

Lípidos

89

DÉFICIT DE APOLIPOPROTEÍNA A1

E. Gallego D. López de Lara, J. Sánchez y G. Lledó

S. Endocrinología Pediátrica. H. U. 12 de Octubre de Madrid.

Varón de 25 años enviado a Endocrinología infantil a la edad de 5 años por hipercolesterolemia y antecedentes de Hipercolesterolemia Familiar. Abuelos materno y paterno fallecidos por IAM antes de los 55 años. Estudio lipídico al año de vida: CT 268 mg/dl resto normal. En nuestra consulta, a los 5 años, presenta el siguiente perfil lipídico tras dieta hipolipemiente: CT 178 mg/dl, C-LDL 158 mg/dl, C-HDL 3 mg/dl, TG 66 mg/dl, CT/C-HDL 59 (normal < 3,5), C-LDL/C-HDL 52 (normal < 2,5). ApoA1 indecible, ApoB 122 mg/dl (normal 55-165). Exploración física: Xantomas lineales en muñecas y huecos poplíteos (aparecidos a los 3 años de vida). Exploración oftalmológica normal. Peso y talla -1,2DS. Hormonas tiroideas, somatomedina C y estudio de hormona de crecimiento normal (talla final acorde con su talla genética). Estudio familiar: Madre CT 257 mg/dl, C-LDL 153 mg/dl, C-HDL 45 mg/dl; Padre CT 235 mg/dl, C-LDL 167 mg/dl, C-HDL 38 mg/dl; Hermana CT normal, C-HDL 40 mg/dl. Se inició colestiramina a 0,4 mg/kg/día (2 gr/día). Tras 4 años de tratamiento desaparecen los xantomas, mejora el perfil lipídico (CT 105 mg/dl, C-LDL 66 mg/dl, TG 97 mg/dl) manteniendo niveles muy bajos de HDL (8 mg/dl). Por excreción aumentada de grasas en heces se realiza biopsia intestinal que presenta microvacuolización del citoplasma en vellosidades intestinales y se disminuye la dosis de colestiramina a 0,2 mg/kg/día. Biopsia posterior normal. A los dos años reaparece xantoma lineal en hueso poplíteo izquierdo que persiste en la actualidad. Desde los 17 años de edad presenta anillo lipídico completo bilateral (arcus corneae), no presentando opacidades corneales (último control hace 2 años). Desde el punto de vista cardiológico se realiza el primer estudio a los 16 años, que fue normal (ECG, Rx tórax). Al año siguiente se realizó cateterismo cardiaco con angiografía coronaria, siendo las arterias coronarias normales. Desde entonces se realiza ecocardiografía doppler cada 2 años (última normal). Otros parámetros de riesgo cardiovascular han sido negativos (homocisteína, proteína C reactiva, microalbuminuria). Todos los controles de Apo A1 se encuentran en niveles muy bajos, alrededor de 5 mg/dl (normal 94-178 mg/dl), siendo el resto del perfil lipídico similar con HDL persistentemente bajos. Se realizó a los 11 años de vida estudio genético al paciente y familiares. El paciente es homocigoto para la mutación siendo su hermana heterocigota (hereda el cromosoma 11 anómalo del padre). Se realizó análisis del ADN, descartándose déficit de Apo A1 de tipo I (deficiencia combinada de ApoI/C-III). A los 18 años se realiza nuevo estudio genético (Dr. H. Funke, Universidad de Munster) objetivándose dos mutaciones (inserción de una citosina en el codón 3-4 así como delección de una citosina en el codón 16). Ambas mutaciones dan lugar a una terminación prematura de la Apolipoproteína A1. Actualmente es tratado con Atorvastatina a dosis de 30 mg/día.

90

EFFECTIVIDAD DE EZETIMIBE EN LA PRÁCTICA CLÍNICA HABITUAL. EFECTO SOBRE EL PERFIL LIPÍDICO Y OTROS PARÁMETROS ANALÍTICOS

J. Zurro Hernández^a, E. González Sarmiento^b, I. Fernández Galante^b y S. Villar Bonet^a^aServicio de Endocrinología. ^bServicio de Medicina Interna.

