



## 1182 - ASOCIACIÓN DE LA ELEVACIÓN DE LIPOPROTEÍNA (A) Y FENOTIPO CLÍNICO DE HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR

Jaime Muñoz Castellanos<sup>1,2</sup>, Paula Martínez De La Cruz<sup>1</sup>, María Bofounas<sup>1</sup>, Juan Manuel Acedo Sanz<sup>1</sup>, José Miguel Ramos Andrino<sup>1</sup>, María Luisa Casas Losada<sup>1</sup>, María Isabel González Andrada<sup>1</sup> y Carlos Guijarro Herráiz<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Alcorcón, España. <sup>2</sup>Universidad Rey Juan Carlos, Alcorcón, España.

### Resumen

**Objetivos:** Evaluar la contribución del incremento de Lp(a) al desarrollo de hipercolesterolemia en pacientes con sospecha de hipercolesterolemia familiar (HF) y estudio genético (EGHF) negativo. Describir las características clínicas y la respuesta a tratamiento de los pacientes con lipoproteína (a)(Lp(a)) elevada ( $\geq$  50 mg/dl) en presencia y ausencia de variantes genéticas habituales de HF (receptores de c-LDL, ApoB y enzima PCSK9).

**Métodos:** Estudio de cohortes retrospectivo. Se incluyeron datos de pacientes evaluados en consulta de lípidos con sospecha de HF (MEDPED  $\geq$  4), estudio genético(EGHF) y determinación de Lp(a). Se recogió historia familiar y personal de enfermedad y factores de riesgo cardiovascular, perfil lipídico basal y en respuesta a 3 escalones de tratamiento (estatinas alta potencia, estatinas alta potencia + ezetimiba, inhibidores PCSK9).

**Resultados:** Se incluyeron 112 pacientes (53,5% mujeres, edad media  $47,1 \pm 15,3$  años) y se estableció una cohorte de 75 pacientes con EGHF positivo y otra cohorte de 37 pacientes con EGHF negativo. Se observaron diferencias en el perfil lipídico: niveles de Lp(a) de riesgo fue más frecuente en pacientes con EGHF negativo (57 vs. 32%;  $p = 0,012$ ), mientras que la cohorte con EGHF positivo presentó mayor elevación de colesterol total (357 vs 323 mg/dl;  $p = 0,002$ ), LDL (275 vs. 227 mg/dl;  $p < 0,001$ ) sin diferencias significativas en triglicéridos y c-HDL ni en el resto de factores de riesgo cardiovascular. Paradójicamente, la enfermedad cardiovascular precoz fue más frecuente en pacientes con EGHF negativo (11 vs. 27%;  $p < 0,001$ ). La presencia de Lp(a) elevada se asoció a mayor riesgo de enfermedad cardiovascular (HR 3,07;  $p = 0,045$ ) independientemente de la presencia de EGHF. En relación a la respuesta a tratamiento: con el c-LDL, se observó menor respuesta a estatinas o tratamiento combinado en la cohorte con EGHF negativo y en relación con la Lp(a) se observó un incremento significativo global tras el tratamiento combinado (+ 10,7 mg/dl;  $p = 0,041$ ). El único fármaco que demostró reducirla fueron los inhibidores de PCSK9 (- 17,5 mg/dl;  $p < 0,001$ ).

**Análisis descriptivo, principales variables.** Se observan diferencias significativas en el perfil lipídico. A pesar de obtener una puntuación MEDPED significativamente menor, la frecuencia de aparición de eventos cardiovasculares precoces casi se triplica en la cohorte en la que no se detectó variable genética definitoria de HF

Parámetro	Global (n = 112)	EG + (n = 75)	EG - (n = 37)	p
-----------	------------------	---------------	---------------	---

Edad (años)	47,1 (15,3)	44,4 (15,5)	52,5 (13,4)	NS
Sexo (M:V %)	53,5:46,5	54,7:45,3	51,4:48,6	NS
DM (%)	5,4	6,7	2,7	NS
HTA (%)	17,9	16	21,6	NS
No fumador (%)	47,3	49,3	43,2	NS
Exfumador (%)	27,7	26,7	29,7	NS
Fumador (%)	25,0	24,0	27,0	NS
CT basal (mg/dl)	345,7 (70,6)	357,1 (78,6)	323,1 (44,1)	<b>0,002</b>
CT final (mg/dl)	155,7 (37,7)	152,5 (34,2)	162,0 (42,8)	NS
c-LDL basal (mg/dl)	258,7 (72,0)	274,8 (78,5)	226,7 (42,3)	<b>&lt; 0,001</b>
c-LDL final (mg/dl)	81,7 (32,6)	81,5 (31,6)	82,1 (34,8)	NS
HDL basal (mg/dl)	59,7 (16,4)	58,4 (15,8)	62,6 (17,4)	NS
Lp(a) > 50 mg/dl (%)	40,2	32,0	57,0	<b>0,05</b>
Tg Log basal	2,0 (0,2)	1,9 (0,1)	2,1 (0,2)	NS
MEDPED	8,21 (3,8)	8,9 (4,1)	6,8 (2,7)	0,007
AF ECV (%)	50,0	44,0	62,2	NS
AP ECV (%)	16,1	10,7	27,0	<b>&lt; 0,001</b>

EG: estudio genético; CT: colesterol total; Tg: triglicéridos; AF ECV: antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular; AP ECV: antecedentes personales de enfermedad cardiovascular.

