

Manuscript Number: REC-D-16-00648R1

Title: Asociación de la presencia de placa carotídea en la aparición de eventos cardiovasculares en pacientes con hipercolesterolemias genéticas

Article Type: Artículo original / Original Article

Section/Category: Epidemiología, factores de riesgo y prevención /
Epidemiology, risk factors and prevention

Keywords: Enfermedad cardiovascular. Placa carotídea.
Hipercolesterolemias genéticas. Hipercolesterolemia familiar. Estudio prospectivo

Corresponding Author: Mrs. Fernando Civeira,

Corresponding Author's Institution:

First Author: Ana M Bea

Order of Authors: Ana M Bea; Fernando Civeira; Estibaliz Jarauta; Itziar Lamiquiz-Moneo; Sofía Pérez-Calahorra; Victoria Marco-Benedí; Ana Cenarro; Rocío Mateo-Gallego

Manuscript Region of Origin: SPAIN

Abstract: Introducción y objetivos: Las ecuaciones de riesgo empleadas en población general no son de utilidad en hipercolesterolemias genéticas (HG). Las placas carotídeas han demostrado ser útiles en la predicción cardiovascular y en la reclasificación del riesgo. Su utilidad en HG no ha sido estudiada y es el objetivo del estudio.

Métodos: Se incluyeron 1778 sujetos con HG, media de seguimiento de 6,26 años, para el desarrollo de eventos cardiovasculares en los que al inicio se estudió la presencia de placas en carótidas por ecografía de alta resolución.

Resultados: Se encontraron placas en 661 (37,2%) sujetos: 31,9% de los sujetos con hipercolesterolemia familiar, 39,8% en hiperlipemia familiar combinada, 45,5% en disbetalipoproteinemia y 43,2% en hipercolesterolemia poligénica. Durante el seguimiento, 58 sujetos presentaron un evento cardiovascular. La tasa de eventos fue 6354/100.000 (intervalo de confianza (IC) al 95%: 4432,4-8275,6) en el grupo con placa y 1432/100.000 (IC95%:730,6-2134,3) en el grupo sin placa, con diferencia significativa entre ambos grupos ($p<0,001$). El riesgo de presentar un evento en sujetos con placa fue 4,34 (IC95%:2,44-7,71, $p<0,001$) veces superior en presencia de placa, y 2,405 (IC95%:1,267-4,565 $p=0,007$) veces superior tras ajustar por los principales factores de riesgo. El número total de placas se asoció positivamente con el riesgo de evento.

Conclusiones: La detección de placas carotídeas identifica a un subgrupo de pacientes que concentran la mayoría de eventos cardiovasculares. Estos resultados apoyan la utilización de la detección de placas en esta

población y deben ayudar en la estratificación del riesgo y planificación del tratamiento en las HG.

Opposed Reviewers:

Título

Asociación de la presencia de placa carotídea en la aparición de eventos cardiovasculares en pacientes con hipercolesterolemias genéticas.

Association of the presence carotid plaques in the cardiovascular events in subjects with genetic hypercholesterolemias.

Autores

Ana M. Bea, Fernando Civeira, Estíbaliz Jarauta, Itziar Lamiquiz-Moneo, Sofía Pérez-Calahorra, Victoria Marco-Benedí, Ana Cenarro, Rocío Mateo-Gallego.

Centro de procedencia

Unidad Clínica y de Investigación en Lípidos y Arteriosclerosis. Hospital Universitario Miguel Servet, Instituto de Investigación Sanitaria Aragón (IIS Aragón), Zaragoza, España.

Dirección correspondencia:

Fernando Civeira
Unidad Clínica en Investigación en Lípidos y Arteriosclerosis
Hospital Universitario Miguel Servet.
Paseo Isabel La Católica 1-3. Planta calle. 50009 Zaragoza, España
Teléfono: 976765500 Ext. 2895
Email: civeira@unizar.es

Total de palabras: 5000

1 **RESUMEN**

2 Introducción y objetivos: Las ecuaciones de riesgo empleadas en población general no son de
3 utilidad en hipercolesterolemias genéticas (HG). Las placas carotídeas han demostrado ser
4 útiles en la predicción cardiovascular y en la reclasificación del riesgo. Su utilidad en HG no
5 ha sido estudiada y es el objetivo del estudio.

6 Métodos: Se incluyeron 1778 sujetos con HG, media de seguimiento de 6,26 años, para el
7 desarrollo de eventos cardiovasculares en los que al inicio se estudió la presencia de placas en
8 carótidas por ecografía de alta resolución.

9 Resultados: Se encontraron placas en 661 (37,2%) sujetos: 31,9% de los sujetos con
10 hipercolesterolemia familiar, 39,8% en hiperlipemia familiar combinada, 45,5% en
11 disbetalipoproteinemia y 43,2% en hipercolesterolemia poligénica. Durante el seguimiento,
12 58 sujetos presentaron un evento cardiovascular. La tasa de eventos fue 6354/100.000

13 (intervalo de confianza (IC) al 95%: 4432,4-8275,6) en el grupo con placa y 1432/100.000
14 (IC95%:730,6-2134,3) en el grupo sin placa, con diferencia significativa entre ambos grupos

15 ($p<0,001$). El riesgo de presentar un evento en sujetos con placa fue 4,34 (IC95%:2,44-7,71,
16 $p<0,001$) veces superior en presencia de placa, y 2,405 (IC95%:1,267-4,565 $p=0,007$) veces
17 superior tras ajustar por los principales factores de riesgo. El número total de placas se asoció
18 positivamente con el riesgo de evento.

19 Conclusiones: La detección de placas carotídeas identifica a un subgrupo de pacientes que
20 concentran la mayoría de eventos cardiovasculares. Estos resultados apoyan la utilización de
21 la detección de placas en esta población y deben ayudar en la estratificación del riesgo y
22 planificación del tratamiento en las HG.

23 24 **Palabras clave**

25 Enfermedad cardiovascular
26 Placa carotídea
27 Hipercolesterolemias genéticas

28 Hipercolesterolemia familiar

1 29 Estudio prospectivo

3 30

4

5 **SUMMARY**

6

7 **Introduction and Objectives:** The equations used in the general population to calculate

8 cardiovascular risk are not useful in genetic hypercholesterolemia (GH). Carotid plaques have

9

10 proved useful in cardiovascular prediction and risk reclassification. Its usefulness in GH has

11

12 not been studied and was the object of the study.

13

14 **Methods:** 1778 subjects with GH, mean follow-up of 6.26 years, for the development of

15 cardiovascular events in which initially the presence of plaques in carotid arteries was studied

16

17 by high-resolution ultrasound were included.

18

19

20 **Results:** Carotid plaques were found in 661 (37.2%) subjects: 31.9% of subjects with familial

21 hypercholesterolemia, 39.8% with familial combined hyperlipidemia, 45.5% with

22

23 disbetalipoproteinemia, and 43.2% with polygenic hypercholesterolemia. During the follow-

24 up 58 subjects had a cardiovascular event. Event rates were 6354/100.000 (confidence

25 interval (CI) 95%:4432.4-8275.6) in the group with plaques and 1432/100.000 (CI95%:730,6-

26

27 2134,3) in the group without plaques, with significant difference ($p <0.001$). The relative risk

28

29 of an event in subjects with plaque was 4.34 (CI95%:2.44-7.71, $p <0.001$) times higher in the

30

31 presence of plaques, and 2.405 (IC95%:1.267-4.565 $p=0.007$) higher after adjusting for major

32

33 risk factors. The number of carotid plaques was positively associated with cardiovascular

34

35 events.

36

37

38 **Conclusions:** Carotid plaque detection identifies a subgroup of patients who concentrates

39 most cardiovascular events. These results support the use of plaques screening in this

40

41 population and should help in risk stratification and treatment in GH

42

43

44

45 **Keywords**

46

47 54 Cardiovascular disease

48

49 55 Carotid plaque

50

51 56 Genetic hypercholesterolemias

52

53 57 Familial hypercholesterolemia

54

55 58 Prospective study

56

57

58

59

60

61 **Introducción**

1
2 La enfermedad cardiovascular (ECV) es la principal causa de mortalidad e
3 incapacidad en la mayoría de países¹. En cerca de un tercio de los casos, la primera
4
5 manifestación de la ECV es mortal o deja secuelas irreversibles^{2,3} y la recurrencia de eventos
6
7 sigue siendo muy elevada^{4,5}. El tratamiento de la ECV debe priorizarse en la prevención
8
9 primaria, estratificando la intervención dependiendo del riesgo individual⁶. En población
10
11 general, la predicción del riesgo se establece con ecuaciones basadas en la presencia de
12
13 factores de riesgo clásicos⁷. Aunque con muchas limitaciones⁸, estas ecuaciones son las
14
15 herramientas recomendadas por las sociedades científicas para determinar el riesgo de ECV^{6,9}.
16
17

21 Una excepción a la utilización de las ecuaciones de riesgo en prevención primaria son
22 los sujetos con hipercolesterolemias genéticas (HG). Estas ecuaciones infraestiman el riesgo
23
24 en estos sujetos, por lo que no se recomienda su utilización en ellos, y son considerados de
25
26 alto riesgo de ECV al tener concentraciones muy elevadas desde el nacimiento de
27
28 lipoproteínas aterogénicas^{6,7,9,10}. Sin embargo, ni todas las HG tienen el mismo riesgo
29
30 cardiovascular, ni todas requieren la misma intervención, por lo que son imprescindibles
31
32 nuevos procedimientos en la predicción de ECV y estratificación del riesgo en estos sujetos¹⁰.
33
34

39 La detección de la aterosclerosis subclínica se ha propuesto como herramienta para
40
41 mejorar la predicción de ECV¹¹. Tradicionalmente se ha utilizado el grosor íntima-media
42
43 (GIM) de arteria carótida¹². Sin embargo, estudios posteriores han demostrado que aporta
44
45 poco a la predicción basada exclusivamente en los factores de riesgo clásicos¹³, por lo que en
46
47 la actualidad no se recomienda su utilización¹⁴. Por el contrario, la presencia de placas en
48
49 carótidas se asocia intensamente con el riesgo de ECV¹², mejora la predicción basada en
50
51 factores de riesgo¹⁵ y ayuda a reclasificar hasta al 22,7% de los sujetos con riesgo
52
53 intermedio¹⁶. La presencia de placas en arteria carótida como herramienta en la predicción de
54
55 ECV en sujetos con HG no ha sido estudiada hasta la actualidad.
56
57
58
59
60
61
62
63
64

86 Con el objetivo de identificar la asociación de la presencia de placas carotídeas con la

87 aparición de ECV en HG estudiamos de forma prospectiva una cohorte de sujetos con HG

88 atendidos en la Unidad de Lípidos del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza,

89 España.

90 12 **Métodos**

13 Sujetos

14 93 Se trata de un estudio de cohortes prospectivo que incluyó a todos los pacientes entre

15 94 18 y 80 años con el diagnóstico de HG atendidos en la Unidad desde enero de 2006 hasta

16 95 diciembre de 2014. El diagnóstico de HG se realizó cuando el colesterol total o colesterol-

17 96 LDL se encontraban > del percentil 95 de la población española ajustado por edad y sexo en

18 97 presencia o ausencia de triglicéridos >300mg/dL, respectivamente¹⁷. Para el diagnóstico de

19 98 hipercolesterolemia poligénica (HP) la concentración de colesterol-LDL se debía encontrar >

20 99 del percentil 90. En todos los casos se excluyeron causas secundarias: índice de masa corporal

21 100 >35 kg/m², TSH>6 mIU/L, creatinina >2,0 mg/dL, diabetes mal controlada (HbA1c >7,5%),

22 101 colestasis (bilirrubina directa >1 mg/dL), o uso de fármacos que favorecen los trastornos del

23 102 metabolismo lipídico. Hipercolesterolemia Familiar (HF) se diagnosticó con colesterol-LDL >

24 103 percentil 95 con transmisión familiar vertical de la hipercolesterolemia, colesterol-LDL >

25 104 percentil 95 en al menos un familiar de primer grado, y triglicéridos <200 mg/dL. Se

26 105 diagnosticó de Hiperlipemia Familiar Combinada (HFC) a sujetos con HG con triglicéridos

27 106 >200 mg/dL, apolipoproteína (apo) B >120 mg/dL, transmisión vertical de la hiperlipidemia,

28 107 y al menos un familiar de primer grado con colesterol total o triglicéridos > del percentil 90¹⁸.

29 108 Disbetalipoproteinemia se consideró en las HG homocigotas para el alelo ε2 o heterocigotas

30 109 para el alelo p.Arg154Ser de *APOE*¹⁹. Al resto de sujetos con HG se les diagnosticó de HP.

