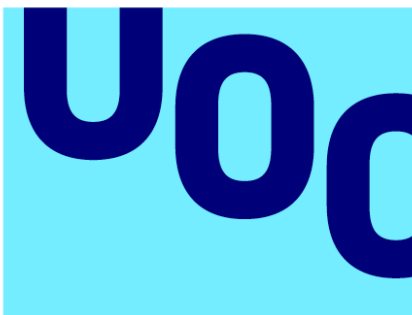


Importancia de la lipoproteína (a) en pacientes con hipercolesterolemia familiar para prevenir el riesgo cardiovascular



Universitat
Oberta
de Catalunya



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Elizabet García Peñalver

MU Bioinformatica y Bioestadistica
Área 4 de trabajo final

Nombre Tutora de TF

Laura Gallardo Alfaro

**Profesor/a responsable de la
asignatura**

Nuria Pérez Álvarez

Fecha Entrega

13 enero 2023



Esta obra está sujeta a una licencia de Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada [3.0 España de Creative Commons](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es/)

B) GNU Free Documentation License (GNU FDL)

Copyright © 2023 Elizabet García Peñalver
Permission is granted to copy, distribute and/or modify this document under the terms of the GNU Free Documentation License, Version 1.3 or any later version published by the Free Software Foundation; with no Invariant Sections, no Front-Cover Texts, and no Back-Cover Texts.

A copy of the license is included in the section entitled "GNU Free Documentation License".

C) Copyright

© Elízabet García Peñalver

Reservados todos los derechos. Está prohibido la reproducción total o parcial de esta obra por cualquier medio o procedimiento, comprendidos la impresión, la reprografía, el microfilme, el tratamiento informático o cualquier otro sistema, así como la distribución de ejemplares mediante alquiler y préstamo, sin la autorización escrita del autor o de los límites que autorice la Ley de Propiedad Intelectual.

FICHA DEL TRABAJO FINAL

Título del trabajo:	Importancia de la lipoproteína (a) en pacientes con hipercolesterolemia familiar para prevenir el riesgo cardiovascular.
Nombre de la autora:	Elizabet García Peñalver
Nombre del consultor/a:	Laura Gallardo Alfaro
Nombre del PRA:	Nuria Pérez Álvarez
Fecha de entrega (mm/aaaa):	01/2023
Titulación o programa:	Máster de Bioinformática y Bioestadística
Área del Trabajo Final:	Area 4
Idioma del trabajo:	Castellano
Palabras clave	Hipercolesterolemia familiar, lipoproteína (a), riesgo cardiovascular

Resumen del Trabajo

Se ha comprobado que las personas con hipercolesterolemia familiar (HF) y valores elevados de Lp(a) tienen un doble riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares (CV). Con esta investigación se pretende comprobar, si sería importante aprovechar los cribados en cascada familiar de HF para obtener también los niveles de Lp(a). Para ello, se ha analizado una base de datos, en la que se realizó el test genético para HF aplicando un cribado. Se han estudiado las características de los pacientes con HF; comparado caso índice y familiar; y analizado si existen diferencias entre los pacientes con distintos valores de Lp(a). Los resultados del análisis estadístico, realizado con distintos test, indican que, gracias al cribado, se ha detectado un 22% de personas que no estaban diagnosticadas de HF; que las mujeres presentan valores más elevados de HDL y Apo A; valores más bajos en el riesgo CV a los 5 años, a

los 10 años y en triglicéridos; y menos frecuencia de infartos. En la comparación entre caso índice y familiar, la única diferencia significativa es que el grupo de caso familiar presenta una mediana de edad más baja, algo que ayuda al diagnóstico más precoz de HF. En la comparativa entre pacientes con distintos intervalos de la Lp(a), no se obtiene ninguna diferencia en las variables estudiadas. Sin embargo, al extraer los valores de Lp(a) en este cribado, se detecta un 26% de pacientes con valores por encima de 50 mg/dl, umbral en el que esta lipoproteína se considera de riesgo CV.

Abstract

It has been proven that people with familial hypercholesterolemia (FH) and elevated Lp(a) values have a double risk of cardiovascular (CV) disease. This research aims to verify whether it would be important to take advantage of HF family cascade screening to also obtain Lp(a) levels. For this end, a database has been analyzed, in which the genetic test for FH was performed by applying a screening. We studied the characteristics of patients with FH; compared index and family case; and analyzed whether there are differences between patients with different Lp(a) values. The results of the statistical analysis, performed with different tests, indicate that, thanks to the screening, 22% of people who were not diagnosed with FH have been detected; that women have higher HDL and Apo A values; lower CV risk value at 5 years, at 10 years and in triglycerides; a lower frequency of heart attacks. In the comparison between the index case and the familial case, the only significant difference is that the familial case group has a lower median age, which helps in an earlier diagnosis of FH. In the comparison between patients with different Lp(a) intervals, no difference is obtained in the variables studied. However, when extracting the Lp(a) values in this screening, 26% of patients were found to have values above 50 mg/dL, the threshold at which this lipoprotein is considered to have CV risk.

Índice

1. Introducción	5
1.1. Contexto y justificación del Trabajo	7
1.2. Objetivos del Trabajo	10
1.3. Impacto en sostenibilidad, ético-social y de diversidad	11
1.4. Enfoque y método seguido	12
1.5. Planificación del Trabajo	13
1.6. Breve resumen de productos obtenidos	15
1.7. Breve descripción de los otros capítulos de la memoria	16
2. Estado del arte	16
2.1 Hipercolesterolemia Familiar	16
2.2 Lipoproteína (a)	22
3. Materiales y métodos	24
3.1 Materiales	24
3.2 Métodos	32
4. Resultados	37
5. Conclusiones y trabajos futuros	66
6. Glosario	71
7. Bibliografía	72
8. Anexos	76

Lista de figuras

Figura 1. Guía de Lípidos Holandesa, criterios de diagnósticos de HF.

Figura 2. Representación esquemática de la estructura de una moléculas de lipoproteína (a).

Figura 3. Imagen de la calculadora para la estimación del riesgo cardiovasculares a los 5 y 10 años.

Figura 4. Muestra de las variables en R.

Figura 5. Número de valores perdidos por variable.

Figura 6. Identificación de valores atípicos en R.

Figura 7. Identificación de valores atípicos por el método Hampel en R.

