que es necesario realizar el estudio en cascada a los familiares del caso índice, actualmente la ratio casos índices/familiares es menor de la recomendable.
- ✓ Los pacientes diagnosticados de HF están más concienciados de la importancia de la enfermedad y de las consecuencias sobre su salud, por lo que mantienen una mayor adherencia a la dieta mediterránea.
- ✓ Sin embargo, la mayoría de los pacientes con HF no logra el objetivo de LDL aconsejado por las guías clínicas actuales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Civeira F, Rodríguez-Rey JC, Pocoví M. *Introducción a la genética y su utilidad en el diagnóstico de las enfermedades cardiovasculares: conceptos básicos y el ejemplo de la Hipercolesterolemia Familiar*. Rev Esp Cardiol. 2009 May 14;09(Supl.B):14–23.
2. Harrison, Kasper, Fauci, Hauser, Longo, Jameson, Loscalzo. *Principios de Medicina Interna*. 19ª edición. Vol. 2. McGrawHill Education; 2015. 2441-2.
3. Mata P, Alonso R, Ruiz A, Gonzalez-Juanatey JR, Badimón L, Díaz-Díaz JL, et al. *Diagnóstico y tratamiento de la Hipercolesterolemia Familiar en España: documento de consenso*. Med Fam SEMERGEN. 24–33.
4. C. Rozman P. Farreras. *Medicina Interna Volumen II*. 17ª edición. ELSEVIER; 2012. 1733-7
5. Henry M. Kronenberg, Shlomo Melmed, Kenneth S. Polonsky, P. Reed Larsen. Williams. *Tratado de Endocrinología*. 11ª edición. Elsevier Saunders; 2009. 1631-35.
6. David G. Gardner, Dolores Shoback. GREENSPAN. *Endocrinología básica y clínica*. 9ª edición. McGrawHill; 687.
7. Consejería de Sanidad. Dirección General de Salud Pública. Junta de Castilla y León. *Programa de Detección Precoz de la Hipercolesterolemia Familiar: CASCADA FAMILIAR* [Internet]. 2016. [Consultado en 2018]. Disponible en: <http://www.sclodyn.org/ficheros/1163>
8. *Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease* - PubMed - NCBI [Internet]. 2013. [Consultado en 2018]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23956253>
9. Rubio-Marín P, Michán-Doña A, Maraver-Delgado J, Arroyo-Olivares R, Barrado Varea R, Pérez de Isla L, et al. *Programa de cribado en cascada para la detección de la Hipercolesterolemia Familiar*. Endocrinol Diabetes

Nutr [Internet]. 2018 [Consultado en 2018]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2530016418300168>

10. Meshkov AN, Stambol'skiĭ DV, Krapivner SR, Bochkov VN, Kukharchuk VV, Malyshev PP. *Low density lipoprotein receptor gene mutations in patients with clinical diagnosis of familial hypercholesterolemia*. Kardiologĭia. 2004;44(9):58–61.
11. Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a *Mediterranean diet and survival in a Greek population*. N Engl J Med. 2003 Jun 26;348(26):2599–608.
12. Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS. Familial hypercholesterolemia. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*, Volume II. New York, NY: McGraw-Hill, 2001:2863–913.
13. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group: *Mortality in treated heterozygous familial hypercholesterolaemia: implications for clinical management*. Atherosclerosis 1999;142:105–12.
14. Neil A, Cooper J, Betteridge J, 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;29:2625–33.
15. Versmissen J, Oosterveer DM, Yazdanpanah M, et al. *Efficacy of statins in familial hypercholesterolaemia: a long term cohort study*. BMJ 2008;337:a2423.
16. Alonso R, Mata N, Castillo S, et al. *Cardiovascular disease in familial hypercholesterolaemia: influence of low-density lipoprotein receptor mutation type and classic risk factors*. Atherosclerosis 2008;200:315–21.



Universidad de Valladolid

Evaluación del control metabólico, perfil cardiovascular y adherencia a dieta mediterránea en una cohorte de Hipercolesterolemia Familiar

Fernández Martínez, Paula - Ibáñez Nieto, Marta¹ - Díaz Soto, Gonzalo²

¹Grado en Medicina. Universidad de Valladolid, ²Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico Universitario de Valladolid.