110 Todos los participantes dieron su consentimiento por escrito previo a su participación en el
1
111 protocolo que fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón.
2
3
4

5 **Ecografía carotídea**
6

7 113 El estudio ultrasonográfico carotídeo se realizó durante la inclusión en el estudio con
8
9 114 el ecógrafo Acuson Sequoia (Siemens[®]) con una sonda 7Mhz. Por cada sujeto se adquirió una
10
115 imagen para carótida común, bifurcación o bulbo y carótida interna (3 correspondientes al
12
116 lado derecho y 3 al izquierdo). A través de la lectura de cada imagen se obtuvieron los valores
13
117 medios del GIM de cada territorio a partir de los cuales se calculó la media del GIM. Todas
18
118 las cuantificaciones fueron realizadas por la misma persona (AMB) con el software
20
21 119 Exetrack[®] y todas las mediciones se realizaron al final de la diástole usando un registro
23
24 120 electrocardiográfico simultáneamente. La placa se definió como aquella estructura focal que
25
26 121 protruye en la luz arterial más de 0,5 mm o más del 50% del GIM de una zona contigua, o
27
28 122 bien cualquier GIM $\geq 1,5 \text{ mm}^{20}$. A cada sujeto se le cuantificó en número total de placas en los
30
31 123 **6 territorios explorados.** Se consideraron placas calcificadas aquellas que provocaban sombra
32
33 124 hipoecogénica.
35

36 125 **Estudio genético**
37

38 126 En todos los sujetos con diagnóstico clínico de HF, y en aquellos sujetos con el
39
40 127 diagnóstico de HFC y concentraciones de colesterol total $>335 \text{ mg/dL}$ o apoB $>185 \text{ mg/dL}$ se
41
42 128 estudiaron los genes *LDLR* y *APOB* con la plataforma Lipochip^{®21}. Aquellos sujetos con
43
44 129 diagnóstico clínico de HFC pero portadores de mutación patogénica en *LDLR*, *APOB* o
45
46 130 *PCSK9* se diagnosticaron de HF²¹. A todos los sujetos se les realizó la secuenciación del exón
47
48 130 4 de *APOE*¹⁹.
50
51 131
52

53 132 **Definición de evento cardiovascular**
54

55 133 Se definió evento el compuesto por cardiopatía coronaria (muerte coronaria, síndrome
56
57 134 coronario agudo requiriendo hospitalización y revascularización coronaria por angina);
58
59

135 accidente cerebrovascular (ictus mortal y no mortal, accidente isquémico transitorio y
1
136 revascularización carotídea); y arteriopatía periférica (revascularización arterial de
2
137 extremidades inferiores)²².
3
4
5
6
7 138 **Seguimiento**
8
9 139 Desde su inclusión todos los pacientes fueron revisados una o dos veces al año. El
10
140 tratamiento de la dislipemia a lo largo del estudio siguió las recomendaciones del
11
141 “International Panel on Management of Familial Hypercholesterolemia”²³ que establecen
12
142 como objetivos terapéuticos la reducción de colesterol-LDL y/o colesterol no-HDL de
13
143 acuerdo a los factores de riesgo. Desde noviembre 2013, a los sujetos con enfermedad
14
144 cardiovascular o diabetes se modificó el objetivo terapéutico que se estableció en un
15
145 colesterol-LDL <70 mg/dL¹⁰.
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

139 Desde su inclusión todos los pacientes fueron revisados una o dos veces al año. El
140 tratamiento de la dislipemia a lo largo del estudio siguió las recomendaciones del
141 “International Panel on Management of Familial Hypercholesterolemia”²³ que establecen
142 como objetivos terapéuticos la reducción de colesterol-LDL y/o colesterol no-HDL de
143 acuerdo a los factores de riesgo. Desde noviembre 2013, a los sujetos con enfermedad
144 cardiovascular o diabetes se modificó el objetivo terapéutico que se estableció en un
145 colesterol-LDL <70 mg/dL¹⁰.

146 Entre el 1 de septiembre de 2015 y el 31 de mayo de 2016 se realizó una revisión de
147 todos los sujetos con entrevista personal o telefónica, y/o revisión de historia clínica
148 electrónica. Todos los eventos fueron confirmados por el informe hospitalario y/o el
149 certificado de defunción.

150 **Análisis estadístico**

151 Los datos se expresaron como media ± desviación estándar para las variables
152 numéricas con una distribución normal y se analizaron con la prueba t de Student, mientras
153 que aquellas sin distribución normal se expresaron como mediana y rango intercuartil
154 analizándose con el test U de Mann-Whitney. Las variables cualitativas se expresaron en
155 porcentaje y se analizaron mediante el test Chi-cuadrado. Para la comparación de variables
156 categóricas no dicotómicas se utilizaron los test de ANOVA y Kruskal-Wallis. Las tasas de
157 eventos adversos hasta el final del seguimiento fueron calculadas mediante la estimación de
158 Kaplan-Meier y se compararon los grupos utilizando la prueba de log-rank. La asociación
159 entre placa en carótida y los eventos cardiovasculares se calculó utilizando la regresión de

160 Cox de riesgos proporcionales. Generamos un modelo de regresión de Cox multivariante que
161 incluía las covariables: edad, sexo, diabetes, hipertensión, tabaquismo, historia de ECV,
162 índice de masa corporal, colesterol-LDL, colesterol-HDL, proteína C reactiva y tipo de HG.
163 Como análisis exploratorio, se examinaron dichas asociaciones en los diferentes grupos de
164 HG, y en sujetos en prevención primaria o secundaria al inicio. Con el objeto de evitar sesgos
165 asociados al tipo de HG, se hizo de forma complementaria un estudio caso-control anidado
166 seleccionando de forma aleatoria para cada caso con evento cardiovascular durante el
167 seguimiento, un control sin evento ajustado por edad, sexo, colesterol total y tipo de HG.

Resultados

170 Las características de los 1778 sujetos incluidos en el seguimiento se describen en la
171 Tabla 1 distribuidos en los 4 tipos de HG. Los sujetos HF fueron más jóvenes que el resto de
172 HG. Existió un discreto predominio de mujeres en el grupo HF (52,7%), sin embargo, el
173 porcentaje de hombres fue mayor en los otros tres tipos de HG, especialmente en HFC
174 (67,4%) y disbetalipoproteinemia (86,4%). Se encontraron placas en carótida en el 31,9% de
175 los HF, 39,8% en HFC, 45,5% en disbetalipoproteinemia y 43,2% en HP.

176 El seguimiento medio fue de 6,26 años (rango 1-10 años) con un total de 11.130
177 sujetos/año de seguimiento. Durante el seguimiento, 58 sujetos presentaron un evento
178 cardiovascular: 48 coronarios (4 muertes súbitas, 10 infartos de miocardio no mortales, 26
179 síndromes coronarios agudos con o sin revascularización, 8 revascularizaciones coronarias); 8
180 cerebrovasculares (4 ictus isquémicos y 4 revascularizaciones carotídeas), y 2 arteriopatías de
181 extremidades inferiores (ambas revascularizaciones). No hubo pérdidas en el seguimiento.
182 Las características clínicas de los sujetos con y sin eventos durante el seguimiento se detallan
183 en la Tabla 2. Los sujetos que desarrollaron un evento cardiovascular durante el seguimiento,
184 tenían más factores de riesgo clásicos (edad, sexo masculino, diabetes, hipertensión,

185 triglicéridos, colesterol-HDL bajo e índice de masa corporal elevado) que los sujetos sin
1
2 evento. Las concentraciones de colesterol total, colesterol-LDL, colesterol no-HDL y apoB no
3 fueron diferentes entre los dos grupos. El 72,4% de los sujetos con eventos cardiovasculares
4 durante el seguimiento presentaban placas en carótidas al inicio, frente al 36,0% de los sujetos
5 sin eventos ($P<0,001$). Es decir, el 72,4% de los eventos aparecieron en el 37,2% de los
6 sujetos con placa.
7 Además, entre los sujetos con placa se detectó calcificación de las mismas
8 en un porcentaje mayor entre los que posteriormente presentaron evento respecto a los que no
9 (66,7% versus 37,8%, $P=0,003$).
10
11

12 La tasa de eventos fue 6354/100.000 (intervalo de confianza (IC) al 95%: 4432,4-
13 8275,6) en el grupo con placa y 1432/100.000 (IC95%: 730,6-2134,3) en el grupo sin placa,
14 con diferencia significativa entre ambos grupos ($p<0,001$). (Figura 1). El riesgo de evento fue
15 4,34 veces superior (IC95%, 2,44-7,71, $p<0,001$) en aquellos con placa. La separación de las
16 curvas apareció ya en el primer año de seguimiento para seguir aumentando de forma
17 progresiva hasta el final del mismo. El número total de placas de cada sujeto mostró una
18 fuerte asociación con la probabilidad de tener un evento, que fue ascendiendo
19 progresivamente desde el 2,4% en sujetos con una única placa hasta el 62,5% en sujetos con
20 >6 placas (Figura 2).
21
22

23 Las variables asociadas a presentar un evento de forma prospectiva fueron: edad, sexo
24 y presencia de un evento anterior (Tabla 3). Al introducir la presencia de placas en el modelo
25 con las variables anteriores, aquellos sujetos con placas presentaron un riesgo 2,405
26 (IC95%:1,267-4,565 $p=0,007$) veces superior de presentar un evento, ajustado por las
27 variables anteriormente descritas. Seleccionando únicamente a los sujetos que no habían
28 tenido previamente un evento cardiovascular, la presencia de placas confirió un riesgo 2,758
29 (IC95%: 1,400-5,432, $p=0,003$) veces superior de presentar un nuevo evento cardiovascular.
30 Este riesgo fue 10,5 ($p=0,023$) veces superior en aquellos sujetos que sí habían tenido un
31
32

210 evento anteriormente y presentaban placa de ateroma en carótidas, aunque con un intervalo de
1
2 confianza elevado por el pequeño número de sujetos.
3

4 212 En la Tabla 4 se describen las características clínicas del estudio caso-control,
5
6 seleccionado un control de forma aleatoria ajustado por edad, sexo, concentración de
7 colesterol total y tipo de HG. El antecedente de ECV previo y la historia de diabetes e
8 hipertensión arterial fueron más frecuentes en los casos. La frecuencia de placas en carótidas
9 fue del 72,4% en los casos frente al 27,6% de los controles (HR=6,891; IC95%:3,052-15,556;
10
11 215
12 216
13 217 *P <0,001). Los resultados fueron semejantes cuando se incluyeron únicamente los sujetos con*
14
15 218 *evento coronario durante el seguimiento (HR=5,250; IC95%:2,285-12,060; P <0,001)*. Sin
16
17 219 embargo, el porcentaje de sujetos con placas calcificadas no fue diferente entre ambos grupos.
18
19 220
20
21 221
22
23 222 **Discusión**
24
25
26
27 223 Este es el primer estudio que analiza **la asociación** de la presencia de placas de
28 arteriosclerosis detectadas mediante ecografía de carótida en sujetos con HG **en la aparición**
29 de **eventos cardiovasculares de forma prospectiva**. Su principal conclusión es que la presencia
30 de placas en carótidas **es un factor de riesgo independiente para la aparición de eventos**
31 **cardiovasculares y que podría ayudar a los factores de riesgo clásicos en la estratificación del**
32 **riesgo en esta población.**

33
34 229 Tradicionalmente, los pacientes afectos de HG se han considerado sujetos de alto
35 riesgo vascular debido a que sin tratamiento aproximadamente el 50% de los hombres y el
36 230 30% de las mujeres con HF sufrirán un evento cardiovascular antes de los 60 años²⁴. Se había
37 estimado que los jóvenes adultos HF heterocigotos tenían en la década de los años 70 un
38 aumento de 100 veces en la mortalidad por enfermedad coronaria, lo que suponía una
39 231 232 233 234 esperanza de vida limitada en unos 20 años para hombres y 12 años para mujeres²⁵. Datos
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

235 semejantes se han comunicado para HFC^{18,26} y para disbetalipoproteinemia²⁷. Sin embargo, el
1
2 236 tratamiento con estatinas ha supuesto un hito para las personas con HG. Desde finales de los
3
4 237 años 80 del siglo pasado, este grupo farmacológico ha reducido substancialmente las
5
6 238 concentraciones de colesterol en estos pacientes y ha modificado la historia natural de la
7
8 239 enfermedad. Dos informes del Registro Simon Broome en Reino Unido y del registro de HF
9
10 240 noruego han indicado que la mortalidad por cardiopatía isquémica ha caído significativamente
11
12 241 en los últimos años si bien todavía persiste elevada respecto a la población general^{28,29}.
13
14
15

16 242 En la actualidad, todas las sociedades científicas reconocen el valor del tratamiento
17
18 243 con estatinas en las HG; sin embargo, no existe criterio uniforme al indicar intensidad,
19
20 244 objetivos e indicaciones del tratamiento combinado con ezetimiba o los nuevos inhibidores de
21
22 245 PCSK9^{10,23,30,31}. La incorporación de nuevos tratamientos en las HG no puede plantearse sin
23
24 246 conocer el beneficio absoluto de la intervención sobre la reducción del colesterol-LDL^{6,9}. El
25
26 247 beneficio relativo está bien establecido gracias a los meta-análisis de los grandes estudios con
27
28 248 estatinas, y especialmente los realizados por el grupo Cholesterol Treatment Trialists
29
30 249 Collaborators³². Pero el beneficio absoluto, es decir, el número de sujetos a tratar para evitar
31
32 250 un evento, va a depender de la magnitud de la reducción de colesterol-LDL y del riesgo
33
34 251 cardiovascular basal del sujeto.
35
36
37
38
39
40

41 252 No existen herramientas para calcular de forma precisa el riesgo cardiovascular en
42
43 253 sujetos con HG que además presenta una gran variabilidad¹⁰. Se han publicado diferentes
44
45 254 factores de riesgo asociados a la presencia de ECV en estudios transversales observacionales,
46
47 255 principalmente en ausencia de tratamiento con estatinas, y en base a ellos se ha intentado
48
49 256 definir las formas más graves³³. Pero no existían estudios prospectivos para conocer el riesgo
50
51 257 de estos sujetos, especialmente en tratamiento con estatinas. Nuestro estudio aporta
52
53 258 información relevante con importantes implicaciones clínicas: aquellos sujetos con HG y
54
55 259 presencia de placas tienen un riesgo cardiovascular cuatro veces superior a los sujetos sin
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

260 placas, que se mantiene a pesar de ajustar por los principales factores de riesgo. Nuestro
1
2 261 estudio señala a un subgrupo de HG que supone una tercera parte de los sujetos, pero en el
3
4 262 que ocurren más del 70% de los eventos y, por tanto, los hacen susceptibles de una
5
6 263 intervención preventiva más intensa.
7
8

9 264 Nuestros resultados en HG, una población no previamente explorada de forma
10
11 265 prospectiva, confirman la asociación de la presencia de placas en carótidas en otras
12
13 266 poblaciones. Un meta-análisis de 11 estudios de base poblacional con más de 54.000 sujetos
14
15 267 mostró que la presencia de placa carotídea tiene un buen poder predictivo de eventos
16
17 268 cardiovasculares, superior al GIM¹⁵. Resultados semejantes se obtuvieron en el estudio
18
19 269 BioImage, donde la presencia de placas en carótidas se asoció de forma independiente con la
20
21 270 aparición de eventos cardiovasculares, especialmente coronarios³⁴.
22
23
24
25

26 271 La asociación de la presencia de placas con eventos coronarios es una demostración de
27
28 272 que la arteriosclerosis es una enfermedad sistémica que afecta a un gran número de arterias en
29
30 273 diferentes órganos³⁵. Esto es relevante en las HG, ya que la predisposición a la ECV es
31
32 274 preferentemente coronaria, pero muestra que las lesiones coronarias no son un fenómeno
33
34 275 aislado. La asociación entre lesiones coronarias y placa carotídea fue demostrada por ten Kate
35
36 276 et al, quienes compararon la arteriosclerosis subclínica coronaria y carotídea medida por
37
38 277 ecografía carotídea y angiografía coronaria, respectivamente, en un grupo de 67 sujetos con
39
40 278 HF, demostrando una fuerte asociación entre la presencia de placas en ambas localizaciones³⁶.
41
42
43
44 279