Figura 8. Tabla de porcentaje de las variables diagnóstico de HF e hiperlipemia.

Figura 9. Salida de R de la media y desviación típica de la variable HDL diferenciada por sexo.

Figura 10. Salida de R de la media y desviación típica de la variable Apo A diferenciada por sexo.

Figura 11. Tablas de frecuencias de IAM por sexo en R.

Figura 12. Tablas de frecuencias de EVP por sexo en R.

Figura 13. Mediana de edad por caso en R.

Figura 14. Salida en R del Test de U de Mann-Whitney.

Figura 15. Tabla de frecuencias de EVP por caso en R.

Figura 16. Tabla de frecuencias de la variable tabaco por caso y resultado del test de chi-cuadrado, en R.

Figura 17. Salida en R de la ANOVA de la Lp(a) categorizada y I Test de U de Mann-Whitney.

Figura 18. Salida en R de la ANOVA de la Lp(a) categorizada e IMC.

Figura 19. Salida en R de la ANOVA de la Lp(a) categorizada y HDL.

Figura 20. Salida en R de la ANOVA de la Lp(a) categorizada y Apo A.

Figura 21: Salida en R de la ANOVA de la Lp(a) categorizada y Apo B.

Lista de Tablas

Tabla 1. Medias y desviaciones típicas de variables cuantitativas.

Tabla 2. Medias y desviaciones típicas (DT) de variables cuantitativas por sexo.

Tabla 3. p-valor del test de Shapiro-Wilk.

Tabla 4. p-valor del test de Bartlett para homocedasticidad entre grupos de sexo.

Tabla 5. p-valor del test de la t de Student.

Tabla 6. p-valor del test de la t de Student unilateral.

Tabla 7. p-valor del test no paramétrico U de Mann-Whitney.

Tabla 8. p-valor del test no paramétrico U de Mann-Whitney, con hipótesis alternativa unilateral.

Tabla 9. p-valor del test de Fisher para variables cualitativas.

Tabla 10. Medias y desviaciones típicas (DT) de variables cuantitativas por cada grupo de caso.

Tabla 11. p-valor del test de Shapiro-Wilk para ver normalidad según caso.

Tabla 12. p-valor del test de Bartlett para homocedasticidad entre grupos de cada caso.

Tabla 13. p-valor del test t de Student.

Tabla 14. p-valor del test no paramétrico U de Mann-Whitney.

Tabla 15. p-valor del test de Fisher.

Tabla 16. Medias y desviaciones típicas de variables cuantitativas por $L_p(a)$ en intervalos.

Tabla 17. p-valor del test de Shapiro-wilk.

Tabla 18. p-valor del test de Barttle.

Tabla 19. p-valor del test de Kruskal-Wallis.

Tabla 20. p-valor de la chi-cuadrado.

Tabla 21. p-valor del test Fisher.

Lista de Gráficos

Gráfico 1. Histograma, diagrama de cajas y bigotes y gráfico Q-Q normal de la variable Apo A en mujeres para comprobar normalidad.

Gráfico 2. Histograma, diagrama de cajas y bigotes y gráfico Q-Q normal de la variable Lp(a) en mujeres para comprobar normalidad.

Gráfico 3. Distribución de la HDL diferenciada por sexo.

Gráfico 4. Distribución de la Apo A diferenciada por sexo.

Gráfico 5. Diagrama de cajas y bigotes del riesgo CV a los 5 años diferenciado por sexo.

Gráfico 6. Diagrama de cajas y bigotes del riesgo CV a los 10 años diferenciado por sexo.

Gráfico 7. Diagrama de cajas y bigotes de TG diferenciado por sexo.

Gráfico 8. Histograma de observaciones de IAM diferenciado por sexo.

Gráfico 9. Histograma, diagrama de cajas y bigotes y gráfico Q-Q normal de la variable edad en caso índice para comprobar normalidad.

Gráfico 10. Histograma, diagrama de cajas y bigotes y gráfico Q-Q normal de la variable edad en caso familiar para comprobar normalidad.

Gráfico 11. Histograma, diagrama de cajas y bigotes y gráfico Q-Q normal de la variable LDL en caso índice para comprobar normalidad.

Gráfico 12. Histograma, diagrama de cajas y bigotes y gráfico Q-Q normal de la variable LDL en caso familiar para comprobar normalidad.

Gráfico 13. Distribución del IMC diferenciado por caso índice/caso familiar.

Gráfico 14. Distribución del CT separado por caso índice/caso familiar.

Gráfico 15. Distribución del HDL separado por Casos.

Gráfico 16. Distribución del Apo A por caso índice/caso familiar.

Gráfico 17. Distribución del Apo B por caso índice/caso familiar.

Gráfico 18. Diagrama de Cajas y bigotes de la edad diferenciado por caso índice/familiar.

1. Introducción

La Hipercolesterolemia Familiar (HF) es hereditaria y, cuando no es diagnosticada y tratada, confiere un riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) prematura. Se encuentra en el grupo de las patologías metabólicas hereditarias más comunes en el ser humano¹. Hay estudios previos que indican que esta afección es más común de lo que se estima. De hecho, su prevalencia varía en función del origen étnico y la localización geográfica del individuo. Existen muchos factores que complican el conocimiento real de la prevalencia: falta de registros nacionales amplios, estandarizados y comparables; variabilidad en la práctica clínica; o carencia de criterios uniformes para el diagnóstico de HF, [...]². En este sentido, en 2018, se realizó un estudio en más de 60 países para hacer una descripción de la atención a la HF. La mayoría de los estados carecían de información sobre la prevalencia y en aquellos que la tenían calculada, era bastante dispar. En España, se evaluó 1:300; en la población india sudafricana fue de 1:100; Canadá la estimó en 1:250; Uruguay en 1:360; y, por ejemplo, en Bélgica no existían estimaciones cuantitativas de la prevalencia³. Aunque todas las valoraciones indican que la HF es uno de los trastornos más comunes en todo el mundo, la experiencia clínica muestra que la mayoría de los casos no han sido identificados¹. Se considera que hay 34 millones de casos de HF en el planeta y, sin embargo, en la mayoría de los países hay diagnosticado menos del 1% de personas afectadas.