Introducción y objetivo:

- o La Hipercolesterolemia Familiar (HF) es una enfermedad hereditaria (autosómica dominante), secundaria a mutaciones en los genes relacionados con el metabolismo de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), consistente en el aumento de las concentraciones plasmáticas de estas lipoproteínas.
- o El objetivo del presente estudio fue evaluar el grado de control metabólico, el riesgo cardiovascular, los antecedentes cardiovasculares y la adherencia a estilos de vida cardiosaludables en una cohorte de pacientes con HF heterocigota diagnosticada genéticamente.

Material y métodos:

Estudio de cohortes retrospectivo de todos los pacientes atendidos con diagnóstico genético de HF heterocigota en seguimiento por el servicio de Endocrinología y Nutrición del HCUV desde 2009 a 2017. Se recogieron antecedentes personales y familiares, datos clínicos, bioquímicos (perfil lipídico), genéticos y antropométricos tanto en la primera consulta como en la última de seguimiento. Se valoró el tratamiento farmacológico hipolipemiante y la adherencia a dieta mediterránea mediante el cuestionario autocompletado PREDIMED de 14 preguntas.

Resultados:

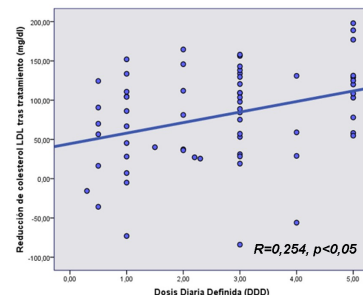
Se evaluaron un total de 138 pacientes con edad media de 48,8 (17,7) años, con test MEDPED ≥ 6 , de los cuales 55,8% fueron positivos para la mutación. El 55,8% fueron mujeres. La media de colesterol total al diagnóstico fue 281,1 (68,4) mg/dl con un LDL de 204 (65) mg/dl. El 10,6% había presentado cardiopatía isquémica previamente. Un 72,4% de los pacientes se encontraban en tratamiento farmacológico hipolipemiante en el momento del diagnóstico inicial de la HF. La mutación más frecuente fue M143 (cambio de Arginina por Treonina en la posición 395). El tipo de mutación más frecuente fue por cambio de aminoácido.

	Mutación Positiva	Mutación Negativa	p
Edad (años)	46,2 (19,3)	52,0 (15,11)	<0,05
Puntuación MedPed	8,3 (2,2)	6,78 (1,2)	<0,001
Edad de inicio del tratamiento (años)	37,8 (17,4)	46,4 (15,8)	<0,001
DDD	2,8 (2,1)	1,8 (1,4)	<0,01
IMC (kg/m ²)	25,7 (4,5)	27,1 (5,5)	ns
Tensión arterial sistólica (mm Hg)	122,8(16,4)	132,0 (20,5)	<0,05
Tensión arterial diastólica (mm Hg)	72,5 (10,2)	76,7 (11,1)	<0,05
Glucemia (mg/dl)	Al diagnóstico 89,0 (9,7)	97,5 (26,0)	<0,05
	Tras seguimiento 91,7 (9,6)	99,4 (39,3)	ns
Colesterol total (mg/dl)	Al diagnóstico 287,8 (67,6)	274 (70,1)	ns
	Tras seguimiento 219,5 (58,8)	226,1 (79,8)	ns
Triglicéridos (mg/dl)	Al diagnóstico 99,5 (51,7)	130,4 (68,2)	<0,01
	Tras seguimiento 92,6 (34,3)	125,1 (72,5)	<0,001
LDL (mg/dl)	Al diagnóstico 216,7 (58,7)	190,2 (70,3)	<0,05
	Tras seguimiento 144,7 (53,0)	145,6 (76,0)	ns
HDL (mg/dl)	Al diagnóstico 54,5 (16,5)	58,3 (19,2)	ns
	Tras seguimiento 53,4 (15,4)	58,0 (16,5)	ns
Colesterol no HDL (mg/dl)	Al diagnóstico 233,1 (68,4)	213,1 (74,6)	ns
	Tras seguimiento 165,7 (57,0)	168,2 (83)	ns
Apo A (mg/dl)	Al diagnóstico 141,9 (28,7)	161,0 (24,6)	ns
	Tras seguimiento 144,3 (19,3)	158,7 (20,5)	ns
Apo B (mg/dl)	Al diagnóstico 150,3 (54,3)	130,3 (41,8)	ns
	Tras seguimiento 114,1 (23,1)	112,7 (29,4)	ns
Índice de riesgo	Al diagnóstico 5,6 (1,8)	5,1 (2,4)	ns
	Tras seguimiento 4,3 (1,5)	4,3 (2,5)	ns