45
46 279 Nuestro estudio es una primera aproximación prospectiva para la estratificación de
47
48 280 riesgo en sujetos con HG. Este hecho es importante debido a la ausencia de herramientas de
49
50 281 estratificación en esta población hasta la actualidad. Así mismo, pone en valor la detección de
51
52 282 la arteriosclerosis subclínica como herramienta de estratificación en poblaciones especiales
53
54 283 como aquellas con factores de riesgo extremos³⁷.
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

284 Limitaciones y fortalezas. La principal limitación es la ausencia de un tratamiento uniforme
1
2 durante el seguimiento de los pacientes, ya que se trata de un estudio con pacientes de práctica
3
4 clínica habitual. No podemos descartar que potenciales diferencias en el tratamiento prescrito
5
6 pudiesen ser responsables de parte de las asociaciones encontradas. Este extremo parece poco
7
8 probable ya que todos los pacientes han seguido un protocolo de diagnóstico y tratamiento
9
10 uniforme y han sido seguidos por el mismo equipo médico (FC y EJ) a lo largo de todo el
11
12 seguimiento. Nuestra cohorte es una población joven con una media de edad inferior a los 50
13
14 años, atendida en una unidad especializada con objetivos de control de factores de riesgo
15
16
17 estrictos. La extrapolación de nuestros resultados a otras poblaciones de mayor edad y otro
18
19 contexto clínico pudiera no ser adecuado. **El número limitado de eventos durante el**
20
21
22 **seguimiento supone también una limitación en la solidez del estudio.** Entre las fortalezas
23
24 destacamos el número elevado de pacientes; la duración prolongada del seguimiento; los
25
26
27 criterios estrictos de diagnóstico de la HG, aterosclerosis subclínica y manejo terapéutico en
28
29 base a directrices preestablecidas al seguimiento; y la generación de resultados desde un único
30
31 centro limitando la variabilidad clínica.
32
33
34
35

36 En resumen, en sujetos con HG en quienes la predicción de riesgo no puede hacerse en
37
38 base a las ecuaciones utilizadas en la población general, la detección de placas en carótida por
39
40 ecografía identifica a subgrupo de pacientes en los que se concentran los eventos
41
42 cardiovasculares. Nuestros resultados apoyan la utilización de la detección **y cuantificación** de
43
44 la arteriosclerosis subclínica en esta población y deben ayudar en la estratificación del riesgo
45
46
47 y planificación del tratamiento en las HG.
48
49
50
51
52

53 **Agradecimientos**
54

55
56 Este estudio ha sido realizado con ayudas del Ministerio de Economía y Competitividad
57
58 de España: PI12/01087, PI12/01703 y PI12/01321 integrados en el Plan Nacional de I+D+I y
59
60
61
62
63
64
65

309 cofinanciado por ISCIII y Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER); y Red de

1
2 310 Investigación Cardiovascular RD12/0042/0055.
3
4
5 311
6
7 312 **Abreviaturas**
8
9 313 Enfermedad cardiovascular (ECV)
10
11 314 Hipercolesterolemias genéticas (HG)
12
13
14 315 Grosor íntima-media (GIM)
15
16
17 316 Hipercolesterolemia familiar (HF)
18
19 317 Hiperlipemia familiar combinada (HFC)
20
21
22 318 Hipercolesterolemia poligénica (HP)
23
24 319
25
26
27 320 **Conflictos de interés**
28
29 321 Los autores declaran que no tienen conflictos de interés con este trabajo.
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

322 **Bibliografía**

- 1
2 323 1. Mendis S, Puska P, Norrwing B, editors. Global Atlas on Cardiovascular Disease
3
4 324 Prevention and Control. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2011.
5
6
7 325 2. Lammintausta A, Airaksinen JK, Immonen-Räihä P, Torppa J, Kesäniemi AY,
8
9 326 Ketonen M, et al. Prognosis of acute coronary events is worse in patients living alone: the
10 327 FINAMI myocardial infarction register. Eur J Prev Cardiol. 2014;21:989-96.
11
12 328 3. Koopman C, Bots ML, van Oeffelen AA, van Dis I, Verschuren WM, Engelfriet PM,
13
14 329 et al. Population trends and inequalities in incidence and short-term outcome of acute
15
16 330 myocardial infarction between 1998 and 2007. Int J Cardiol. 2013;168:993-8.
17
18
19 331 4. Cordero A, López-Palop R, Carrillo P, Frutos A, Miralles S, Gunturiz C, et al. Changes in
20
21 332 Acute Coronary Syndrome Treatment and Prognosis After Implementation of the Infarction
22
23 333 Code in a Hospital With a Cardiac Catheterization Unit. Rev Esp Cardio. 2016;754-9.
24
25
26 334 5. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al;
27
28
29 335 IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary
30
31 336 Syndromes. N Engl J Med. 2015;372:2387-97.
32
33
34 337 6. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European
35
36 338 Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task
37
38 339 Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease
39
40 340 Prevention in Clinical Practice: Developed with the special contribution of the European
41
42 341 Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur Heart J.
43
44 342 2016;23:NP1-96.
45
46
47
48 343 7. Jacobson TA, Ito MK, Maki KC, Orringer CE, Bays HE, Jones PH, et al. National lipid
49
50
51 344 association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 1. J Clin
52
53 345 Lipidol. 2015;9:129-69.
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

- 346 8. Marrugat J, Vila J, Baena-Díez JM, Grau M, Sala J, Ramos R, et al. Relative validity of the
1
347 10-year cardiovascular risk estimate in a population cohort of the REGICOR study. Rev Esp
2
348 Cardiol. 2011;64:385-94.
3
6
7 349 9. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH et al.
8
9 350 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic
10
11 cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart
12
13 Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2014;63:2889-934.
14
15
16 353 10. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS,
17
18 et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general
19
20 population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of
21
22 the European Atherosclerosis Society. Eur Heart J. 2013;34:3478-90.
23
24
25 357 11. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical
26
27 cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-
28
29 analysis. Circulation. 2007;115:459-67.
30
31
32 360 12. Polak JF, Pencina MJ, Pencina KM, O'Donnell CJ, Wolf PA, D'Agostino RB Sr. Carotid-
33
34 wall intima-media thickness and cardiovascular events. N Engl J Med. 2011;365:213-21.
35
36
37 362 13. van den Oord SC, Sijbrands EJ, ten Kate GL, van Klaveren D, van Domburg RT, van der
38
39 Steen AF, et al. Carotid intima-media thickness for cardiovascular risk assessment: systematic
40
41 review and meta-analysis. Atherosclerosis. 2013;228:1-11.
42
43
44 365 14. Goff DC Jr, Lloyd Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Gibbons R et al. 2013
45
46 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American
47
48 College of Cardiology/American Heart Association Tak Force on Practice Guidelines. J Am
49
50 Coll Cardiol. 2014;63:2935-59.
51
52
53
54

- 369 15. Inaba Y, Chen JA, Bergmann SR. Carotid plaque, compared with carotid intima-media
1 thickness, more accurately predicts coronary artery disease events: a meta-analysis.
2
3 370 Atherosclerosis. 2012;220:128–33.
4
5 371
6
7 372 16. Nambi V, Chambliss L, Folsom AR, He M, Hu Y, Mosley T, et al. Carotid intima-media
8 thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease
9
10 373 risk: the ARIC study. J Am Coll Cardiol. 2010;55:1600-7.
11
12 374
13
14 375 17. Gómez-Gerique JA, Gutiérrez-Fuentes JA, Montoya MT, Porres A, Rueda A, Avellaneda
15
16 376 A et al. Lipid profile of the Spanish population: the DRECE (diet and risk of cardiovascular
17 disease in Spain) study. DRECE study group. Med Clin (Barc). 1999;113:730-5.
18
19 377
20
21 378 18. Jarauta E, Mateo-Gallego R, Gilabert R, Plana N, Junyent M, de Groot E, et al. Carotid
22
23 atherosclerosis and lipoprotein particle subclasses in familial hypercholesterolaemia and
24
25 380 familial combined hyperlipidaemia. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2012;22:591-7.
26
27
28
29 381 19. Solanas-Barca M, de Castro-Orós I, Mateo-Gallego R, Cofán M, Plana N, Puzo J, et al.
30
31 382 Apolipoprotein E gene mutations in subjects with mixed hyperlipidemia and a clinical
32
33 383 diagnosis of familial combined hyperlipidemia. Atherosclerosis. 2012;222:449-55.
34
35
36 384 20. Laclaustra M, Casasnovas JA, Fernández-Ortiz A, Fuster V, León-Latre M, Jiménez-
37
38 385 Borreguero LJ, et al. Femoral and Carotid Subclinical Atherosclerosis Association With
40
41 386 Risk Factors and Coronary Calcium: The AWHS Study. J Am Coll Cardiol. 2016;67:1263-74.
42
43 387 21. Tejedor D, Castillo S, Mozas P, Jiménez E, López M, Tejedor MT, et al. Reliable low-
44
45 388 density DNA array based on allele-specific probes for detection of 118 mutations causing
46
47 389 familial hypercholesterolemia. Clin Chem. 2005;51:1137-44.
48
49
50 390 22. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, et al.
51
52
53 391 Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein.
54
55
56 392 N Engl J Med. 2008;35:2195-207.
57
58
59
60
61
62
63
64
65

- 393 23. Civeira F; International Panel on Management of Familial Hypercholesterolemia.
1
2 394 Guidelines for the diagnosis and management of heterozygous familial hypercholesterolemia.
3
4 395 Atherosclerosis. 2004;173:55-68.
5
6
7 396 24. Hirobe K, Matsuzawa Y, Ishikawa K, Tarui S, Yamamoto A, Nambu S, et al. Coronary
8 artery disease in heterozygous familial hypercholesterolemia. Atherosclerosis. 1982;44:201–
9
10 397 10.
11
12 398 13
13
14 399 25. Austin MA, Hutter CM, Zimmern RL, Humphries SE. Familial hypercholesterolemia and
15 coronary heart disease: a huge association review. Am J Epidemiol. 2004;160:421-9.
16
17 400 26. Wiesbauer F, Blessberger H, Azar D, Goliasch G, Wagner O, Gerhold L, et al. Familial-
18 combined hyperlipidaemia in very young myocardial infarction survivors (<or=40 years of
19 age). Eur Heart J. 2009;30:1073-9.
20
21 401 27. Koopal C, Retterstøl K, Sjouke B, Hovingh GK, Ros E, de Graaf J, et al. Vascular risk
22 factors, vascular disease, lipids and lipid targets in patients with familial
23
24 402 dyslipoproteinemia: a European cross-sectional study. Atherosclerosis. 2015;240:90-7.
25
26 403 28. Mortality in treated heterozygous familial hypercholesterolemia: implications for
27 clinical management. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register
28
29 404 Group. Atherosclerosis. 1999;142:105-12.
30
31 405 29. Mundal L, Saracic M, Ose L, Iversen PO, Borga JK, Veierød MB, et al. Mortality
32 among patients with familial hypercholesterolemia: a registry-based study in Norway, 1992-
33
34 406 2010. J Am Heart Assoc. 2014;3:e001236.
35
36 407 30. Ito MK, McGowan MP, Moriarty PM; National Lipid Association Expert Panel on
37
38 408 Familial Hypercholesterolemia. Management of familial hypercholesterolemias in adult
39 patients: recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial
40
41 409 Hypercholesterolemia. J Clin Lipidol. 2011;5(3 Suppl):S38-45.
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

- 1 417 31. Masana L, Civeira F, Pedro-Botet J, de Castro I, Pocoví M, Plana N, et al. Expert
2 418 consensus on the detection and clinical management of familial hypercholesterolemia. Clin
3 419 Investig Arterioscler. 2013;25:182-93.
4
5
6
7 420 32. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Efficacy and
8
9 421 safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056
10
11 422 participants in 14 randomised trials of statins. Lancet. 2005;366:1267-78.
12
13
14 423 33. Santos RD, Gidding SS, Hegele RA, Cuchel MA, Barter PJ, Watts GF, et al. Defining
15
16 424 severe familial hypercholesterolaemia and the implications for clinical management: a
17
18 425 consensus statement from the International Atherosclerosis Society Severe Familial
19
20 426 Hypercholesterolemia Panel. Lancet Diabetes Endocrinol. 2016. [Epub ahead of print].
21
22
23
24 427 34. Baber U, Mehran R, Sartori S, Schoos MM, Sillesen H, Muntendam P, et al. Prevalence,
25
26 428 impact, and predictive value of detecting subclinical coronary and carotid atherosclerosis in
27
28 429 asymptomatic adults: the BioImage study. J Am Coll Cardiol. 2015;65:1065-74.
29
30
31 430 35. Gallino A, Aboyans V, Diehm C, Cosentino F, Stricker H, Falk E, et al; European Society
32
33 431 of Cardiology Working Group on Peripheral Circulation. Non-coronary atherosclerosis. Eur
34
35
36 432 Heart J. 2014;35:1112-9.
37
38
39 433 36. ten Kate GL, ten Kate GJ, van den Oord SC, Dedic A, Dharampal AS, Nieman K, et al.
40
41 434 Carotid plaque burden as a measure of subclinical coronary artery disease in patients with
42
43 435 heterozygous familial hypercholesterolemia. Am J Cardiol. 2013;111:1305-10.
44
45
46 436 37. Silverman MG, Blaha MJ, Krumholz HM, Budoff MJ, Blankstein R, Sibley CT, et al.
47
48 437 Impact of coronary artery calcium on coronary heart disease events in individuals at the
49
50 438 extremes of traditional risk factor burden: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. Eur
51
52
53 439 Heart J. 2014;35:2232-41.
54
55
56 440
57
58 441
59
60
61
62
63
64
65

442 **Puntos clave**

1
2 443 **¿Qué se sabe del tema?**

- 3
4 444 - Las HG asocian un alto riesgo cardiovascular aunque es variable entre sujetos
5
6
7 445 - Las ecuaciones de riesgo utilizadas en población general no son de utilidad en HG
8
9 446 - No existen herramientas fiables para estratificar el riesgo en las HG
10
11
12 447 - Los nuevos tratamientos hipolipemiantes requieren una buena selección de pacientes
13
14 448 basada en el riesgo basal de los sujetos
15
16
17 449
18
19 450 **¿Qué aporta de nuevo?**

- 20
21 451 - La presencia de placas en carótidas se asocia con un riesgo 4 veces superior de ECV
22
23
24 452 con respecto a sujetos sin placas
25
26 453 - La presencia de placas carotídeas puede ayudar a estratificar mejor el riesgo en las HG
27
28
29 454 y a individualizar el tratamiento
30
31 455 - La presencia de placas carotídeas incrementa el riesgo en prevención primaria y
32
33
34 456 secundaria.