En 2013, la revista "*European Heart Journal*" abordó esta problemática de la HF, reflejando lo infradiagnosticada e infratratada que esta enfermedad está en la población general. A raíz de esta publicación, la Sociedad Europea de Aterosclerosis creó un consenso de orientación para la profesión médica. Estas directrices indicaban que cuando se localizara un caso índice, es decir, se diagnosticara en la consulta un paciente con HF, este se derivara para la realización de pruebas genéticas. En caso de encontrar mutación, había que realizar cribados en cascada a familiares de primer grado (madres/padres,

hermanas/os e hija/os) e, incluso, de segundo grado (abuelas/os, nietas/os, tías/os, sobrinas/os). Todos los que se hacen esta prueba son los denominados casos familiares. Además, este procedimiento representa la forma más rentable de identificar personas con HF⁴. Con el cribado en cascada familiar, se puede contribuir al diagnóstico precoz de la enfermedad, algo que es crucial porque la hipercolesterolemia familiar puede ser asintomática durante décadas¹.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) considera que las enfermedades cardiovasculares (CV) son las principales causa de muerte en todo el mundo. Por tanto, teniendo en cuenta el infradiagnóstico de la HF y el elevado riesgo de desarrollar una enfermedad cardiovascular prematura con dicha patología, hace que la HF suponga un problema de Salud Pública mundial.

La Lipoproteína (a) ó Lp(a) fue descrita por primera vez por Kåre Berg (1963). Se detectó mediante técnicas de inmunoprecipitación en, aproximadamente, un tercio de los individuos con un modo de herencia aparentemente autosómico codominante. En cuanto al papel de la Lp(a) como factor causal de riesgo cardiovascular, en la década de 1970 se comenzó a sospechar de la asociación entre la Lp(a) y la enfermedad coronaria, pero esta relación no se pudo demostrar hasta la llegada de los avances de la genética y la aplicación del análisis de aleatorización mendeliana en grandes estudios de población^{5,6}.

La organización benéfica del colesterol en Reino Unido (*HEART UK, Hyperlipidemia Education and Atherosclerosis Research Trust UK*) publicó una declaración de consenso dónde recomendaba medir la Lp(a) en personas con antecedentes, personales o familiares, de enfermedad cardiovascular aterosclerótica prematura (<60 años); estenosis de la válvula aórtica calcificada; e hipercolesterolemia familiar y familiares de primer grado con concentraciones plasmáticas de Lp(a) por encima de 200 nmol/L (90 mg/dl)⁵.

Además, hallazgos recientes han revelado que los pacientes con HF suelen tener niveles más elevados de Lp(a), denominado también hiperlipoproteinemia(a), debido a una mayor frecuencia de variantes de LPA y, como consecuencia de esto, el riesgo cardiovascular se duplica cuando se

tienen ambas condiciones^{7,8}. También se ha detectado, en algunos estudios, que el 30% de familiares con HF y Lp(a) alta heredaron ambas condiciones⁸. En relación a los niveles Lp(a), un 90% está determinado genéticamente. En principio, no se puede hacer nada para evitar este riesgo CV en pacientes con hiperlipoproteinemia(a), porque no existen fármacos comercializados con la indicación de disminuir este valor. Por tanto, si una persona muestra valores elevados de Lp(a), el riesgo CV estará presente desde los primeros años de vida. No obstante, ya se están realizando ensayos clínicos con fármacos, que tienen la indicación de disminuir la Lp(a), que están en fase 2, incluso 3.

Cuando un paciente es diagnosticado de HF, el tratamiento va dirigido a reducir los niveles de LDL. En un ensayo de prevención en primaria, con análisis *post-hoc*, JUPITER (*Justification for the Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin*) demostró que, incluso en los pacientes con niveles muy bajos de LDL-C (54 mg/dl), aún existía riesgo elevado de enfermedad CV, ya que los niveles plasmáticos de Lp(a), también se asociaron con un importante riesgo residual de enfermedad cardiovascular⁶. Y es que reducir el LDL-C en pacientes con HF y Lp(a) elevada no disminuye el riesgo asociado a la Lp(a)⁷.

Por lo tanto, incluir la medición de la Lp(a) en los cribados de cascada familiar para la HF sería un modo de conseguir detectar pacientes con doble riesgo cardiovascular.

1.1. Contexto y justificación del Trabajo

La hipercolesterolemia familiar es una patología hereditaria de transmisión autosómica dominante, que provoca niveles elevados en sangre de lipoproteína de baja densidad (LDL). La exposición continuada de niveles elevados de LDL, desde el nacimiento, ocasiona la aparición de enfermedades CV prematuras. Según la OMS, las enfermedades CV son la principal causa de muerte en todo el mundo, por lo que el diagnóstico precoz de la HF es muy importante para que pueda ser tratada lo antes posible. De este modo, se puede evitar que

estos pacientes sufran las complicaciones CV. Sin embargo, se trata de una patología que está gravemente infradiagnosticada e infratratada, a pesar de su alta prevalencia, la presencia de un biomarcador fácilmente medible (colesterol LDL) y el conocimiento del riesgo cardiovascular que conlleva no tratarla¹.

La transmisión homocigota de la HF es muy rara, ya que se da cuando ambos alelos están defectuosos y las personas afectadas carecen de receptores de LDL. Estos pacientes presentan concentraciones muy elevadas de colesterol en sangre y, como consecuencia de esto, desarrollan aterosclerosis en una etapa temprana de la vida, falleciendo generalmente por enfermedad cardíaca antes de los 30 años de edad. La prevalencia en la población general es de 1 de cada 300.000 personas⁹.

Sin embargo, la transmisión heterocigota es mucho más frecuente. En este caso, la mutación del gen está en uno de los dos alelos y, aunque el número de receptores de LDL se reduce a un 50%, sigue provocando elevadas concentraciones en sangre de LDL. Estos pacientes presentan un riesgo elevado de enfermedades CV prematuras, manifestándose entre los 30 y los 50 años.

Por otro lado, la lipoproteína (a) o Lp(a) es una partícula de lipoproteína que se produce en el hígado y se encuentra en el plasma sanguíneo. Los niveles plasmáticos de Lp(a) están determinados, principalmente, por el gen *LPA*. Se han hallado concentraciones altas de Lp(a) en el 10-20% de la población general y su presencia se ha vinculado con un mayor riesgo de enfermedades CV, como la aterosclerótica prematura y enfermedad valvular aórtica calcificada⁷. A través de estudios epidemiológicos y genéticos, se ha comprobado que la hiperlipoproteinemia(a) aumenta el riesgo de infarto de miocardio (IAM), accidente cerebrovascular (ACV), enfermedad arterial periférica (EAP) y enfermedad de la válvula aórtica calcificada⁹.