Objetivos: Evaluar la efectividad de Ezetimibe en la práctica clínica habitual y su efecto sobre las enzimas hepáticas y musculares y parámetros lipídicos.

Material y métodos: Estudio descriptivo, prospectivo de 22 pacientes hipercolesterolémicos consecutivos, seguidos en la consulta de Endocrinología que mantenían cifras elevadas de LDL a pesar del tratamiento previo con estatinas. Se dispone de un perfil lipídico anterior y otro posterior a la administración de Ezetimibe con un segundo control a los 3-6 meses.

Resultados: La edad de la muestra es inferior a 65 años. El 54,5% son hombres y el 45,5% mujeres. Se coadministra Ezetimibe a todos ellos con su estatina habitual.

En la tabla 1, se muestra la modificación que presentaron los parámetros analíticos post administración de Ezetimibe. En relación a los parámetros lipídicos tras la coadministración con Ezetimibe 10 mg durante 3-6 semanas, se obtuvo una reducción del LDL del 38%, un 31% del colesterol total, un 12% de triglicéridos y un aumento del HDL de un 5,6%.

Conclusiones: En la práctica clínica habitual, el tratamiento con Ezetimibe en pacientes que precisaron un mayor control lipídico a pesar de tratamiento previo con estatinas ha resultado claramente efectivo, consiguiendo una reducción media del LDL de un 38%, también se acompañó de reducciones significativas sobre el colesterol total y triglicéridos. No modificó significativamente los niveles de enzimas hepáticas ni musculares. De forma novedosa se observó que el tratamiento con Ezetimibe se acompañaba de una reducción significativa de los niveles plasmáticos de homocisteína. Es un hallazgo tan interesante y novedoso, de ser confirmada en estudios controlados y realizados en un mayor número de pacientes, podría aportar nuevas y adicionales perspectivas sobre los beneficios del tratamiento con Ezetimibe.

La coadministración de Ezetimibe y estatina, es una estrategia terapéutica que inhibe a la vez la absorción intestinal del colesterol y su síntesis hepática, mejora de forma marcada y significativa el perfil lipídico en pacientes con hipercolesterolemia en la práctica clínica habitual, sin efectos deletéreos sobre parámetros hepáticos o musculares y podría acompañarse de efectos beneficiosos adicionales sobre los niveles plasmáticos de homocisteína.

	Pre-EZE	Post-EZE	Cambio absoluto	Valor p
C-total	302,45	208,50	-93,95	< 0,001
HDL	56,82	58,64	+1,81	0,614
LDL	203,05	126,41	-76,63	< 0,001
TRIG	166,82	126,32	-40,50	0,032
GOT	25,68	25,45	-0,22	0,866
GPT	30,32	28,50	-1,81	0,410
CPK	179,79	121,42	-58,36	0,904
Homocisteína	13,42	11,11	-2,31	0,006
Insulina	8,24	7,01	-1,23	0,121
Ferritina	114,18	105,64	-8,54	0,474

91

FACTORES PREDICTIVOS DE MORTALIDAD CARDIOVASCULAR EN UNA COHORTE SEGUIDA DURANTE 12 AÑOS. ESTUDIO DRECE

A. Gómez de la Cámara, C. Jurado, J.A. Gómez-Gerique, J. del Campo, J. de Dios, J.A. Gutiérrez-Fuentes, M.A. Rubio, en representación del grupo DRECE

Introducción: El estudio Dieta y Riesgo Cardiovascular en España (DRECE) se realiza sobre una cohorte de base poblacional y representativa de la población española desde 1991. Se recoge información sobre dieta, factores de riesgo cardiovascular y eventos cardiovasculares.

Objetivo: Estimar la tasa de mortalidad, causa de muerte y factores clínicos y epidemiológicos asociados.