Tabla 1. Características clínicas de los sujetos incluidos en el seguimiento de acuerdo al tipo de hipercolesterolemia genética

	Hipercolesterolemia Familiar N = 776	Hiperlipemia Familiar Combinada N = 642	Disbeta-lipoproteinemia N = 22	Hipercolesterolemia poligénica N = 324	P*
Edad, años	46,0 (35,0-55,0) ^{b,d}	48,5 (38,8-56,3) ^a	49,5 (41,3-56,0) ^d	54,0 (44,3-63,0) ^{a,c}	<0,001
Varones, n (%)	367 (47,3) ^{b,c,d}	433 (67,4) ^{a,d}	19 (86,4) ^{a,d}	188 (57,7) ^{a,b,c}	<0,001
Fumador activo, n (%)	190 (24,7)	201 (31,6)	6 (28,6)	88 (27,8)	
No fumador, n (%)	386 (50,3)	244 (38,3)	6 (28,6)	133 (42,0)	<0,001**
Ex-Fumador, n (%)	192 (25,0)	192 (30,1)	9 (42,9)	96 (30,3)	
Historia de enfermedad cardiovascular, n (%)	74 (9,60) ^{c,d}	61 (9,60) ^{c,d}	5 (22,7) ^{a,b}	50 (15,5) ^{a,b}	0,005
Diabetes, n (%)	18 (2,40) ^{b,c,d}	75 (11,7) ^{a,}	5 (22,7) ^{a,d}	29 (9,20) ^{a,c}	<0,001
Hipertensión, n (%)	130 (27,2) ^{b,c,d}	193 (30,5) ^a	8 (36,4) ^a	103 (32,6) ^a	<0,001
Colesterol total, mg/dL	310 (281-359) ^{b,d}	281 (247-315) ^{a,c,d}	341 (250-388) ^{b,d}	255 (234-279) ^{a,b,c}	<0,001
Triglicéridos, mg/dL	103 (76,6-139) ^{b,c,d}	289 (213-466) ^{a,d}	319 (267-485) ^{a,d}	113 (79,8-163) ^{a,b,c}	<0,001

HDL colesterol, mg/dL	54,0 (45,0-65,0) ^{b,c,d}	41,0 (33,0-50,0) ^{a,d}	42,0 (34,3-58,0) ^{a,d}	49,0 (40,0-62,0) ^{a,b,c}	<0,001
LDL colesterol, mg/dL	228 (199-277) ^{b,d}	189 (160-218) ^{a,d}	-	176 (161-193) ^{a,b}	<0,001
Apolipoproteína B, mg/dL	158 (134-187) ^{b,c,d}	147 (126-172) ^{a,c}	122 (104-148) ^{a,b,d}	131 (116-147) ^{a,b,c}	<0,001
No-HDL colesterol, mg/dL	252 (223-304) ^{b,d}	236 (207-270) ^{a,c,d}	299 (208-329) ^{b,d}	201 (182-225) ^{a,b,c}	<0,001
Lipoproteína(a), mg/dL	31,1 (12,5-70,8) ^{b,c,d}	18,4 (5,88-50,0) ^a	9,66 (3,37-57,0) ^{a,d}	23,2 (9,51-60,0) ^{a,c}	<0,001
Glucosa, mg/dL	88,0 (81,0-97,0) ^{b,c,d}	94,0 (85,0-107) ^{a,d}	100 (88,8-121) ^a	93,0 (85,0-102) ^{a,b,c}	<0,001
Hemoglobina glicosilada, %	5,30 (5,10-5,60) ^{b,c,d}	5,40 (5,20-5,80) ^{a,d}	5,55 (5,20-6,00) ^a	5,50 (5,20-5,80) ^{a,b}	<0,001
Proteína C reactiva, g/L	1,40 (0,60-3,00) ^{b,d}	2,40 (1,18-4,60) ^{a,d}	1,95 (0,70-3,18)d	2,00 (0,80-3,90) ^{a,b,c}	<0,001
Índice masa corporal, Kg/m ²	25,2 (22,7-27,8) ^{b,c,d}	27,9 (25,7-30,3) ^{a,d}	27,8 (27,1-31,3) ^{a,d}	27,2 (24,2-30,2) ^{a,b,c}	<0,001
Presencia placa carotídea, n (%)	248 (31,9) ^{b,d}	256 (39,8) ^a	10 (45,5)	144 (43,2) ^a	0,001
Sujetos con placas calcificadas, n (%)	82 (33,1)	112 (43,7)	5 (50,0)	61 (42,4)	0,567
GIM carotídeo, mm	0,822 (0,712-0,961) ^{b,d}	0,867 (0,746-1,014) ^{a,d}	0,859 (0,714-1,062)	0,896 (0,761-1,040) ^{a,b}	<0,001
<i>APOE 3/3, n (%)</i>	497 (68,6)	360 (61,9)	0	188 (67,9)	<0,001***
<i>APOE 3/2, n (%)</i>	39 (5,40)	66 (11,3)	0	17 (6,10)	
<i>APOE 3/4, n (%)</i>	160 (22,1)	133 (22,9)	0	69 (24,9)	
<i>APOE 2/4, n (%)</i>	7 (1,00)	11 (1,90)	0	1 (0,40)	
<i>APOE 4/4, n (%)</i>	21 (2,90)	12 (2,10)	0	2 (0,70)	

<i>APOE</i> 2/2, n (%)	0	0	14 (63,6)	0	
<i>APOE</i> p.Arg154Ser	0	0	8 (36,4)	0	

Los valores hacen referencia a mediana (percentil 25-75) para las variables cuantitativas, y número de sujetos (porcentajes) para las cualitativas.

GIM = Grosor íntima media.

APOE = Apolipoproteína E

* P hace referencia a diferencias entre los 4 grupos; a = $p < 0,05$ respecto al grupo hipercolesterolemia familiar, b = $p < 0,05$ respecto al grupo hiperlipemia familiar combinada, c = $p < 0,05$ respecto al grupo disbetalipoproteinemia, y d = $p < 0,05$ respecto al grupo hipercolesterolemia poligénica.

** Diferencias estadísticamente significativas entre hipercolesterolemia familiar con hipercolesterolemia familiar combinada e hipercolesterolemia poligénica.

*** Diferencias estadísticamente significativas entre todos los grupos excepto hipercolesterolemia familiar e hipercolesterolemia poligénica

Tabla 2. Características clínicas y analíticas de los sujetos con y sin evento cardiovascular durante el seguimiento.

	Con evento cardiovascular N = 58	Sin evento cardiovascular N = 1720	P
Edad, años	55,0 (50,0-63,0)	48,0 (38,0-57,0)	<0,001
Hombres, n (%)	43 (74,1)	966 (56,5)	0,007
Fumador activo, n (%)	19 (32,8)	467 (27,7)	0,119
No fumador, n (%)	18 (31,0)	752 (44,5)	
Ex-Fumador, n (%)	21 (36,2)	469 (27,8)	
Historia de enfermedad cardiovascular, n (%)	23 (39,7)	170 (10,0)	<0,001
Diabetes, n (%)	16 (27,6)	112 (6,70)	<0,001
Hipertensión, n (%)	29 (50,0)	407 (24,4)	<0,001
Colesterol total, mg/dL	305 (249-343)	293 (260-333)	0,485
Triglicéridos, mg/dL	221 (132-385)	150 (93,0-267)	<0,001
HDL colesterol, mg/dL	46,0 (34,8-55,3)	48,0 (39,0-60,0)	0,034
No-HDL colesterol, mg/dL	255 (210-293)	241 (211-281)	0,186
LDL colesterol, mg/dL	207 (170-249)	212 (183-250)	0,598
Lipoproteína(a), mg/dL	30,9 (9,52-66,7)	23,8 (8,90-61,2)	0,509
Glucosa, mg/dL	98,0 (90,8-128)	91,0 (83,0-101)	<0,001
Hemoglobina glicosilada, %	5,70 (5,30-6,18)	5,40 (5,10-5,70)	0,001
Proteína C reactiva, g/L	2,35 (1,23-5,23)	1,80 (0,80-3,70)	0,055
Índice masa corporal, Kg/m ²	28,0 (25,8-29,4)	26,6 (24,0-29,3)	0,017
Presencia placa carotídea, n (%)	42 (72,4)	619 (36,0)	<0,001
Placas calcificadas, %	28 (66,7)	234 (37,8)	0,003
GIM carotídeo, mm	1,078 (0,890-1,325)	0,848 (0,732-0,995)	<0,001

1	<i>APOE</i> 3/3, n (%)	41 (71,9)	1007 (64,9)	
2	<i>APOE</i> 3/2, n (%)	4 (7,00)	118 (7,60)	
3	<i>APOE</i> 3/4, n (%)	8 (14,0)	355 (22,9)	
4	<i>APOE</i> 2/4, n (%)	1 (1,80)	18 (1,20)	0,277
5	<i>APOE</i> 4/4, n (%)	1 (1,80)	34 (2,20)	
6	<i>APOE</i> 2/2, n (%)	2 (3,50)	12 (0,80)	
7	<i>APOE</i> p.Arg154Ser	0	8 (0,50)	
8	Hipercolesterolemia familiar, n (%)	17 (29,3)	760 (44,2)	
9	Hiperlipemia Familiar Combinada, n (%)	32 (55,2)	611 (35,5)	
10	Disbetalipoproteinemia, n (%)	2 (3,40)	20 (1,20)	0,005
11	Hipercolesterolemia Poligénica, n (%)	7 (12,1)	329 (19,1)	

19 Los valores hacen referencia a mediana (percentil 25-75) para las variables cuantitativas, y
 20 número de sujetos (porcentajes) para las cualitativas.

21 GIM= Grosor íntima media

22 *APOE* = Apolipoproteína E

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Tabla 3. Análisis multivariante con regresión de Cox de los factores predictores del desarrollo de un evento de forma prospectiva.*

	Coeficiente estandarizado β	<i>p</i>	<i>Hazard Ratio</i>	Intervalo de confianza (95%)
Historia de enfermedad cardiovascular	1,027	0,001	2,793	1,557-5,010
Presencia placa carotídea	0,878	0,007	2,405	1,267-4,565
Edad, años	0,026	0,032	1,027	1,002-1,052
Sexo, varón	0,622	0,050	1,862	0,999-3,469

*Variables introducidas en el modelo: edad, sexo, diabetes, hipertensión, tabaquismo, historia de enfermedad cardiovascular, índice de masa corporal, colesterol-LDL, colesterol-HDL, proteína C reactiva, tipo de hipercolesterolemia genética y presencia de placa carotídea; permaneciendo aquellas estadísticamente significativas

Tabla 4. Características clínicas y analíticas de los sujetos con evento cardiovascular durante el seguimiento y sus controles ajustados por edad, sexo, colesterol total y tipo de HG.

	Con evento cardiovascular N = 58	Sin evento cardiovascular N = 58	P
Edad, años	55,6±10,4	55,2±10,0	0,849
Hombres, n (%)	43 (74,1)	43 (74,1)	1,000
Fumador activo, n (%)	19 (32,8)	13 (22,8)	0,327
No fumador, n (%)	18 (31,0)	16 (28,1)	
Ex-Fumador, n (%)	21 (36,2)	28 (49,1)	
Historia de enfermedad cardiovascular, n (%)	23 (39,7)	0	<0,001
Diabetes, n (%)	16 (27,6)	4 (6,90)	0,003
Hipertensión, n (%)	29 (50,0)	20 (34,5)	0,091
Colesterol total, mg/dL	306±80,6	301±62,4	0,696
Triglicéridos, mg/dL	221 (132-385)	209 (111-311)	0,232
HDL colesterol, mg/dL	45,2±15,5	50,3±13,5	0,061
No-HDL colesterol, mg/dL	255 (210-293)	252 (219-291)	0,977
LDL colesterol, mg/dL	201±73,5	207±63,2	0,679
Lipoproteína(a), mg/dL	30,9 (9,52-6,7)	25,2 (6,23-69,8)	0,739
Glucosa, mg/dL	98,0 (90,8-128)	93,0 (84,0-106)	0,035
Hemoglobina glicosilada, %	5,70 (5,30-6,18)	5,50 (5,10-5,80)	0,035
Proteína C reactiva, g/L	2,35 (1,23-5,23)	2,15 (1,08-4,33)	0,557
Índice masa corporal, Kg/m ²	27,8±4,02	26,7±3,93	0,142
Presencia placa carotidea, n (%)	42 (72,4)	16 (27,6)	<0,001
Placas calcificadas, %	28 (68,3)	11 (68,8)	0,973
GIM carotídeo, mm	1,078 (0,8901,325)	0,908 (0,801- 1,078)	0,005
APOE 3/3, n (%)	41 (71,9)	39 (68,4)	0,985
APOE 3/2, n (%)	4 (7,00)	3 (5,30)	

1	<i>APOE</i> 3/4, n (%)	8 (14,0)	11 (19,3)	
2	<i>APOE</i> 2/4, n (%)	1 (1,80)	1 (1,80)	
3	<i>APOE</i> 4/4, n (%)	1 (1,80)	1 (1,80)	
4	<i>APOE</i> 2/2, n (%)	2 (3,50)	2 (3,50)	
5	<i>APOE</i> p.Arg154Ser	0	0	
6	Hipercolesterolemia familiar, n (%)	17 (29,3)	17 (29,3)	
7	Hiperlipemia Familiar Combinada, n (%)	32 (55,2)	32 (55,2)	
8	Disbetalipoproteinemia, n (%)	2 (3,40)	2 (3,40)	
9	Hipercolesterolemia Poligénica, n (%)	7 (12,1)	7 (12,1)	

16 Los valores hacen referencia a mediana (percentil 25-75) para las variables cuantitativas, y
 17

18 número de sujetos (porcentajes) para las cualitativas.
 19

20 GIM= Grosor íntima media
 21

22 *APOE* = Apolipoproteína E
 23

24

25

26

27

28

29

30

31

32

33

34

35

36

37

38

39

40

41

42

43

44

45

46

47

48

49

50

51

52

53

54

55

56

57

58

59

60

61

62

63

64

65

1,00

REVISTA ESPAÑOLA DE
CARDIOLOGIA

FORMULARIO UNIFORME DE DECLARACIÓN DE POSIBLES CONFLICTOS DE INTERESES

Sección 1. Identificación

Nombre: Fernando

Apellidos: Civeira Murillo

Fecha: 7 Sep 2016

¿Es Ud. el autor de correspondencia? Sí No

Nombre del autor de correspondencia:FERNANDO CIVEIRA MURILLO

Título del manuscrito:Asociación de la presencia de placa carotídea en la aparición de eventos cardiovasculares en pacientes con hipercolesterolemias genéticas.