Se considera que la Lp(a) está dentro de los valores normales cuando se sitúa por debajo de 30 mg/dl. Sin embargo, aunque no existe consenso del valor en el que la Lp(a) representa un mayor riesgo CV, la Sociedad Europea de

Aterosclerosis lo estableció por encima de 50 mg/dl, cifra que corresponde al percentil 80 de la población danesa. Esto significa que hay un 20% de la población general con niveles de Lp(a) superiores a este valor^{8,9}. Se ha demostrado que la asociación entre la Lp(a) y los eventos cardiovasculares es lineal. En la actualización de la Declaración de Consenso de la Sociedad Europea de Aterosclerosis, de Agosto del 2022, se propuso continuar con estos umbrales, descartar el riesgo con valores por debajo de 30 mg/dl, aceptar que existe peligro por encima de 50 mg/dl y, por último, que la “zona gris”, de 30-50 mg/dl, será relevante cuando se aprecie el riesgo atribuible a Lp(a) en presencia de otros factores de riesgo¹⁰.

Además, en hallazgos recientes, se ha comprobado que los pacientes con HF suelen tener niveles más elevados de Lp(a), debido a una mayor frecuencia de variantes de LPA. Cuando se tienen ambas condiciones^{7,8}, el riesgo cardiovascular se duplica. Existen otros estudios que han detectado que el 30% de familiares con HF y Lp(a) alta heredaron ambas condiciones⁸. Puesto que reducir el LDL en pacientes con HF e hiperlipoproteinemia(a), no disminuye el riesgo asociado a la Lp(a)⁷, si a los pacientes diagnosticados de HF, no se evalúa el valor de Lp(a), los que padezcan hiperlipoproteinemia(a), seguirán teniendo un riesgo CV, riesgo que se pasará por alto y no se tendrá en cuenta para poder mitigar este peligro.

Con todos estos hallazgos, queda justificada la importancia que tiene obtener los valores de Lp(a) aprovechando los cribados en cascada familiar para el diagnóstico de la HF. Aunque es primordial medirla para conseguir una mejor estratificación del riesgo, también es crucial identificar a aquellos pacientes que pueden necesitar una futura terapia para reducir la Lp(a)¹¹ y, con ello, el riesgo CV.

1.2. Objetivos del Trabajo

Objetivos generales y específicos:

- Objetivo 1. Evaluar las características de los pacientes con hipercolesterolemia familiar.
 - Realizar un análisis descriptivo de los pacientes con HF para conocer características en cuanto a variables demográficas y valores analíticos.
 - Comparar si en las particularidades de los pacientes con HF hay diferencias entre mujeres y hombres.

- Objetivo 2. Comparar los casos índices y familiar de pacientes con HF.
 - Describir las características de los casos índices y familiar.
 - Determinar las diferencias entre los casos índices y familiar

- Objetivo 3. Analizar el comportamiento de la Lp(a) en pacientes con HF.
 - Analizar las características asociadas a pacientes con HF según los valores de Lp(a).
 - Estudiar si hay diferencias significativas entre los distintos intervalos de Lp(a).

1.3. Impacto en sostenibilidad, ético-social y de diversidad

En el análisis de datos realizado en este trabajo, se ha hecho una distinción entre mujeres y hombres a fin de comprobar si las variables utilizadas en el estudio arrojan diferencias en función del sexo. Es una diferenciación que debería tenerse más en cuenta en cualquier investigación, dado que permitiría contar con una visión más real del ser humano. Biológicamente, hombres y mujeres somos distintos, por este motivo los estudios deberían contemplar esa diferencia, sobre todo en ámbitos como el de la ciencia, donde se obtienen conclusiones que pueden ser vitales.

Además del género, hay otros ítems significativos a los que se le debería prestar más atención. Existen estudios que revelan que la concentración de Lp(a) puede verse afectada por el origen étnico, un resultado que puede atribuirse al tamaño de la isoforma Lp(a) y a las variantes genéticas dentro del locus LPA¹⁰. Por tanto, a la hora de estudiar esta patología, la etnia debería ser otra variable a tener en cuenta para comprobar si arrojan datos relevantes y que muestren diferencias. En esta investigación, no se ha podido contemplar este factor porque la base de datos no recogía el origen étnico de los pacientes.

Otros aspectos que pueden ser claves, para la prevención de los riesgos de la HF, son el lugar de nacimiento y el nivel socio-económico de la persona, según el país. Por un lado, esta enfermedad sólo se detecta con seguimientos analíticos y ahora los test genéticos son de gran ayuda, pero no en todos los países estas pruebas son tan accesibles para la población en general. Por tanto, en función del país donde se nace, esta enfermedad puede ser controlada y los riesgos CV mitigados o sufrir las consecuencias de CV precoz. Aunque el control de esta enfermedad se realiza a través de fármacos y, por ejemplo, en España este tipo de tratamiento es accesible para la mayoría de la población, esto no ocurre en otros lugares del mundo, en los que la ciudadanía puede tener más dificultades para adquirir medicamentos.

1.4. Enfoque y método seguido

Para esta investigación, se ha utilizado una base de datos de pacientes diagnosticados de HF, a través de un cribado en cascada familiar.

El trabajo ha comenzado con el primer objetivo, realizando un análisis descriptivo para determinar las características de los pacientes con HF en función de una serie de variables demográficas, de hábitos tóxicos, valores analíticos y antecedentes médicos. Para completar este primer punto de la investigación, se ha realizado un estudio diferenciado por sexo.

El estudio ha continuado con el objetivo número dos y, por tanto, se han llevado a cabo acciones para describir las características de los pacientes índices y familiares y, además determinar si hay diferencias entre ellos.

Para el último objetivo, se ha analizado el comportamiento de la Lp(a) como variable cuantitativa y, posteriormente, como variable categórica, dividiéndola en intervalos: menor de 30 mg/dl; entre 30-50 mg/dl; y mayor a 50 mg/dl. Esta división permite determinar si las características de las diferentes variables son distintas en los pacientes con Lp(a) normal, alta o muy alta.