Material y métodos: Estudio observacional, analítico de una cohorte histórica compuesta por 4.745 sujetos. Se obtuvieron los datos de mortalidad y causa de muerte para los sujetos de estudio mediante información oficial del Instituto Nacional de Estadística para los años 1991-2003, edad 5 a 60 años. Las variables clínicas y epidemiológicas se recogieron de manera protocolizada y estándar en el estudio clínico y poblacional realizado en 1991 mediante examen médico. Las tasas de mortalidad anuales y global se estimaron mediante regresión de Poisson. Los factores independientes asociados a la mortalidad total y cardiovascular se estimaron mediante procedimientos de regresión de Cox y logístico.

Resultados: Se han registrado 100 muertes en este periodo. La tasa de mortalidad anual media es de 1,6 casos/1.000 personas-año (hombres 2,3, mujeres 0,98). Causas: neoplasias 43 %, enfermedades cardiovasculares 26 %, otras 31 %. Cáncer de pulmón (11 casos), infarto agudo de miocardio (n: 9), cáncer de mama (n: 5). Factores asociados a mortalidad total (Hazard Ratios -HR-): glucemia (1,009), creatinina (1,65), edad (1,03), sexo (1,08). La mortalidad cardiovascular se ha asociado a diabetes (HR 14,69), creatinina (HR 14,16) y apo B (HR 1,01). No hay asociación con tabaco, HTA u otros factores lipídicos. Sólo cuando se elimina del análisis la diabetes, aparecen como factores implicados en el riesgo cardiovascular las concentraciones de cLDL > 120 mg/dl y la presión arterial sistólica (> 140 mmHg).

Conclusiones: 1) Estos datos constituyen la primera evidencia sobre mortalidad en España a partir del seguimiento prospectivo de una cohorte poblacional aparentemente sana. 2) La principal causa de mortalidad es el cáncer. 3) La diabetes aparece como el principal factor relacionado con la mortalidad cardiovascular. 4) La diabetes y/o sus manifestaciones indirectas son un factor de riesgo independiente primordial en la mortalidad total y cardiovascular. Su presencia supera y oculta factores de riesgo cardiovasculares convencionales.

92

HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR (HF): AVANCE DE RESULTADOS DEL ESTUDIO GENÉTICO EN EL PRINCIPADO DE ASTURIAS

L. Cotovad Bellas^a, C. Martínez Faedo^a, C. Tusón Rovira^b, C. Pérez Rodríguez^a y P. Gómez Enterría^a

^aEndocrinología y Nutrición del Hospital Central de Asturias.

^bEndocrinología del Hospital de Cabueñes Gijón.

Objetivos: Describir los rasgos característicos de la población de pacientes con diagnóstico clínico de HF que han sido seleccionados para realizar estudio genético en nuestro medio.

Material y métodos: Entre mayo/05 y febrero/06 se han reclutado 104 pacientes para realizar el estudio genético mediante la plataforma Lipochip[®] que detecta anomalías en el gen que codifica el receptor LDL y la Apolipoproteína B. El criterio de inclusión habitual fue la existencia de una puntuación MED-PED (criterios OMS) igual o superior a 8, o pertenencia a una familia con resultado genético positivo.

Resultados: Hemos obtenido datos de 104 pacientes procedentes de x familias, edad media $51 \pm 16,07$ años, de ellos el 47,6% son varones. Han presentado algún evento cardiovascular 28 (26,9%). La puntuación MED-PED media fue $11,25 \pm 4,4$. Disponemos de analítica basal en 79 casos, con un LDL de $316,48 \pm 75$ mg/dl, los restantes ya recibían tratamiento hipolipemiente cuando fueron evaluados. Hemos recibido 87 informes con el resultado del estudio genético de los cuales 68