Número de referencia del manuscrito (si lo conoce):REC-D-1600648

Sección 2. Información sobre la financiación del trabajo considerado para publicación

Usted o su institución ¿han recibido en algún momento pagos por o ayudas para cualquier aspecto del trabajo presentado? (la ayuda incluye, pero no se limita a, becas, diseño del estudio, comité de control de datos, preparación del manuscrito, análisis estadístico, etc.)

Cumplimente cada fila marcando "No" o incorporando la información necesaria.

Tipo	No	Pago a Ud.	Pago a su institución*	Nombre de la entidad	Comentarios**
Becas			Si	FIS	Proyecto investigación
Honorarios por consultoría	x				
Remuneración por desplazamiento a reuniones relacionadas con el presente trabajo o de otro tipo	x				
Remuneración por participación en revisiones; ej., comités de control de datos, análisis estadístico, comités de objetivos y similares	x				
Remuneración por redacción o revisión del manuscrito	x				
Retribución en especie, por ejemplo, redacción, medicamentos o equipamiento, apoyo administrativo	x				
Otros	x				

* Pago a su institución recibido por la dedicación/esfuerzo del firmante.

** Utilice esta sección para aportar la información pertinente.

Sección 3. Información sobre relaciones económicas pertinentes que no sean las relativas al trabajo presentado

Marque las casillas apropiadas para indicar si tiene alguna relación económica (*independientemente de la cantidad*) con cualquier entidad que tenga interés relacionado con el trabajo presentado. Utilice la columna de comentarios para añadir cualquier información sobre compensación que, en su opinión, deba conocer un posible lector o editor.

Informe sobre cualquier relación que existiera durante los 36 meses anteriores a la presentación de su trabajo.

Tipo de relación	No	Pago a Ud.	Pago a su institución*	Entidad	Comentarios
Miembro de Consejo	x				
Consultoría	x				
Empleo	x				
Testimonio de experto	x				
Becas/becas pendientes	x				
Remuneración por desarrollo de ponencias, incluido servicio en gabinetes de ponentes	x				
Remuneración por preparación de manuscritos	x				
Patentes (en proyecto, pendientes o emitidas)	x				
Regalías (<i>royalties</i>)	x				
Remuneración por desarrollo de presentaciones educativas	x				
Acciones/opción a acciones	x				
Gastos de viaje, alojamiento y/o asistencia a reuniones no relacionados con las actividades mencionadas anteriormente**	x				
Otros (en caso de duda, déclárello)	x				

* Pago a su institución recibido por la dedicación/esfuerzo del firmante.

** Por ejemplo, si informa de actividad de consultoría en la fila "Consultoría", no es necesario que informe de gastos de viaje/alojamiento relacionados con la misma en esta fila.

Sección 4. Información sobre otras relaciones

¿Hay otras relaciones o actividades susceptibles de ser consideradas como influencia o posible influencia en el contenido de su manuscrito?

- No, no tengo relación, interés, condición o circunstancia que constituya un conflicto de interés potencial
 Sí, existen las siguientes relaciones, condiciones o circunstancias:

REVISTA ESPAÑOLA DE
CARDIOLOGIA

FORMULARIO UNIFORME DE DECLARACIÓN DE POSIBLES CONFLICTOS DE INTERESES

Sección 1. Identificación

Nombre: Ana Apellidos: Cenarro Lagunas Fecha: 8 Septiembre 2016

¿Es Ud. el autor de correspondencia? Sí No

Nombre del autor de correspondencia: FERNANDO CIVEIRA
MURILLO

Título del manuscrito: Asociación de la presencia de placa carotídea en la aparición de eventos cardiovasculares en pacientes con hipercolesterolemias genéticas.

Número de referencia del manuscrito (si lo conoce): REC-D-1600648

Sección 2. Información sobre la financiación del trabajo considerado para publicación

Usted o su institución ¿han recibido en algún momento pagos por o ayudas para cualquier aspecto del trabajo presentado? (la ayuda incluye, pero no se limita a, becas, diseño del estudio, comité de control de datos, preparación del manuscrito, análisis estadístico, etc.)

Cumplimente cada fila marcando "No" o incorporando la información necesaria.

Tipo	No	Pago a Ud.	Pago a su institución*	Nombre de la entidad	Comentarios**
Becas	x				
Honorarios por consultoría	x				
Remuneración por desplazamiento a reuniones relacionadas con el presente trabajo o de otro tipo	x				
Remuneración por participación en revisiones; ej., comités de control de datos, análisis estadístico, comités de objetivos y similares	x				
Remuneración por redacción o revisión del manuscrito	x				
Retribución en especie, por ejemplo, redacción, medicamentos o equipamiento, apoyo administrativo	x				
Otros	x				

* Pago a su institución recibido por la dedicación/esfuerzo del firmante.

** Utilice esta sección para aportar la información pertinente.

Sección 3. Información sobre relaciones económicas pertinentes que no sean las relativas al trabajo presentado

Marque las casillas apropiadas para indicar si tiene alguna relación económica (*independientemente de la cantidad*) con cualquier entidad que tenga interés relacionado con el trabajo presentado. Utilice la columna de comentarios para añadir cualquier información sobre compensación que, en su opinión, deba conocer un posible lector o editor.

Informe sobre cualquier relación que existiera durante los 36 meses anteriores a la presentación de su trabajo.

Tipo de relación	No	Pago a Ud.	Pago a su institución*	Entidad	Comentarios
Miembro de Consejo	x				
Consultoría	x				
Empleo	x				
Testimonio de experto	x				
Becas/becas pendientes	x				
Remuneración por desarrollo de ponencias, incluido servicio en gabinetes de ponentes	x				
Remuneración por preparación de manuscritos	x				
Patentes (en proyecto, pendientes o emitidas)	x				
Regalías (<i>royalties</i>)	x				
Remuneración por desarrollo de presentaciones educativas	x				
Acciones/opción a acciones	x				
Gastos de viaje, alojamiento y/o asistencia a reuniones no relacionados con las actividades mencionadas anteriormente**	x				
Otros (en caso de duda, déclárello)	x				

* Pago a su institución recibido por la dedicación/esfuerzo del firmante.

** Por ejemplo, si informa de actividad de consultoría en la fila "Consultoría", no es necesario que informe de gastos de viaje/alojamiento relacionados con la misma en esta fila.

Sección 4. Información sobre otras relaciones

¿Hay otras relaciones o actividades susceptibles de ser consideradas como influencia o posible influencia en el contenido de su manuscrito?

- No, no tengo relación, interés, condición o circunstancia que constituya un conflicto de interés potencial
 Sí, existen las siguientes relaciones, condiciones o circunstancias:

REVISTA ESPAÑOLA DE
CARDIOLOGIA

FORMULARIO UNIFORME DE DECLARACIÓN DE POSIBLES CONFLICTOS DE INTERESES

Sección 1. Identificación

Nombre: ESTIBALIZ Apellidos: JARAUTA SIMON Fecha: 8/09/2016
¿Es Ud. el autor de correspondencia? Sí No
Nombre del autor de correspondencia:nFERNANDO CIVEIRA
MURILLO
Título del manuscrito:Asociación de la presencia de placa carotídea en la aparición de eventos cardiovasculares en pacientes con hipercolesterolemias genéticas.
Número de referencia del manuscrito (si lo conoce):REC-D-1600648

Sección 2. Información sobre la financiación del trabajo considerado para publicación

Usted o su institución ¿han recibido en algún momento pagos por o ayudas para cualquier aspecto del trabajo presentado? (la ayuda incluye, pero no se limita a, becas, diseño del estudio, comité de control de datos, preparación del manuscrito, análisis estadístico, etc.)

Cumplimente cada fila marcando "No" o incorporando la información necesaria.

Tipo	No	Pago a Ud.	Pago a su institución*	Nombre de la entidad	Comentarios**
Becas	x				
Honorarios por consultoría	x				
Remuneración por desplazamiento a reuniones relacionadas con el presente trabajo o de otro tipo	x				
Remuneración por participación en revisiones; ej., comités de control de datos, análisis estadístico, comités de objetivos y similares	x				
Remuneración por redacción o revisión del manuscrito	x				
Retribución en especie, por ejemplo, redacción, medicamentos o equipamiento, apoyo administrativo	x				
Otros					

* Pago a su institución recibido por la dedicación/esfuerzo del firmante.

** Utilice esta sección para aportar la información pertinente.

Sección 3. Información sobre relaciones económicas pertinentes que no sean las relativas al trabajo presentado

Marque las casillas apropiadas para indicar si tiene alguna relación económica (*independientemente de la cantidad*) con cualquier entidad que tenga interés relacionado con el trabajo presentado. Utilice la columna de comentarios para añadir cualquier información sobre compensación que, en su opinión, deba conocer un posible lector o editor.

Informe sobre cualquier relación que existiera durante los 36 meses anteriores a la presentación de su trabajo.

Tipo de relación	No	Pago a Ud.	Pago a su institución*	Entidad	Comentarios
Miembro de Consejo	x				
Consultoría	x				
Empleo	x				
Testimonio de experto	x				
Becas/becas pendientes	x				
Remuneración por desarrollo de ponencias, incluido servicio en gabinetes de ponentes	x				
Remuneración por preparación de manuscritos	x				
Patentes (en proyecto, pendientes o emitidas)	x				
Regalías (<i>royalties</i>)	x				
Remuneración por desarrollo de presentaciones educativas	x				
Acciones/opción a acciones	x				
Gastos de viaje, alojamiento y/o asistencia a reuniones no relacionados con las actividades mencionadas anteriormente**	x				
Otros (en caso de duda, déclárello)					

* Pago a su institución recibido por la dedicación/esfuerzo del firmante.

** Por ejemplo, si informa de actividad de consultoría en la fila "Consultoría", no es necesario que informe de gastos de viaje/alojamiento relacionados con la misma en esta fila.

Sección 4. Información sobre otras relaciones

¿Hay otras relaciones o actividades susceptibles de ser consideradas como influencia o posible influencia en el contenido de su manuscrito?

- No, no tengo relación, interés, condición o circunstancia que constituya un conflicto de interés potencial
 Sí, existen las siguientes relaciones, condiciones o circunstancias:

REVISTA ESPAÑOLA DE
CARDIOLOGIA

FORMULARIO UNIFORME DE DECLARACIÓN DE POSIBLES CONFLICTOS DE INTERESES

Sección 1. Identificación

Nombre: Itziar Apellidos: Lamiquiz Moneo Fecha: 08/09/2016

¿Es Ud. el autor de correspondencia? Sí No

Nombre del autor de correspondencia: FERNANDO CIVEIRA
MURILLO

Título del manuscrito: Asociación de la presencia de placa carotídea en la aparición de eventos cardiovasculares en pacientes con hipercolesterolemias genéticas.

Número de referencia del manuscrito (si lo conoce): REC-D-1600648

Sección 2. Información sobre la financiación del trabajo considerado para publicación

Usted o su institución ¿han recibido en algún momento pagos por o ayudas para cualquier aspecto del trabajo presentado? (la ayuda incluye, pero no se limita a, becas, diseño del estudio, comité de control de datos, preparación del manuscrito, análisis estadístico, etc.)

Cumplimente cada fila marcando "No" o incorporando la información necesaria.

Tipo	No	Pago a Ud.	Pago a su institución*	Nombre de la entidad	Comentarios**
Becas	NOI				
Honorarios por consultoría	NO				
Remuneración por desplazamiento a reuniones relacionadas con el presente trabajo o de otro tipo	NO				
Remuneración por participación en revisiones; ej., comités de control de datos, análisis estadístico, comités de objetivos y similares	NO				
Remuneración por redacción o revisión del manuscrito	NO				
Retribución en especie, por ejemplo, redacción, medicamentos o equipamiento, apoyo administrativo	NO				
Otros	NO				

* Pago a su institución recibido por la dedicación/esfuerzo del firmante.

** Utilice esta sección para aportar la información pertinente.

Sección 3. Información sobre relaciones económicas pertinentes que no sean las relativas al trabajo presentado

Marque las casillas apropiadas para indicar si tiene alguna relación económica (*independientemente de la cantidad*) con cualquier entidad que tenga interés relacionado con el trabajo presentado. Utilice la columna de comentarios para añadir cualquier información sobre compensación que, en su opinión, deba conocer un posible lector o editor.

Informe sobre cualquier relación que existiera durante los 36 meses anteriores a la presentación de su trabajo.

Tipo de relación	No	Pago a Ud.	Pago a su institución*	Entidad	Comentarios
Miembro de Consejo	NO				
Consultoría	NO				
Empleo	NO				
Testimonio de experto	NO				
Becas/becas pendientes	NO				
Remuneración por desarrollo de ponencias, incluido servicio en gabinetes de ponentes	NO				
Remuneración por preparación de manuscritos	NO				
Patentes (en proyecto, pendientes o emitidas)	NO				
Regalías (<i>royalties</i>)	NO				
Remuneración por desarrollo de presentaciones educativas	NO				
Acciones/opción a acciones	NO				
Gastos de viaje, alojamiento y/o asistencia a reuniones no relacionados con las actividades mencionadas anteriormente**	NO				
Otros (en caso de duda, déclárello)	NO				

* Pago a su institución recibido por la dedicación/esfuerzo del firmante.

** Por ejemplo, si informa de actividad de consultoría en la fila "Consultoría", no es necesario que informe de gastos de viaje/alojamiento relacionados con la misma en esta fila.

Sección 4. Información sobre otras relaciones

¿Hay otras relaciones o actividades susceptibles de ser consideradas como influencia o posible influencia en el contenido de su manuscrito?

- No, no tengo relación, interés, condición o circunstancia que constituya un conflicto de interés potencial
 Sí, existen las siguientes relaciones, condiciones o circunstancias:

REVISTA ESPAÑOLA DE
CARDIOLOGIA

FORMULARIO UNIFORME DE DECLARACIÓN DE POSIBLES CONFLICTOS DE INTERESES

Sección 1. Identificación

Nombre: Rocío Apellidos: Mateo Gallego

Fecha: 07/09/2016

¿Es Ud. el autor de correspondencia? Sí No

Nombre del autor de correspondencia:FERNANDO CIVEIRA
MURILLO

Título del manuscrito:Asociación de la presencia de placa carotídea en la aparición de eventos cardiovasculares en pacientes con hipercolesterolemias genéticas.