Finalmente, se han redactado las conclusiones, que se han extraído de los análisis estadísticos que se han llevado a cabo durante la investigación y en los que se ha ido comprobando si arrojan algún resultado significativo respecto a la Lp(a).

Para el análisis estadístico se ha utilizado el programa R versión 4.2.2 con RStudio.

1.5. Planificación del Trabajo

A. Tareas :

La fase inicial del trabajo ha estado dedicada a la búsqueda de referencias bibliográficas sobre la HF y $Lp(a)$, a fin de contar con la documentación adecuada para poder empezar con la primera parte de la investigación final.

Posteriormente, se ha preparado la base de datos en R y se ha comenzado a realizar el análisis estadístico contemplado en el primer objetivo.

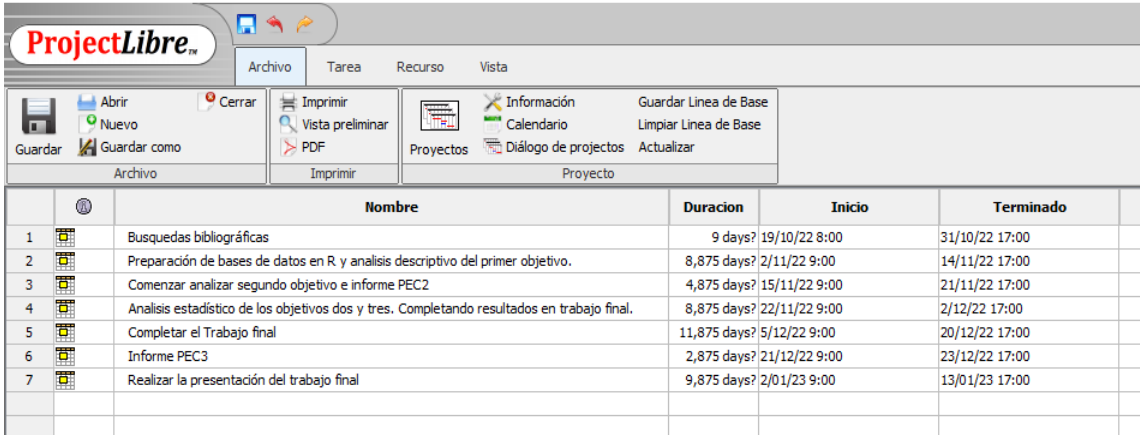
Se ha continuado con el análisis estadístico para avanzar en el segundo objetivo y, de este modo, poder elaborar el informe de la PEC2 a fin de comprobar el grado de cumplimiento de objetivos y, en caso de necesidad, poder reestructurar algún punto en función de los primeros resultados obtenidos.

La siguiente fase incluye la terminación del análisis del segundo objetivo y la realización de los estudios estadísticos contemplados en el tercer objetivo. En esta etapa se redactan las conclusiones en función de los resultados que arrojan los exámenes estadísticos realizados durante la investigación.

Finalmente, se concluye la redacción del trabajo final, se elabora el informe de la PEC3 y se prepara la presentación del TFM.

B. Calendario:

CalendarioTFM - C:\Users\eliga\Desktop\TFM\CalendarioTFM.pod



	Nombre	Duración	Inicio	Terminado
1	Busquedas bibliográficas	9 days?	19/10/22 8:00	31/10/22 17:00
2	Preparación de bases de datos en R y análisis descriptivo del primer objetivo.	8,875 days?	2/11/22 9:00	14/11/22 17:00
3	Comenzar analizar segundo objetivo e informe PEC2	4,875 days?	15/11/22 9:00	21/11/22 17:00
4	Análisis estadístico de los objetivos dos y tres. Completando resultados en trabajo final.	8,875 days?	22/11/22 9:00	2/12/22 17:00
5	Completar el Trabajo final	11,875 days?	5/12/22 9:00	20/12/22 17:00
6	Informe PEC3	2,875 days?	21/12/22 9:00	23/12/22 17:00
7	Realizar la presentación del trabajo final	9,875 days?	2/01/23 9:00	13/01/23 17:00

C. Hitos

La planificación del trabajo de investigación ha sido la siguiente:

- Búsqueda de referencias bibliográficas e información actualizada sobre la hipercolesterolemia familiar y la Lp(a) a fin de contar con la documentación y, de este modo, poder comenzar con la primera parte del trabajo. Esta tarea inicial se ha desarrollado del 19/10/2022 al 21/10/2022.
- Preparación de la base de datos e inicio de los primeros análisis estadísticos, fase que se ha llevado a cabo del 2/11/2022 al 14/11/2022.
- Revisión del trabajo realizado para comprobar si es necesario reestructurar algún punto. Elaboración del informe de la PEC2. Estas labores se han realizado del 15/11/2022 al 21/11/2022.
- Continuación de la investigación hasta completar el análisis estadístico, desde el 22/11/2022 al 3/12/2022.

- Conclusión del trabajo, incluyendo todos los resultados obtenidos para completar la memoria, en caso de que fuera necesario. Acciones realizadas desde el 5/12/2022 al 20/12/2022.
- Una vez completado el trabajo final, se elabora el informe de la PEC 3 y se incluye una valoración del proyecto. Esta tarea se realiza entre el 21/12/2022 al 23/12/2022.
- Preparación de la presentación del trabajo final, del 2/1/2023 al 13/1/2023.

D. Análisis de riesgos:

La realización de este tipo de investigaciones requiere contar con una buena documentación, tarea para la que es necesario realizar numerosas búsquedas bibliográficas e invertir tiempo en su estudio y comprensión. Uno de los riesgos que se contemplan, es el periodo limitado con el que cuenta el alumnado para la elaboración del TFM, dada la dedicación que exige esta primera fase.

Otro punto crítico puede encontrarse a la hora de realizar el análisis estadístico. Algunas de las comparaciones planteadas finalmente no puedan llevarse a cabo, bien por el tamaño de la muestra (que no sea suficiente) o por el comportamiento de las variables.

1.6. Breve resumen de productos obtenidos

Tras la conclusión del trabajo de investigación, se habrá entregado:

- El Plan del trabajo.
- La Memoria del TFM.
- La Presentación visual.
- Autoevaluación del proyecto.