(78%) son positivos con una puntuación MED-PED: $11,26 \pm 4,65$ y negativos 19 (22%) siendo el MED-PED: $12,1 \pm 4,37$. En la actualidad la cifra de LDL del total es $153,79 \pm 56$ mg/dl que supone un descenso medio del $48,2 \pm 16,17\%$. El grupo de pacientes en prevención secundaria tiene un LDL de $150,7 \pm 45,74$ mg/dl con un descenso del $52,1 \pm 2,3\%$, de ellos un 7,14% alcanzan valores < 100 mg/dl, el 25% se sitúa entre 100-130 mg/dl, el 28,57% entre 130-160 mg/dl, el 35,7% restante presenta LDL > 160 mg/dl. El tratamiento más habitual fue la asociación de estatina y ezetimiba (62,5%) con un descenso de las cifras de LDL de $57,8 \pm 16,97\%$, la estatina en monoterapia (19,2%) consigue una reducción en el LDL del $36,8 \pm 14,69\%$, en el resto se han utilizado otras medidas.

Conclusiones: En nuestra población el estudio genético no muestra ningún tipo de mutación en el gen del receptor del LDL ni en la Apo B en un porcentaje significativo de los pacientes con diagnóstico clínico de HF. Se ha conseguido un importante descenso de las cifras de LDL gracias a la asociación de ezetimiba al tratamiento con estatina. A pesar de todo, no se alcanza el objetivo terapéutico en muchos pacientes, especialmente si han sufrido algún evento cardiovascular.

93

HIPERGLUCEMIA A LAS 2 HORAS DE LA SOG Y OBESIDAD COMO MARCADORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN LA HIPERLIPEMIA FAMILIAR COMBINADA

T. Pedro, J. Ferri, S. Martínez-Hervás, A. Priego, J.T. Real, R. Carmena y J.T. Ascaso

S. Endocrinología- Hospital Clínico Universitario Valencia. Departamento de Medicina – Universidad de Valencia.

Objetivos: La hiperlipemia familiar combinada (HFC) tiene una prevalencia en la población que oscila entre el 1-2% considerándose la hiperlipemia primaria más frecuente y se asocia frecuentemente a enfermedad cardiovascular (ECV). Además el 15-20% de los sujetos con ECV precoz tienen una HFC. El objetivo ha sido ver qué factores diferencian en la HFC a los sujetos con y sin ECV.

Sujetos y métodos: Se han estudiado un grupo de 50 sujetos varones, no fumadores, no diabéticos, con HFC entre 40 y 65 años. De estos 35 no tenían ECV clínica (no-IAM) y 15 habían sido diagnosticados de infarto agudo de miocardio (IAM). Se estudiaron el IMC, TA, CT, TG, cHDL, apo B y glucosa plasmática basal y tras sobrecarga oral con 75 g de glucosa.

Resultados: No hubo diferencias en la edad 47 ± 6 años en HFC-NoIAM y 51 ± 7 años en HFC-IAM, tensión arterial (TAS mmHg: 137 ± 13 en HFC-NoIAM y 137 ± 11 en IAM, p 0,968) o parámetros lipídicos (CT mg/dl: 294 ± 50 en NoIAM y 277 ± 49 en IAM, p 0,296) (TG mg/dl: 303 ± 182 en NoIAM y 332 ± 159 en IAM, p 0,640) (cHDL mg/dl: 38 ± 7 en NoIAM y 38 ± 9 en IAM, p 0,922) (Apo B mg/dl: 113 ± 67 en NoIAM y 110 ± 71 en IAM, p 0,772), ya que ambos subgrupos tenían la misma dislipemia primaria. Encontramos diferencias significativas en el IMC: $27,7 \pm 1,91$ en No-IAM y $29,4 \pm 2,37$ en IAM, p 0,001 y en la glucemia a las 2 horas de la SOG: 118 ± 30 mg/dl en No-IAM y 148 ± 41 mg/dl en IAM, p 0,007. No hubo diferencias en la glucemia basal: 92 ± 13 mg/dl en HFC-NoIAM y 97 ± 12 mg/dl en HFC-IAM, p 0,265.

Conclusión: La obesidad y la hiperglucemia a las 2 h de la SOG marcan diferencias significativas en los sujetos con HFC con y sin ECV.