Número de referencia del manuscrito (si lo conoce):REC-D-1600648

Sección 2. Información sobre la financiación del trabajo considerado para publicación

Usted o su institución ¿han recibido en algún momento pagos por o ayudas para cualquier aspecto del trabajo presentado? (la ayuda incluye, pero no se limita a, becas, diseño del estudio, comité de control de datos, preparación del manuscrito, análisis estadístico, etc.)

Cumplimente cada fila marcando "No" o incorporando la información necesaria.

Tipo	No	Pago a Ud.	Pago a su institución*	Nombre de la entidad	Comentarios**
Becas	X				
Honorarios por consultoría	X				
Remuneración por desplazamiento a reuniones relacionadas con el presente trabajo o de otro tipo	X				
Remuneración por participación en revisiones; ej., comités de control de datos, análisis estadístico, comités de objetivos y similares	X				
Remuneración por redacción o revisión del manuscrito	X				
Retribución en especie, por ejemplo, redacción, medicamentos o equipamiento, apoyo administrativo	X				
Otros	X				

* Pago a su institución recibido por la dedicación/esfuerzo del firmante.

** Utilice esta sección para aportar la información pertinente.

Sección 3. Información sobre relaciones económicas pertinentes que no sean las relativas al trabajo presentado

Marque las casillas apropiadas para indicar si tiene alguna relación económica (*independientemente de la cantidad*) con cualquier entidad que tenga interés relacionado con el trabajo presentado. Utilice la columna de comentarios para añadir cualquier información sobre compensación que, en su opinión, deba conocer un posible lector o editor.

Informe sobre cualquier relación que existiera durante los 36 meses anteriores a la presentación de su trabajo.

Tipo de relación	No	Pago a Ud.	Pago a su institución*	Entidad	Comentarios
Miembro de Consejo	X				
Consultoría	X				
Empleo	X				
Testimonio de experto	X				
Becas/becas pendientes	X				
Remuneración por desarrollo de ponencias, incluido servicio en gabinetes de ponentes	X				
Remuneración por preparación de manuscritos	X				
Patentes (en proyecto, pendientes o emitidas)	X				
Regalías (<i>royalties</i>)	X				
Remuneración por desarrollo de presentaciones educativas	X				
Acciones/opción a acciones	X				
Gastos de viaje, alojamiento y/o asistencia a reuniones no relacionados con las actividades mencionadas anteriormente**	X				
Otros (en caso de duda, déclárello)	X				

* Pago a su institución recibido por la dedicación/esfuerzo del firmante.

** Por ejemplo, si informa de actividad de consultoría en la fila "Consultoría", no es necesario que informe de gastos de viaje/alojamiento relacionados con la misma en esta fila.

Sección 4. Información sobre otras relaciones

¿Hay otras relaciones o actividades susceptibles de ser consideradas como influencia o posible influencia en el contenido de su manuscrito?

- No, no tengo relación, interés, condición o circunstancia que constituya un conflicto de interés potencial
 Sí, existen las siguientes relaciones, condiciones o circunstancias:

**REVISTA ESPAÑOLA DE
CARDIOLOGIA**

FORMULARIO UNIFORME DE DECLARACIÓN DE POSIBLES CONFLICTOS DE INTERESES

Sección 1. Identificación

Nombre: SOFÍA
07/09/2016

Apellidos: PÉREZ CALAHORRA

Fecha:

¿Es Ud. el autor de correspondencia? Sí No

Nombre del autor de correspondencia: FERNANDO CIVEIRA
MURILLO

Título del manuscrito: Asociación de la presencia de placa carotídea en la aparición de eventos cardiovasculares en pacientes con hipercolesterolemias genéticas.

Número de referencia del manuscrito (si lo conoce): REC-D-1600648

Sección 2. Información sobre la financiación del trabajo considerado para publicación

Usted o su institución ¿han recibido en algún momento pagos por o ayudas para cualquier aspecto del trabajo presentado? (la ayuda incluye, pero no se limita a, becas, diseño del estudio, comité de control de datos, preparación del manuscrito, análisis estadístico, etc.)
Cumplimente cada fila marcando "No" o incorporando la información necesaria.

Tipo	No	Pago a Ud.	Pago a su institución*	Nombre de la entidad	Comentarios**
Becas	X				
Honorarios por consultoría	X				
Remuneración por desplazamiento a reuniones relacionadas con el presente trabajo o de otro tipo	X				
Remuneración por participación en revisiones; ej., comités de control de datos, análisis estadístico, comités de objetivos y similares	X				
Remuneración por redacción o revisión del manuscrito	X				
Retribución en especie, por ejemplo, redacción, medicamentos o equipamiento, apoyo administrativo	X				
Otros	X				

* Pago a su institución recibido por la dedicación/esfuerzo del firmante.

** Utilice esta sección para aportar la información pertinente.

Sección 3. Información sobre relaciones económicas pertinentes que no sean las relativas al trabajo presentado

Marque las casillas apropiadas para indicar si tiene alguna relación económica (*independientemente de la cantidad*) con cualquier entidad que tenga interés relacionado con el trabajo presentado. Utilice la columna de comentarios para añadir cualquier información sobre compensación que, en su opinión, deba conocer un posible lector o editor.

Informe sobre cualquier relación que existiera durante los 36 meses anteriores a la presentación de su trabajo.

Tipo de relación	No	Pago a Ud.	Pago a su institución*	Entidad	Comentarios
Miembro de Consejo	X				
Consultoría	X				
Empleo	X				
Testimonio de experto	X				
Becas/becas pendientes	X				
Remuneración por desarrollo de ponencias, incluido servicio en gabinetes de ponentes	X				
Remuneración por preparación de manuscritos	X				
Patentes (en proyecto, pendientes o emitidas)	X				
Regalías (<i>royalties</i>)	X				
Remuneración por desarrollo de presentaciones educativas	X				
Acciones/opción a acciones	X				
Gastos de viaje, alojamiento y/o asistencia a reuniones no relacionados con las actividades mencionadas anteriormente**	X				
Otros (en caso de duda, declárelo)	X				

* Pago a su institución recibido por la dedicación/esfuerzo del firmante.

** Por ejemplo, si informa de actividad de consultoría en la fila "Consultoría", no es necesario que informe de gastos de viaje/alojamiento relacionados con la misma en esta fila.

Sección 4. Información sobre otras relaciones

¿Hay otras relaciones o actividades susceptibles de ser consideradas como influencia o posible influencia en el contenido de su manuscrito?

- No, no tengo relación, interés, condición o circunstancia que constituya un conflicto de interés potencial
 Sí, existen las siguientes relaciones, condiciones o circunstancias:

**REVISTA ESPAÑOLA DE
CARDIOLOGIA**

FORMULARIO UNIFORME DE DECLARACIÓN DE POSIBLES CONFLICTOS DE INTERESES

Sección 1. Identificación

Nombre: M^aVICTORIA

Apellidos: MARCO BENEDÍ

Fecha: 08/09/2016

¿Es Ud. el autor de correspondencia? Sí No

Nombre del autor de correspondencia:FERNANDO CIVEIRA
MURILLO

Título del manuscrito:Asociación de la presencia de placa carotídea en la aparición de eventos cardiovasculares en pacientes con hipercolesterolemias genéticas.

Número de referencia del manuscrito (si lo conoce):REC-D-1600648

Sección 2. Información sobre la financiación del trabajo considerado para publicación

Usted o su institución ¿han recibido en algún momento pagos por o ayudas para cualquier aspecto del trabajo presentado? (la ayuda incluye, pero no se limita a, becas, diseño del estudio, comité de control de datos, preparación del manuscrito, análisis estadístico, etc.)

Cumplimente cada fila marcando "No" o incorporando la información necesaria.

Tipo	No	Pago a Ud.	Pago a su institución*	Nombre de la entidad	Comentarios**
Becas	X				
Honorarios por consultoría	X				
Remuneración por desplazamiento a reuniones relacionadas con el presente trabajo o de otro tipo	X				
Remuneración por participación en revisiones; ej., comités de control de datos, análisis estadístico, comités de objetivos y similares	X				
Remuneración por redacción o revisión del manuscrito	X				
Retribución en especie, por ejemplo, redacción, medicamentos o equipamiento, apoyo administrativo	X				
Otros	X				

* Pago a su institución recibido por la dedicación/esfuerzo del firmante.

** Utilice esta sección para aportar la información pertinente.

Sección 3. Información sobre relaciones económicas pertinentes que no sean las relativas al trabajo presentado

Marque las casillas apropiadas para indicar si tiene alguna relación económica (*independientemente de la cantidad*) con cualquier entidad que tenga interés relacionado con el trabajo presentado. Utilice la columna de comentarios para añadir cualquier información sobre compensación que, en su opinión, deba conocer un posible lector o editor.

Informe sobre cualquier relación que existiera durante los 36 meses anteriores a la presentación de su trabajo.

Tipo de relación	No	Pago a Ud.	Pago a su institución*	Entidad	Comentarios
Miembro de Consejo	X				
Consultoría	X				
Empleo	X				
Testimonio de experto	X				
Becas/becas pendientes	X				
Remuneración por desarrollo de ponencias, incluido servicio en gabinetes de ponentes	X				
Remuneración por preparación de manuscritos	X				
Patentes (en proyecto, pendientes o emitidas)	X				
Regalías (<i>royalties</i>)	X				
Remuneración por desarrollo de presentaciones educativas	X				
Acciones/opción a acciones	X				
Gastos de viaje, alojamiento y/o asistencia a reuniones no relacionados con las actividades mencionadas anteriormente**	X				
Otros (en caso de duda, déclárello)	X				

* Pago a su institución recibido por la dedicación/esfuerzo del firmante.

** Por ejemplo, si informa de actividad de consultoría en la fila "Consultoría", no es necesario que informe de gastos de viaje/alojamiento relacionados con la misma en esta fila.

Sección 4. Información sobre otras relaciones

¿Hay otras relaciones o actividades susceptibles de ser consideradas como influencia o posible influencia en el contenido de su manuscrito?

- No, no tengo relación, interés, condición o circunstancia que constituya un conflicto de interés potencial
 Sí, existen las siguientes relaciones, condiciones o circunstancias:

REVISTA ESPAÑOLA DE
CARDIOLOGIA

FORMULARIO UNIFORME DE DECLARACIÓN DE POSIBLES CONFLICTOS DE INTERESES

Sección 1. Identificación

Nombre: ANA MARÍA

Apellidos: BEA SANZ

Fecha: 01/09/2016

¿Es Ud. el autor de correspondencia? Sí No

Nombre del autor de correspondencia: FERNANDO CIVEIRA
MURILLO

Título del manuscrito: Asociación de la presencia de placa carotídea en la aparición de eventos cardiovasculares en pacientes con hipercolesterolemias genéticas.

Número de referencia del manuscrito (si lo conoce): REC-D-1600648

Sección 2. Información sobre la financiación del trabajo considerado para publicación

Usted o su institución ¿han recibido en algún momento pagos por o ayudas para cualquier aspecto del trabajo presentado? (la ayuda incluye, pero no se limita a, becas, diseño del estudio, comité de control de datos, preparación del manuscrito, análisis estadístico, etc.)

Cumplimente cada fila marcando "No" o incorporando la información necesaria.

Tipo	No	Pago a Ud.	Pago a su institución*	Nombre de la entidad	Comentarios**
Becas	x				
Honorarios por consultoría	x				
Remuneración por desplazamiento a reuniones relacionadas con el presente trabajo o de otro tipo	x				
Remuneración por participación en revisiones; ej., comités de control de datos, análisis estadístico, comités de objetivos y similares	x				
Remuneración por redacción o revisión del manuscrito	x				
Retribución en especie, por ejemplo, redacción, medicamentos o equipamiento, apoyo administrativo	x				
Otros	x				

* Pago a su institución recibido por la dedicación/esfuerzo del firmante.

** Utilice esta sección para aportar la información pertinente.

Sección 3. Información sobre relaciones económicas pertinentes que no sean las relativas al trabajo presentado

Marque las casillas apropiadas para indicar si tiene alguna relación económica (*independientemente de la cantidad*) con cualquier entidad que tenga interés relacionado con el trabajo presentado. Utilice la columna de comentarios para añadir cualquier información sobre compensación que, en su opinión, deba conocer un posible lector o editor.

Informe sobre cualquier relación que existiera durante los 36 meses anteriores a la presentación de su trabajo.

Tipo de relación	No	Pago a Ud.	Pago a su institución*	Entidad	Comentarios
Miembro de Consejo	x				
Consultoría	x				
Empleo	x				
Testimonio de experto	x				
Becas/becas pendientes	x				
Remuneración por desarrollo de ponencias, incluido servicio en gabinetes de ponentes	x				
Remuneración por preparación de manuscritos	x				
Patentes (en proyecto, pendientes o emitidas)	x				
Regalías (<i>royalties</i>)	x				
Remuneración por desarrollo de presentaciones educativas	x				
Acciones/opción a acciones	x				
Gastos de viaje, alojamiento y/o asistencia a reuniones no relacionados con las actividades mencionadas anteriormente**	x				
Otros (en caso de duda, déclárello)	x				

* Pago a su institución recibido por la dedicación/esfuerzo del firmante.

** Por ejemplo, si informa de actividad de consultoría en la fila "Consultoría", no es necesario que informe de gastos de viaje/alojamiento relacionados con la misma en esta fila.

Sección 4. Información sobre otras relaciones

¿Hay otras relaciones o actividades susceptibles de ser consideradas como influencia o posible influencia en el contenido de su manuscrito?

- No, no tengo relación, interés, condición o circunstancia que constituya un conflicto de interés potencial
 Sí, existen las siguientes relaciones, condiciones o circunstancias:

*Respuesta del autor (Author response)

Nº. DE REFERENCIA: REC-D-16-00648

TITULO: Valor predictivo de la presencia de placa carotidea en la aparición de eventos cardiovasculares en pacientes con hipercolesterolemias genéticas

Estimado Mrs. Civeira:

Su artículo ha sido evaluado por miembros del Comité Editorial de Revista Española de Cardiología. Según su informe, el artículo no puede publicarse en su versión actual en nuestra Revista. Sin embargo, estaríamos dispuestos a reconsiderar una nueva evaluación del mismo si se atienden convenientemente los comentarios de los evaluadores. Asimismo, solicitamos que se realicen las siguientes aportaciones:

1. Cada uno de los autores deberá cumplimentar el documento específico del conflicto de intereses que podrá encontrar en el siguiente link (www.ees.elsevier.com/rec/img/Declaracion_Conflicto_de_Interes.doc)

2. Los artículos originales pueden tener un máximo de 6 abreviaturas.

De acuerdo con las normas de la revista hemos eliminado la abreviatura de índice de masa corporal (IMC) a lo largo del texto y en las tablas. Así como la abreviatura de proteína C reactiva (PCR) en todo el manuscrito.