1.7. Breve descripción de los otros capítulos de la memoria

Este trabajo de investigación consta de 4 capítulos más la “**Introducción**”, que previamente se ha expuesto.

- **Estado de arte:** compuesto por dos subapartados y basados en las búsquedas bibliográficas:
 - Hipercolesterolemia familiar: dónde se explica la enfermedad, mutaciones y tratamiento.
 - Lipoproteína (a): descripción de la lipoproteína (a) e información de los riesgos conocidos hasta ahora.
- **Material y método:** descripción de la base de datos utilizada para la realización del trabajo y los métodos empleados para el análisis estadístico.
- **Resultados:** detalle de todos los resultados obtenidos en el análisis estadístico.
- **Conclusiones:** conclusiones y reflexiones fruto del estudio y examen de la investigación, así como apuntes sobre líneas futuras.

2. Estado del arte

2.1 Hipercolesterolemia familiar

La hipercolesterolemia familiar es una enfermedad hereditaria de transmisión autosómica dominante y la persona que la presenta la transmitirá a la mitad de su descendencia. Es una de las enfermedades metabólicas hereditarias más comunes en los seres humanos. La HF se produce, en la mayoría de los casos, por mutación en el gen LDLR provocando pérdida en su función, que es el que

codifica el receptor de LDL; y en menor frecuencia ocurre por mutaciones en los genes de la apolipoproteína B (Apo B), del gen Proprotein Convertase Subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) o el gen receptor de LDL adaptado a la proteína 1 (LDLRAP1), que son genes que codifican también proteínas involucradas en el metabolismo del colesterol o en la función y el procesamiento de LDLR^{1,12}. Las mutaciones de los genes asociados a la HF, dan como resultado la incapacidad del hígado para eliminar suficientemente el LDL de la circulación¹.

El gen LDLR es el encargado de eliminar el colesterol de la sangre a nivel hepático. Al disponer de una menor cantidad de receptores, ya sea parcial o total, el colesterol LDL aumenta considerablemente en la sangre y, esta alta concentración, puede favorecer su depósito en la pared arterial, la cual, con el tiempo, va formando placas de ateromas. Estas placas pueden estrechar los vasos, haciéndolos menos flexibles, y provocar la aterosclerosis o endurecimientos de las arterias. Además, es la patología genética más frecuente en el humano¹².

Se conocen dos mecanismos de transmisión:

- **Heterocigota:** uno de los alelos tiene una mutación en el gen y el otro es normal. En este caso, el paciente tiene el 50% de la dotación de receptores-LDL normofuncionantes y el resto están ausentes (mutaciones de alelo nulo) o no funcionan adecuadamente (mutaciones de alelo defectuoso). El trastorno es más frecuente.
- **Homocigota:** ambos alelos son defectuosos (el del madre y el padre), lo que produce una ausencia prácticamente total de receptores LDL. Esta es más rara, con una prevalencia de 1/300.000⁹.

Por lo tanto, una de las ventajas de realizar las pruebas genéticas es poder conocer si el paciente presenta HF homocigota o heterocigota¹⁴.

Para el diagnóstico de la HF sin el test genético, se ha hecho y se sigue haciendo mediante la *Guía de Lípidos Holandesa*. En esta guía, se indican los puntos que hay que sumar, en función de una serie de criterios clínicos. Si la suma total de puntos es 8 o superior, se considera diagnóstico de HF; si es

entre 6-7 puntos, se considera probable diagnóstico; y si es entre 3-5 puntos, posible diagnóstico.

Historia familiar	
I- Familiar de primer grado con enfermedad coronaria prematura (hombres < 55 años, mujeres < 60 años)	1
II- Familiar de primer grado con niveles de LDL > 210 mg/dl	
o	
III- Familiar de primer grado con Xantomas tendinosos y/o arco corneal antes de los 45 años	2
IV- Familiar menor de 18 años con LDL >150 mg/dl	
Antecedentes personales	
I- Paciente con enfermedad coronaria prematura (hombres < 55 años, mujeres < 60 años)	2
II- Paciente con enfermedad cerebrovascular o arterial periférica prematura (hombres < 55 años, mujeres < 60 años)	1
Examen físico.	
I- Xantomas tendinoso	6
II- Arco corneal < 45 años	4
Análisis de laboratorio	
I- LDL \geq 330 mg/dl	8
II- LDL 250-329 mg/dl	5
III- LDL 190-249 mg/dl	3
IV- LDL 155-189 mg/dl	1
Análisis genético	
I-Mutación funcional en el gen del LDLR, APOB o PCSK9	8
Diagnóstico de certeza \geq 8 puntos	
Probable 6-7 puntos	
Posible 3-5 puntos	

Endocrinol Diabetes Nutr. 2021;68:450-7

Figura 1. Guía de Lípidos Holandesa, criterios de diagnósticos de HF¹⁵.

En el registro de *US CASCADE FH*, se mostró que la media de edad en el diagnóstico de hipercolesterolemia era de 39 años y en el de HF de 47 años¹. Esto revela que los pacientes están expuestos demasiados años a un riesgo, motivo por el cual, las enfermedades CV aparecen en pacientes con HF antes de los 50 años. Por lo tanto, para prevenir de manera efectiva las enfermedades cardiovasculares en la HF, una de las prioridades es encontrar individuos no diagnosticados e iniciar un tratamiento oportuno¹. Una manera de hacerlo es a través del cribado en cascada familiar. Como la HF es principalmente un trastorno autosómico dominante, el 50%, 25% y 12,5% de los familiares de primer, segundo y tercer grado, respectivamente, del caso índice portarán la mutación¹.