Diferencias en los parámetros lipídicos en las dos cohortes de estudio antes (I) y en la primera revisión (R) tras cada uno de los esquemas de tratamiento

Variable	Global				EG +				EG -			
	Media (DE)	Dif.	N	p	Media (DE)	Dif.	N	p	Media (DE)	Dif.	N	p
CT (I)	291,3 (52,8)				298,9 (50,8)				276,0 (54,9)			
CT (R)	207,5 (36,5)	-83,7		< 0,001	211,8 (34,2)	-87,1		< 0,001	199,0 (40,8)	-77		< 0,001
c-LDL (I)	208,5 (53,2)				219,3 (51,7)				187,0 (51,1)			
c-LDL (R)	131,2 (32,0)	-77,3		< 0,001	138,8 (32,8)	-80,4		< 0,001	115,9 (24,8)	-71,1		< 0,001
TG (I)	108,9 (52,4)				101,5 (53,2)				123,8 (49,0)			
TG (R)	94,4 (49,2)	-14,5	48	0,032	83,3 (36,4)	-18,1	32	0,008	116,4 (63,9)	-7,3	16	NS
Lp(a) (I)	28,8 (45,4)				23,5 (33,9)				39,3 (62,7)			
Lp(a) (R)	31,9 (40,3)	+3,1		NS	31,4 (30,3)	+7,8		NS	32,9 (56,4)	+6,4		NS
c-HDL (I)	62,9 (25,9)				62,3 (28,9)				64,1 (19,3)			
c-HDL (R)	57,7 (15,4)	-5,2		NS	56,7 (13,2)	-5,6		NS	59,69 (11,9)	-4,5		NS

	CT (I)	263,6 (18,9)			266,2 (85,7)			257,1 (59,7)		
	CT (R)	169,1 (47,4)	-94,5	< 0,001	165,8 (43,9)	-100,3	< 0,001	177,2 (55,6)	-79,9	< 0,001
2º escalón (estati- nas alta potencia + ezetim- ba)	c-LDL (I)	185,6 (76,4)			193,7 (83,0)			165,1 (52,5)		
	c-LDL (R)	99,1 (34,4)	-86,4	88 < 0,001	99,6 (32,9)	-94,1	63 < 0,001	97,9 (38,7)	-67,1	< 0,001
	TG (I)	103,5 (55,6)			88,5 (36,9)			141,4 (74,8)		
	TG (R)	84,6 (48,4)	-18,7	< 0,001	75,4 (37,7)	-13,1	0,018	108,5 (63,4)	-32,8	25 0,007
	Lp(a) (I)	31,8 (42,7)			24,5 (29,6)			49,1 (61,4)		
	Lp(a) (R)	42,5 (50,5)	+10,7	85 0,041	32,1 (36,1)	+7,4	60 0,067	67,6 (69,1)	+18,4	NS
	c-HDL (I)	57,8 (13,2)			56,0 (12,2)			64,4 (14,7)		
	c-HDL (R)	53,0 (16,3)	-4,8	88 < 0,001	21,1 (15,2)	-4,8	63 0,004	57,6 (18,3)	-4,8	NS
	CT (I)	236,2 (79,3)			221,1 (68,2)			274,1 (95,8)		
	CT (R)	133,4 (40,1)	-102,8	< 0,001	133,3 (35,8)	-87,8	< 0,001	133,8 (51,7)	-140,3	< 0,001
3er escalón (i PCSK- 9)	c-LDL (I)	154,7 (69,3)			141,5 (56,0)			187,8 (89,8)		
	c-LDL (R)	54,5 (32,9)	-100,2	35 < 0,001	56,3 (27,8)	-85,1	25 < 0,001	49,9 (44,6)	-137,9	< 0,001
	TG (I)	126,8 (74,6)			101,8 (38,1)			189,6 (53,2)		
	TG (R)	99,1 (48,5)	-27,7	0,014	88,2 (34,1)	-13,5	0,042	126,4 (68,2)	-63,2	10 NS
	Lp(a) (I)	66,0 (62,0)			60,9 (59,3)			78,1 (70,0)		
	Lp(a) (R)	48,5 (43,8)	-17,5	34 < 0,001	44,6 (42,9)	-16,2	24 0,004	57,7 (46,9)	-20,3	0,044
	c-HDL (I)	57,7 (15,0)			59,2 (17,0)			54,1 (7,8)		
	c-HDL (R)	57,0 (13,6)	-0,7	35 NS	58,4 (15,0)	-0,7	25 NS	53,6 (9,0)	-0,5	NS

CT: colesterol total; Tg: triglicéridos.

*Discusión:* En concordancia con otros estudios, alrededor del 30% de pacientes con criterios clínicos de HF no muestran variante conocida en EGHF. Además, la elevación de Lp(a) subyace al incremento de LDL calculado según los métodos habituales (estimación de Friedewald), lo que explica la presencia de fenotipo similar a HF en ausencia de variantes genéticas. En nuestra cohorte, la Lp(a) elevada se asoció a mayor frecuencia de enfermedad cardiovascular precoz de forma independiente, lo que refuerza la recomendación de su análisis como parte del perfil lipídico. Se ha descrito leve incremento de Lp(a) tras tratamiento con estatinas, pero no con tratamiento combinado.

*Conclusiones:* La elevación de Lp(a) es más frecuente en pacientes con fenotipo HF y EGHF negativo, asocia a una mayor frecuencia de enfermedad cardiovascular y peor respuesta al tratamiento hipolipemiente. La medición de Lp(a) debería realizarse ante la sospecha de HF e incluso en población general (factor de riesgo independiente). La relevancia clínica de la elevación de Lp(a) con el tratamiento combinado (estatina + ezetimiba) requiere evaluación adicional.