3. La referencia bibliográfica 14 no aparece citada en el texto. La referencia ha sido añadida en el manuscrito

4. Los artículos originales pueden tener un máximo de 5000 palabras excluyendo únicamente las tablas. El actual manuscrito contiene 5432.

5. Todas las abreviaturas que aparezcan en las tablas irán explicadas al pie de las mismas.

En las tablas hemos explicado las abreviatura de APOE = Apolipoproteína E y hemos eliminado la abreviatura de Hemoglobina glicosilada (HbA1c) en las tablas 1, 2 y 4.

6. Las figuras han de ser subidas al sistema en un archivo independiente con el ítem "Figuras".

Hemos eliminado la figura del manuscrito y la adjuntamos en un archivo independiente llamado "Figura 1", al igual que la "Figura 2" que hemos añadido.

7. Los puntos clave deben seguir la siguiente estructura:

¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

Escriba 3 o 4 frases que sinteticen los puntos esenciales sobre lo que

se conoce del tema de investigación (máximo 100 palabras en total).

¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

Escriba 3 o 4 frases que sinteticen los puntos esenciales sobre lo que

aporta el estudio de nuevo (máximo 100 palabras en total).

Hemos añadido dos apartados con la estructura indicada con sus correspondientes frases.

Si decide enviar la nueva versión de su manuscrito, debe adjuntar con la misma, una respuesta detallada a todos los comentarios hechos por cada evaluador y señalar dónde se han efectuado las modificaciones en el texto. LOS CAMBIOS REALIZADOS EN EL TEXTO, DEBEN IR RESALTADOS EN AMARILLO PARA SU FÁCIL LOCALIZACIÓN.

La nueva versión de su manuscrito debería recibirse en nuestra secretaría como fecha límite el 17 de noviembre. Si para dicha fecha no recibimos la nueva versión, entenderemos que no está interesado en su publicación y procederemos a retirar el artículo del sistema. Si desea enviar la versión modificada más tarde, tendrá que remitirla como un nuevo envío y hacer referencia al artículo del que procede.

Puede acceder a su artículo iniciando sesión como autor en <http://ees.elsevier.com/rec/> en el apartado "Submission Needing Revision".

Muchas gracias por el interés mostrado hacia la Revista.

Reciba un cordial saludo,

Ignacio Ferreira-González
Editor Jefe

Emad Abu-Assi
Miguel Ángel Arias
Pastora Gallego
Ángel Sánchez-Recalde
Editores Asociados

Reviewers' comments:

Reviewer #1: Estudio que analiza la relación entre la presencia de placas carotídeas y los eventos cardiovasculares.
Objetivo: realmente no se trata de identificar el valor predictivo porque no se hace ningún análisis tipo discriminación, o reclasificación, que realmente nos aportaría información sobre si la adición de un nuevo factor de riesgo (en este caso la placa carotidea) contribuye a mejorar la predicción del riesgo cardiovascular.
Simplemente analizan una asociación entre la presencia de placas carotídeas y la incidencia de enfermedad cardiovascular.

Respuesta

Agradecemos el comentario del revisor y hemos sustituido tanto en el título, como en el resumen y a lo largo del artículo el término "valor predictivo" por el de asociación.

Pag 5. Métodos, deberían definir el tipo de estudio. Se supone que es de cohortes y prospectivo, pero los autores deberían especificarlo.

Respuesta

De acuerdo con el comentario hemos añadido la siguiente frase en la sección de material y método: "Se trata de un estudio de cohortes prospectivo...."

Pag 7. Definición de evento cv. Cuando hablan de la arteriopatía periférica ponen una cita del estudio JUPITER, y no queda claro el porqué de esta referencia. Los autores deberían dar alguna explicación.

Respuesta

La cita bibliográfica 22 que hace referencia al estudio JUPITER como bien señala el revisor, hace referencia no sólo a la definición de arteriopatía periférica sino a todo el párrafo, es decir, a la definición de evento cardiovascular. Por eso colocamos la cita al final del mismo. Queremos reflejar que nuestra definición de evento cardiovascular se realizó de una forma homogénea, bien estandarizada idéntica a un estudio prospectivo de elevada calidad científica y que utiliza solamente "eventos duros" en el seguimiento.

Pag 7. Lin 41: ...teniendo como objetivo la concentración de LDL....
Mejorar redacción:reducir la concentración....

Respuesta

De acuerdo con la sugerencia se ha cambiado esta frase que queda de la siguiente forma en la versión actual: "El protocolo de tratamiento de la dislipemia a lo largo del estudio siguió las recomendaciones realizadas por el "International Panel on Management of Familial Hypercholesterolemia"²³. Dichas recomendaciones establecen como objetivos terapéuticos la reducción de LDL colesterol y/o no-HDL colesterol de acuerdo a los factores de riesgo de los sujetos. Además, a partir de noviembre de 2013, a los sujetos con enfermedad cardiovascular o diabetes se modificó el objetivo terapéutico que se estableció en un LDL colesterol inferior a 70 mg/dL.¹⁰"

Pag 9, lin 39: ..La edad, .se encontraron más frecuentemente.....Mejorar redacción

Respuesta

De acuerdo con la sugerencia se ha cambiado esta frase que queda de la siguiente forma en la versión actual:"Los sujetos que desarrollaron un evento cardiovascular durante el seguimiento, tenían más factores de riesgo clásicos (edad, sexo masculino, diabetes, hipertensión arterial, triglicéridos, HDL colesterol bajo e índice de masa corporal elevado) que los sujetos sin evento."

Los autores no comentan como se hizo la identificación y validación de eventos cardiovasculares a lo largo del estudio.

Respuesta

Para aclarar este punto se ha introducido la siguiente frase en material y métodos: "Todos los eventos fueron confirmados por el informe hospitalario y/o el certificado de defunción."

Análisis estadístico

No está claro el análisis exploratorio en diferentes grupos de HG y en sujetos en prevención primaria y secundaria. Aunque después lo que parece ser que realizan los autores es seleccionar para cada caso con enfermedad CV un control sin enfermedad, pero no comentan nada de diferentes grupos de HG. Es un estudio de casos y controles anidado al de cohortes. Pero no se define claramente en objetivos, ni tampoco en la metodología del estudio. Sólo se comenta en los resultados pag 10 lin 49 (tabla 3). Tampoco se hace una estimación del cálculo muestral ni del estudio de cohortes ni del estudio casos y controles.

Respuesta

Las HG son un grupo heterogéneo de enfermedades que asocian un riesgo cardiovascular diferente y no totalmente explicado por los factores de riesgo clásico, ni la concentración de LDL colesterol. Por ese motivo nos pareció interesante, además del estudio de toda la cohorte, hacer un estudio caso-control anidado ajustado por edad, sexo, colesterol y tipo de HG para evitar sesgos en factores no conocidos. Estamos de acuerdo que tiene menor validez metodológica que el estudio global

pero dado los resultados coincidentes con el estudio de toda la cohorte nos parece interesante mantener estos resultados. Para aclarar este aspecto se ha explicitado el estudio caso-control anidado en el material y métodos con la siguiente frase: "Con el objeto de evitar sesgos asociados al tipo de HG, se hizo de forma complementaria un estudio caso-control anidado seleccionando de forma aleatoria para cada caso con evento cardiovascular durante el seguimiento, un control sin evento ajustado por edad, sexo, colesterol total y tipo de HG."

Resultados

En general las tablas son demasiado grandes incluyendo demasiados parámetros.

Respuesta

Estamos de acuerdo que las tablas incluyen muchos datos pero todos son factores de riesgo mayores por lo que creemos que son interesantes. Hemos eliminado el perímetro de cintura ya que el índice de masa corporal pudiera ser suficiente en la tabla 1, y el perímetro de cintura y la apolipoproteína B en las tablas 2 y 4.

El rango de edad va de 35 a 55, aunque según comentan los autores en métodos, se incluyeron pacientes entre 18 y 80 años.

Respuesta

Los valores entre paréntesis en las tablas hacen referencia a los percentiles 25 y 75. Estamos de acuerdo que puede llevar a confusión por lo que se ha aclarado en los pies de las tablas. Por tanto los valores 35 a 55 no hacen referencia al rango. Para aclararlo se ha añadido al pie de la tabla 1, 2 y 4 la siguiente frase: "Los valores hacen referencia a mediana (percentil 25-75) para las variables cuantitativas, y número de sujetos (porcentajes) para las cualitativas."

Discusión

Los autores vuelven a comentar lo del valor predictivo cuando en realidad hacen únicamente un análisis multivariante donde observa que la presencia de placas se asocia a un mayor riesgo de desarrollar enfermedad CV, ajustado por otras variables. Para analizar el verdadero valor predictivo los autores deberían hacer un análisis de discriminación, y valorar si añadiendo en el modelo multivariante la presencia de placas discrimina mejor entre los que padecen y no padecen la enfermedad cardiovascular. También si añadiendo la variable de placas reclasifica mejor a los pacientes con riesgo de padecer una enfermedad cardiovascular.

Respuesta

De acuerdo con el comentario del revisor y como hemos comentado anteriormente se ha sustituido los términos de valor predictivo por asociación a lo largo del texto.

Cuando los autores comentan 'que aporta una información complementaria a los factores de riesgo clásicos...' necesitarían hacer ese tipo de análisis.

Respuesta

De acuerdo con el comentario del revisor hemos modificado la frase quedando de la siguiente forma:

"..es un factor de riesgo independiente para la aparición de eventos cardiovasculares y que podría ayudar a los factores de riesgo clásicos en la estratificación del riesgo en esta población."

Los autores deberían comentar porqué seleccionaron una población tan joven, siendo el rango de edad de 18 a 80 años.

Respuesta

Se selecciono esta población tan joven porque en sujetos con HG la enfermedad cardiovascular puede presentarse de forma muy precoz, adelantándose varias décadas a la de la población general. Como se ha comentado previamente, el rango de edad de 35-55 años que aparece referido, suponen los percentiles 25 y 75, respectivamente, y no los valores mínimos y máximos.

Se comenta en Pag 13 lin 44-48 que 'nuestro estudio señala a un subgrupo de HG que supone una tercera parte de los sujetos, pero en el que ocurren más del 70% de los eventos...'. Esto no aparece en resultados, ni se comenta de qué grupo se trata.

Respuesta

De acuerdo al comentario hemos añadido la siguiente frase en el segundo parrafo de resultados:

"Es decir, el 72,4% de los eventos aparecieron en el 37,2% de los sujetos con placa."

Los autores deberían comentar en la discusión si el escaso número de eventos (58 sujetos) en el seguimiento supone una limitación en la validez y conclusiones del estudio. Al tratarse de una población tan joven es lógico observar pocos eventos, pero esto limita la potencia del estudio.

Respuesta

De acuerdo con el comentario hemos añadido la siguiente frase: "El número limitado de eventos durante el seguimiento supone también una limitación en la solidez del estudio."

Respecto al análisis de supervivencia, sería aconsejable analizar por terciles de la placa arteriosclerótica, para ver si existe una tendencia de mayor riesgo con mayor tamaño de la placa.

Respuesta

Desgraciadamente no disponemos del tamaño de las placas. La ecografía 2D vascular es un método mal estandarizado para la cuantificación del tamaño de placa cuando estas no se encuentran en la pared anterior o posterior. Sin embargo, si que disponemos del número total de placas de cada sujeto. Esta información se ha incluido en la versión actual tanto en el texto de los resultados como en forma de figura (Figura 2). Se puede comprobar que a mayor número de placa mayor incidencia de eventos durante el seguimiento. Agradecemos el comentario del revisor porque creemos que esta información añadida mejora sustancialmente el mensaje.

Reviewer #3: Thank you for giving me the opportunity to review the manuscript entitled: Valor predictivo de la presencia de placa carotídea

en la aparición de eventos cardiovasculares en pacientes con hipercolesterolemias genéticas.

In brief, this is a novel study which explores the predictive value carotid subclinical atherosclerosis measured by carotid ultrasound in a

population of 1778 patients with various forms of genetic hypercholesterolemia.

The manuscript is impeccably written, well designed, has used sound methodology and the results and conclusions are clearly presented and sustained on current literature.

The use of carotid plaque burden as an easily accessible, affordable, non-radiating, non-invasive imaging modality is currently being

explored in various cohorts and recent data has shown it has a high predictive value in non-genetic hypercholesterolemia cohorts (most notably the Bioimage Study, Baber U. et al, JACC 2015; 65 (11): 1065-1075). Despite the advent of this technique in the general population, the current manuscript is the first study to explore the use in genetic hypercholesterolemia patients where there is a need for more precise risk stratification. The mean follow up time is 6.26 years, during which 6.35% events are recorded, with clearly higher relative risk of presenting an event in those patients with significant carotid plaques as compared to those without. Interestingly, this study comes to show once again the omnipresence of the atherosclerotic process and how we can identify a high risk patient but cannot predict where the acute event will take place. In conclusion, a very interesting, well conducted study with interesting results that could impact risk stratification in a very vulnerable population.

Answer

We thank the reviewer his/her positive comments.

Reviewer #4: En métodos, debe de especificar exactamente como se eligen a los controles.

Respuesta

Para aclarar este aspecto se ha explicitado el estudio caso-control anidado en el material y métodos con la siguiente frase: "Con el objeto de evitar sesgos asociados al tipo de HG, se hizo de forma complementaria un estudio caso-control anidado seleccionando de forma aleatoria para cada caso con evento cardiovascular durante el seguimiento, un control sin evento ajustado por edad, sexo, colesterol total y tipo de HG."

Me gustaría ver el análisis multivariante completo (con placa y con GIM alterado >0,9 mm en las guías)

Respuesta

No es el objetivo del estudio. El GIM alterado ya ha sido analizado de forma exhaustiva en diferentes poblaciones y su valor predictivo es muy limitado al controlar por los factores de riesgo clásicos por ese motivo el análisis se limita a la presencia de placas. Introducir de nuevo el GIM en el estudio creemos confundiría al lector sin aportar información novedosa.

| Para una regresión de COX se utiliza el Hazard ratio (HR) (hace referencia a eventos-tiempo), y no el OR

Respuesta

De acuerdo con el revisor el término OR se ha sustituido por HR. La denominación inicial fue un error por nuestra parte ya que en todo momento analizamos el HR.