2.1.1 Mutaciones

Las mutaciones del gen del LDLr causantes de HF se suelen dividir en¹³:

- **Mutación tipo 1:** es la más frecuente, para ella los alelos son nulos, impidiéndose la síntesis de cualquier receptor. Se pueden producir alelos nulos por deleciones que eliminan el promotor del *LDLr*, de modo que no se produce RNA mensajero (RNAm). También se originan por mutaciones que afectan a la unión o por grandes deleciones, que producen un RNAm de tamaño anormal.
- **Mutación tipo 2:** los alelos son defectuosos para el transporte, ya que las proteínas codificadas del receptor no adoptan una estructura tridimensional adecuada, quedando bloqueadas completa o parcialmente en el proceso de transporte entre el retículo endoplásmico y el aparato de Golgi.
- **Mutación tipo 3:** los alelos son defectuosos para la unión, codificando las proteínas del receptor y son transportadas a la superficie celular de forma normal, pero careciendo de la capacidad de unión a las partículas LDL.
- **Mutación tipo 4:** los alelos son defectuosos para la internalización, codificando proteínas que se transportan a la superficie celular y se unen a la LDL normalmente, pero son incapaces de agruparse en vesículas recubiertas de clatrina y, por tanto, no internalizando las LDL unidas.
- **Mutación tipo 5:** los alelos son defectuosos para el reciclado, codificando receptores que unen e internalizan el ligando en vesículas recubiertas de clatrina, pero sin liberar el ligando en el endosoma y por tanto, sin reciclarse a la superficie celular.

Las mutaciones presentadas en el gen LDLr no es lo único que preocupa en la HF. Aunque es menos frecuente, también se ha observado que hay otros genes (APOB, PCSK9 y LDLRAP1/ARH) con participación directa en el desarrollo de esta patología. A continuación, se describe cada uno de ellos¹³:

- **Gen APOB** : la apolipoproteína B-100 (ApoB-100) es un componente de las lipoproteínas de baja densidad (LDL). Cuando la apolipoproteína B se encuentra dañada, el colesterol-LDL no puede unirse a su ligando y permanece elevada en la circulación.
- **Gen PCSK9**: el gen de la protoproteína convertasa subtilina/kexina tipo 9 (PCSK9). Este gen se encuentra relacionado con el Factor de Crecimiento Epidérmico de tipo A (EGF-A), que incide en la disminución del LDLr. Los niveles reducidos del LDLr pueden conducir a hipercolesterolemia. Estas variaciones afectan a PCSK9 de diferentes maneras. Un ejemplo es una disminución del LDLr superficial que conlleva a un fenotipo grave de HF13. Estos cambios afectan de diferentes maneras a las poblaciones. Sin embargo, un gran número de polimorfismos de este gen se asocian con niveles elevados de colesterol, según reportes de estudios poblacionales. Investigaciones recientes se han enfocado en inhibir a PCSK9, como parte del tratamiento de las dislipidemias.
- **Gen LDLRAP1/ARH**: el gen receptor de LDL adaptado a la proteína 1 (LDLRAP1) es responsable de causar la hipercolesterolemia de tipo autosómica recesiva (HRA). En la HAR, la internalización del complejo ligando-receptor no se lleva a cabo, por ello todos los receptores de LDL se acumulan en la membrana de la célula.

2.1.2 Tratamiento

Actualmente, el tratamiento que se aplica para abordar la HF es el siguiente:

- **Estatinas**: actúan inhibiendo la enzima Hidroxi metil glutaril CoA reductasa, que controla la producción de colesterol en el hígado. Dependiendo de la estatina y de la dosis empleada, se logran reducciones en el LDL del 25 al 58%.

- **Ezetimiba:** actúa inhibiendo la absorción del colesterol en el intestino delgado. Cuando se usa en monoterapia puede reducir el LDL en un 20%. Sin embargo, cuando se usa en combinación con las estatinas, los efectos en la reducción del colesterol son aditivos y superiores al 20%.
- **Resinas secuestradoras de ácidos biliares:** reducen la absorción de los ácidos biliares en el intestino, lo que se traduce en una disminución en el LDL de, aproximadamente, un 15% a un 20%, dependiendo de la dosis empleada. Son especialmente útiles en el tratamiento de menores y en mujeres en edad fértil, que desean quedarse embarazadas.
- **Fibratos:** los fibratos de última generación pueden reducir las concentraciones de LDL hasta un 15-20%, los triglicéridos hasta un 50% y aumentar las concentraciones de c-HDL hasta un 20%.
- **Anticuerpos monoclonales:** estos son los últimos tratamientos, de reciente descubrimiento, que están comenzando a utilizarse para la hipercolesterolemia. En 2003, se descubrió la proproteína convertasa de subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) en familias con hipercolesterolemia familiar, lo que dio lugar al desarrollo de nuevas estrategias para conseguir inhibir dicha proteína. Este es un ejemplo evidente de que los hallazgos genéticos son el punto de partida para el desarrollo de un nuevo objetivo terapéutico farmacológico¹⁶. Actualmente, hay dos productos con anticuerpos humanos ya probados y comercializados: Alirocumab (Sanofi) y Evolocumab (de Amgen). Pfizer no llegó a poner en el mercado Bococizumab (anticuerpos también humanizados), aludiendo efectos relacionados con inmunogenicidad, pérdida de eficacia en reducción del LDL y efectos adversos en el sitio de inyección¹⁶.

En referencia al tratamiento farmacológico, cuando se detecta una HF, la primera opción pasa por el tratamiento con estatinas en monoterapia o en combinación con ezetimiba; resinas secuestradoras de ácidos biliares o con fibratos si va unida a hipertrigliceridemia. Solo cuando de esta manera no se consiguen objetivos de colesterol LDL y se padece una enfermedad

cardiovascular aterosclerótica establecida o no se puede seguir el tratamiento con estatinas por intolerancia, se prescriben los anticuerpos monoclonales, anti-Proteína convertasa subtilisinakexina tipo 9- PCSK9 (Evolocumab y Alirocumab).

Estos nuevos fármacos disminuyen el LDL, entre un 50 y un 70%, en diferentes poblaciones, con o sin el agregado de otros hipolipemiantes. Además, tienen efectos beneficiosos sobre la Lp(a), sobre el colesterol no HDL y sobre los TG¹⁶.

2.2 Lipoproteína (a)

Por otro lado, la concentración plasmática de Lp(a) está determinada por dos alelos del gen *LPA*, que codifica la molécula de apolipoproteína (a) de la partícula Lp(a). Esta molécula de apolipoproteína (a) es, en gran medida, homóloga al plasminógeno y comprende un dominio de proteasa acoplado a 10 tipos de estructuras kringle IV y una estructura kringle V. El tamaño determinado genéticamente es muy variable entre individuos y depende del número de repeticiones de codificación de kringle IV tipo 2 en el gen *LPA*. Dado que cada individuo tiene dos copias de este gen, en el plasma están presentes dos isoformas diferentes de Lp(a). En general, la concentración plasmática de Lp(a) está inversamente correlacionada con el número de repeticiones de kringle IV. Por tanto, los pacientes con moléculas de Lp(a) más grandes tienen niveles plasmáticos más bajos⁶. Además, el hecho de la heterogeneidad en el tamaño de la apo(a) y la presencia, en la mayoría de los individuos, de dos tamaños diferentes de isoformas de apo(a) determinados genéticamente, es imposible la estandarización utilizando un solo material de calibración, por lo que su medida en la práctica habitual no es rutinaria^{5,17}.