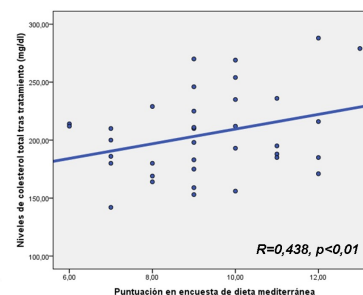
Tabla 1. Comparación de los resultados obtenidos entre los pacientes con mutación positiva y negativa para HF.

Variables cuantitativas	Casos familiares	Casos índices	P
Edad (años)	32,9 (19,2)	50,3 (17,6)	<0,001
Edad de inicio de tratamiento	29,1 (17,6)	38,9 (16,7)	<0,001
DDD	1,9 (1,7)	2,9 (2,2)	=0,075
IMC (kg/m ²)	24,4 (5,6)	26,1 (4,1)	ns
Glucemia (mg/dl)	Al diagnóstico 87,4 (11,4)	89,3 (9,5)	ns
	Tras seguimiento 91,7 (7,7)	91,4 (10,1)	ns
Colesterol total (mg/dl)	Al diagnóstico 262,8 (67)	295,5 (64,6)	=0,075
	Tras seguimiento 209,1 (38,8)	223,9 (64,4)	ns
Triglicéridos (mg/dl)	Al diagnóstico 92,9 (33,8)	102,7 (56,3)	ns
	Tras seguimiento 95,4 (35,4)	92,1 (34,3)	ns
LDL (mg/dl)	Al diagnóstico 181,9 (64,3)	226,8 (52,0)	<0,005
	Tras seguimiento 127,0 (34,9)	151,2 (57,1)	ns
HDL (mg/dl)	Al diagnóstico 53,3 (17,8)	53,8 (17,3)	ns
	Tras seguimiento 54,4 (18,8)	54,1 (14,7)	ns
Colesterol no HDL (mg/dl)	Al diagnóstico 211,6 (69,2)	240,6 (66,5)	ns
	Tras seguimiento 153,7 (42,1)	169,8 (60,8)	ns
Índice de riesgo	Al diagnóstico 5,5 (2,0)	5,9 (1,8)	ns
	Tras seguimiento 4,2 (1,5)	4,4 (1,5)	ns

Tabla 2. Comparación de los resultados obtenidos en las variables cuantitativas entre los casos familiares y los casos índices



Gráfica 1. Relación entre la reducción de LDL tras tratamiento en los pacientes con mutación y la dosis diaria definida (DDD).



Gráfica 2. Relación entre los resultados de colesterol total tras el tratamiento y la puntuación obtenida en el test de dieta mediterránea.

Conclusiones:

- Los pacientes con mutación negativa presentaron un cuadro compatible con síndrome metabólico.
- Los pacientes con familiares diagnosticados de HF consultan sobre la posibilidad de padecer la enfermedad de forma precoz, por lo que reciben tratamiento hipolipemiante a edades más tempranas.
- El estudio en cascada facilita el diagnóstico de HF heterocigota en sujetos jóvenes con niveles aparentemente en rango normal de colesterol circulante.
- A pesar de que es necesario realizar el estudio en cascada a los familiares del caso índice, actualmente la ratio casos índices/familiares es menor de la recomendable.
- Los pacientes diagnosticados de HF están más concienciados de la importancia de la enfermedad y de las consecuencias sobre su salud, por lo que mantienen una mayor adherencia a la dieta mediterránea. Sin embargo, la mayoría de los pacientes con HF no logra el objetivo de LDL aconsejado por las guías clínicas actuales.