En la tabla de las características basales las APO aportan poco

Respuesta

Las apolipoproteínas se han eliminado de las tablas 2 y 4.Y la apolipoproteína A1 de la tabla 1.

La curva de KM está ajustada?

Respuesta

No, la tabla de KM presenta los datos en crudo. El HR de la regresión de Cox que aparece en la figura 1 si que esta ajustado. En la Tabla 3 se ha añadido de forma explícita el análisis multivariante con regresión de Cox con aquellos factores que resultaron predecir de forma significativa el desarrollo de eventos, dónde se han indicado los HR ajustados. El valor de HR de la presencia de placa, ajustado por el resto de factores, ha sido indicado en la gráfica de KM en la nueva versión.

Sería interesante conocer el tratamiento y usarlo en los análisis, pues seguro que influye en los episodios

Respuesta

De acuerdo con la sugerencia se ha cambiado esta frase que queda de la siguiente forma en la versión actual: "El protocolo de tratamiento de la dislipemia a lo largo del estudio siguió las recomendaciones realizadas por el "International Panel on Management of Familial Hypercholesterolemia"²³. Dichas recomendaciones establecen como objetivos terapéuticos la reducción de LDL colesterol y/o no-HDL colesterol de acuerdo a los factores de riesgo de los sujetos. Además, a partir de noviembre de 2013, a los sujetos con enfermedad cardiovascular o diabetes se modificó el objetivo terapéutico que se estableció en un LDL colesterol inferior a 70 mg/dL.¹⁰"

Reviewer #5: En este estudio los autores presentan un estudio de cohorte con unos 1800 pacientes con dislipemia genética en el que analizan la asociación de la presencia de placas en la arteria carótida y la aparición de enfermedad cardiovascular a 6 años. El objetivo está bien definido, el estudio es original, novedoso ya que analiza el papel de una exploración ecográfica no invasiva de las carótidas que ha sido utilizada sin mucho éxito en población general para mejorar la capacidad predictiva de las funciones de riesgo con factores de riesgo cardiovascular clásicos, en un grupo de pacientes con un modelo de arteriosclerosis acelerada como las dislipemias genéticas.

Se concluye que la asociación de la presencia de placas carotídeas con la aparición de eventos cardiovasculares es fuerte. No queda muy claro en los métodos si se usa el riesgo relativo (Métodos pág. 7 y 10) o el Kaplan Meier con una Hazard Ratio de un análisis de Cox (Figura).

Respuesta

El término OR se ha modificado por HR a lo largo del texto y se ha introducido una tabla con los resultados de la regresión de Cox ajustada (Tabla 3)

Algunos comentarios con la intención de mejorar la claridad del mensaje:

- 1) No le veo mucho sentido al diseño de caso control anidado en la cohorte disponiendo de la cohorte entera en la que se puede realizar un análisis ajustado por los potenciales confusores (o al menos los 6 o 7 más importante dado que sólo hay 58 eventos). Creo que debería usarse un modelo de riesgos proporcionales de Cox. De este modo se puede determinar si el efecto de la presencia de placas es independiente de los niveles de factores de riesgo.

Respuesta

Las HG son un grupo heterogéneo de enfermedades que asocian un riesgo cardiovascular diferente y no totalmente explicado por los factores de riesgo clásico, ni la concentración de LDL colesterol. Por ese motivo nos pareció interesante, además del estudio de toda la cohorte, hacer un estudio caso-control anidado ajustado por edad, sexo, colesterol y tipo de HG para evitar sesgos en factores no conocidos. Estamos de acuerdo que tiene menor validez metodológica que el estudio global pero dado los resultados coincidentes con el estudio de toda la cohorte nos parece interesante mantener estos resultados. Para aclarar este aspecto se ha explicitado el estudio caso-control anidado en el material y métodos con la siguiente frase: "Con el objeto de evitar sesgos asociados al tipo de HG, se hizo de forma complementaria un estudio caso-control anidado seleccionando de forma aleatoria para cada caso con evento cardiovascular durante el seguimiento, un control sin evento ajustado por edad, sexo, colesterol total y tipo de HG." De cualquier modo se ha adjuntado la regresión de Cox ajustada por las variables significativas (Tabla 3).

2) Me parece que debería realizarse un análisis para eventos coronarios además del combinado de ictus, IAM y arteriopatía periférica.

Respuesta

Estamos totalmente de acuerdo con el revisor, hemos realizado ese análisis y los resultados pueden verse en la tabla que adjuntamos. El análisis sólo con los pacientes con eventos coronarios muestra una asociación idéntica de la presencia de placa a la encontrada para el conjunto de los eventos cardiovasculares. Hemos añadido una frase en los resultados resumiendo estos hallazgos: "Los resultados fueron semejantes cuando se incluyeron únicamente los sujetos con evento coronario durante el seguimiento (HR = 5,250; 95% IC: 2,285-12,060; P <0,001)"

	Casos con evento coronario	Controles	<i>p</i>
Edad, años	54,5±10,5	54,8±10,5	0,910
Sexo, Hombres, n (%)	34 (79,1)	34 (79,1)	1,000
Tabaco, paquetes/día x año	30,0 (0,00-44,2)	20,0 (4,00-34,0)	0,366
Enfermedad cardiovascular previa, n (%)	16 (37,2)	0	<0,001
Diabetes mellitus, n (%)	11 (25,6)	2 (4,7)	0,007
LDL Colesterol, mg/dL	210±60,0	212±58,0	0,867
Sujetos con placa carotidea, n (%)	27 (62,8)	14 (36,8)	0,020
Placas calcificadas, n (%)	19 (70,4)	10 (71,4)	0,944
Grosor Intima Medio Carotideo, mm	1,1423±0,38	0,9810±0,22	0,030

--	--	--	--

Comentarios específicos

La tasa de eventos debería indicarse en tasa anual por 100.000 con un intervalo de confianza y no como porcentaje sobre el total o sobre subpoblaciones.

Respuesta

De acuerdo con el revisor se ha añadido tanto en el resumen como en el manuscrito la tasa bruta anual ajustada así como el intervalo de confianza con la siguiente frase: "La tasa de eventos fue 6354/100.000 (intervalo de confianza (IC) al 95%: 4432,4-8275,6) en el grupo con placa y 1432/100.000 (intervalo de confianza (IC) al 95%: 730,6-2134,3) en el grupo sin placa, con diferencia significativa entre ambos grupos ($p<0,001$)."

Se deberían presentar tablas de Kaplan Meier de incidencia comparativa entre pacientes con y sin placas.

Respuesta

Esa tabla aparece al pie de la figura 1.

También se agradecería un modelo de Cox en que se pueda ajustar por los factores de riesgo potencialmente confusores.

Respuesta

De acuerdo con las indicaciones del revisor se ha introducido una nueva tabla con la regresión de cox ajustada con las variables significativamente asociadas con evento. (Tabla 3)

El título de la tabla 3 debería especificar qué variables se han usado para ajustar (aunque creo que lo que se debe haber hecho es un emparejamiento por ciertas características). Si los autores deciden seguir el consejo de más arriba referente a la modelización de Cox, esta tabla puede eliminarse.

Respuesta

Estamos de acuerdo con que se debería especificar las variables utilizadas para el emparejamiento por lo que han sido añadidas en el título de la tabla 4 (anterior tabla 3): "Tabla 4. Características clínicas y analíticas de los sujetos con evento cardiovascular durante el seguimiento y sus controles ajustados por edad, sexo, colesterol total y tipo de HG."

Debería indicarse el número de personas año disponibles en el estudio y la mediana de seguimiento.

Respuesta

El seguimiento medio está incluido en los resultados (6,26 años) y el número de personas año está incluida en la figura 1 al pie de la gráfica.

En Métodos la frase de la página 8 que dice "Para la comparación de variables múltiples independientes se utilizaron los test de ANOVA y Kruskal-Wallis" debería aclararse qué se entiende por "variables múltiples".

Respuesta

El término de "variables múltiples" se ha sustituido por "variables categóricas no dicotómicas".

En la misma página hay que especificar qué tipo de modelo se usó

cuando se dice "Generamos un modelo multivariante que incluía....".

Respuesta

El modelo multivariante utilizado es regresión de Cox que se ha introducido en el texto.

También debería justificarse la razón para incluir en el modelo la edad, sexo, diabetes mellitus, hipertensión arterial, tabaquismo, historia de ECV, IMC, concentración de LDL colesterol y HDL colesterol, PCR y tipo de HG.

Deberían incluirse sólo aquellas que difieren tanto entre pacientes con y sin eventos en el seguimiento, como entre pacientes con y sin placas (definición estándar de potencial factor de confusión).

Respuesta

En la regresión se introdujeron de forma exploratoria todos los factores de riesgo clásicos, pero en el cálculo del HR sólo se mantuvieron las variables significativas.

En el segundo párrafo de la página 10 se dice "El sexo, la concentración de LDL colesterol, HDLcolesterol, PCR, IMC, tipo de HG, tabaquismo y presencia de diabetes o hipertensión no se asociaron significativamente." Creo que esto debería expresarse mejor y tenerse en cuenta el comentario inmediatamente anterior. Hay un grave riesgo de sobreajuste en este análisis multivariado que debería ser, como ya he comentado, un modelo de Cox.

Respuesta

Estamos de acuerdo y en el modelo final sólo se introdujeron las variables significativas como se muestra en la tabla 3.

Zaragoza, 8 de septiembre de 2016

Sr. Editor de Revista Española de Cardiología

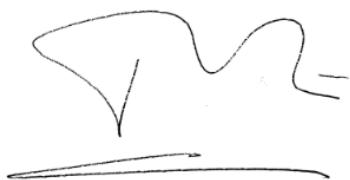
Estimado Editor

Adjuntamos manuscrito titulado: “*Asociación de la presencia de placa carotídea en la aparición de eventos cardiovasculares en pacientes con hipercolesterolemias genéticas*” que es la versión revisada del artículo **REC-D-16-00648** donde hemos incluido las sugerencias y comentarios realizados por los revisores.

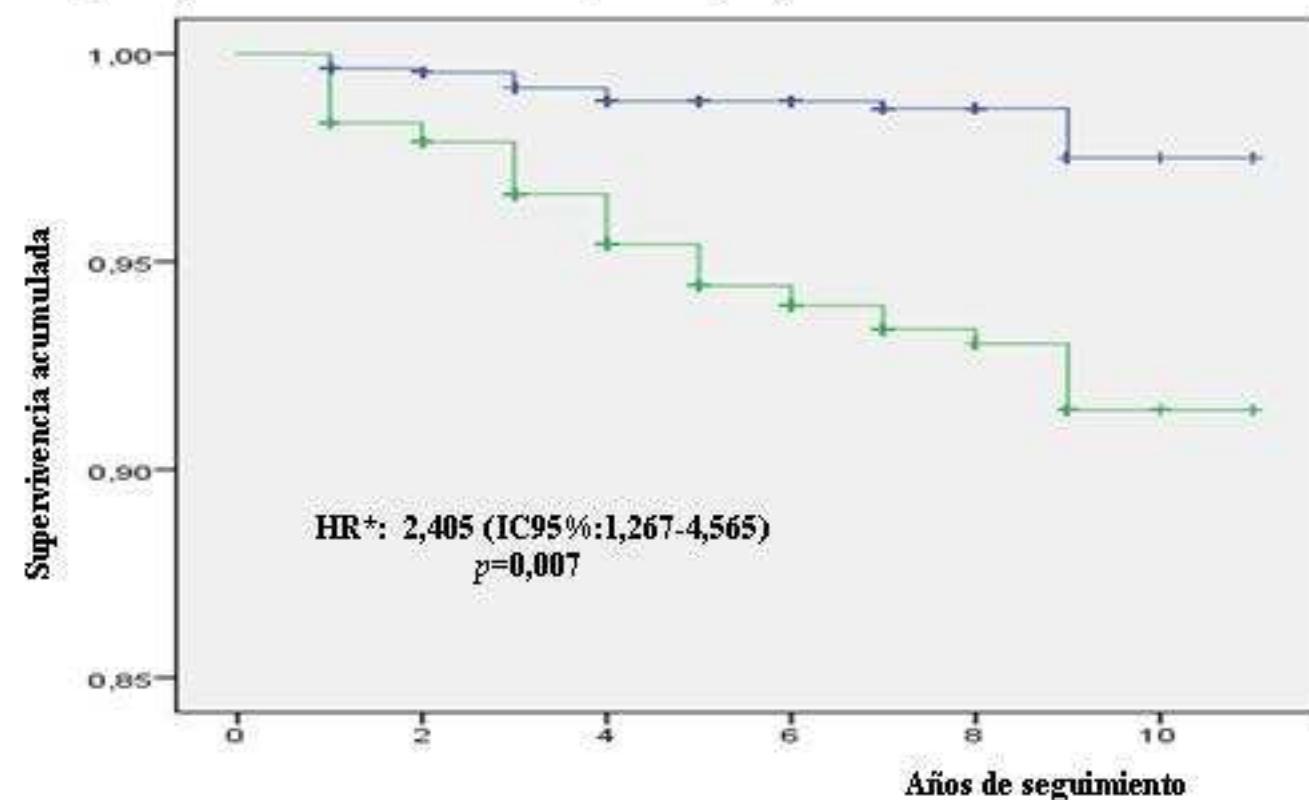
En carta adjunta hemos detallado, punto por punto, todas las modificaciones realizadas al manuscrito contestando a los revisores.

El trabajo es un estudio original, no publicado anteriormente ni parcial ni totalmente, donde todos los autores han colaborado, revisado y aceptado la versión final que sometemos a su consideración para ser publicado en Revista Española de Cardiología como artículo original.

Esperando que sea aceptado finalmente, reciba un cordial saludo

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Fernando Civeira".

Dr. Fernando Civeira
Hospital Universitario Miguel Servet
Universidad de Zaragoza

Figura 1 Kaplan-Meier para supervivencia acumulada en sujetos con y sin placa arteriosclerótica en carótida.

Años de Seguimiento, n	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Sujetos sin placa, n	1117	1097	1062	932	785	669	552	413	250	79	3
Eventos acumulados, n	-	4	5	9	12	12	12	13	13	16	16
Sujetos con placa, n	661	650	624	562	479	393	334	261	175	42	3
Eventos acumulados, n	-	11	14	22	29	34	36	38	39	42	42

* HR: Hazard ratio ajustado por historia de enfermedad cardiovascular, presencia de placa carotidea, edad y sexo.

Figura 2. Distribución del número de eventos durante el seguimiento en relación con el número de placas carotídeas al inicio.