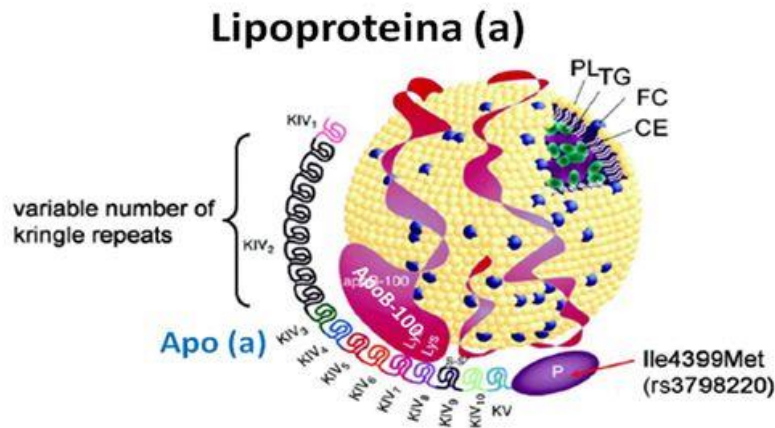


Figura 2. Representación esquemática de la estructura de una moléculas de lipoproteína (a)¹⁸.

Las personas que producen las isoformas de apo(a) de masa molecular más baja tienen niveles séricos de Lp(a) más altos, que los que producen las isoformas de masa molecular más alta. Este comportamiento explica los resultados de los primeros estudios genéticos, que establecieron que los niveles séricos de Lp(a) se heredan, predominantemente, de manera autosómica co-dominante y que la variación alélica en el locus *LPA* es, en gran parte, responsable de la amplia, potencialmente tanto como 1.000 veces las diferencias en los niveles séricos de Lp(a)¹⁷.

Desde la declaración de consenso de la Sociedad Europea de Aterosclerosis en 2010, se ha ido estudiando y ampliando los conocimientos sobre la Lp(a), evidenciándose la fuerte asociación causal entre la concentración de Lp(a) y la enfermedad cardiovascular aterosclerótica y la estenosis de la válvula aórtica¹⁰.

Respecto a la farmacología, ya se están realizando ensayos clínicos con fármacos, que están logrando reducciones en los niveles de Lp(a), con terapia antisentido de apo(a) específica, que se dirige al ARNm de apo(a) hepático y reduce las concentraciones de Lp(a) en pacientes con y sin enfermedad cardiovascular establecida, al menos en un seguimiento a corto plazo⁷. Estas terapias, Pelacarsen, Olpasiran y SLN360, aún en ensayos clínicos, han demostrado reducir los niveles hasta en 90%. De hecho, con Pelacarsen se están ya haciendo ensayos clínicos en fase 3, que se espera que finalicen en

2024¹⁹; Olpasiran está a punto de comenzar la fase 3²⁰; y los resultados de la fase 1 de SLN360 se han publicado en 2022²¹.

Con este trabajo, se pretende mostrar la importancia de la Lp(a), ya que se está demostrando cómo los niveles elevados están relacionados con enfermedades cardiovasculares, primera causa de muerte en el mundo. Y se ha enfocado en pacientes con patología HF, también relacionada con enfermedades cardiovasculares cuando no se controla y trata. Aprovechar los cribados en cascada para el diagnóstico de la HF genéticamente, puede ser una forma de localizar pacientes con doble riesgo cardiovascular y, de este modo, poder tomar las medidas que mitiguen este doble riesgo.

Se ha analizado una base de datos para evaluar las características de los pacientes con HF, en función de una serie de variables demográficas, hábitos tóxicos, valores analíticos y antecedentes médicos. Y como parece ser que se descarta el riesgo con valores de Lp(a) por debajo de 30 mg/dl y se considera que hay riesgo CV con valores por encima de 50 mg/dl, también se ha analizado la variable Lp(a), categorizándola en tres intervalos para comprobar, si en las variables que disponemos en la base de datos, hay diferencias significativas entre los pacientes que presentan valores normales (<30 mg/dl), valores considerados de riesgo (> 50 mg/dl) y valores que están entre 30-50 mg/dl.

3. Materiales y métodos

3.1 Materiales

Para el análisis estadístico, se ha recurrido a una base de datos de pacientes del Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada. Este listado incluye a pacientes que acudían a esta consulta y estaban diagnosticados de HF por la *Guía de Lípidos Holandesa* (casos índices), además de sus familiares de primer y segundo grado (casos

familiares). A todos ellos, se le realizó el test genético para la HF en un cribado en cascada familiar. Todos los datos fueron recogidos en 2018, por lo que el diseño de la investigación es no experimental y transversal. No se ha realizado ningún método de selección de muestra, sino que se ha usado la muestra disponible. Todas las variables se recogieron en el momento en el que se realizó al paciente el test genético para la HF y son las siguientes:

- **Variables Cuantitativas:**

Edad, índice de masa corporal (IMC), riesgo cardiovascular a los 5 años, riesgo cardiovascular a los 10 años, colesterol total (CT_0), HDL (cHDL_0), LDL (cLDL_0), triglicéridos (TG_0), apolipoproteína A (Apo.A.I_0), apolipoproteína B (Apo.B_0) y Lp(a) (Lp.a._0).

Las variables “riesgo cardiovascular a los 5 años” y “riesgo cardiovascular a los 10 años”, se obtienen a través de un cálculo, teniendo en cuenta el sexo, la edad, el peso, la altura, si fuma o no, la tensión arterial y los antecedentes CV arterioesclerótica, LDL y Lp(a). Este cálculo se realizó con una calculadora disponible en la web de la Fundación Hipercolesterolemia Familiar de España²²:

Inicio Quiénes somos Hipercolesterolemia Familiar Tratamiento Hábitos de vida saludables Noticias Participa

Calculadora de riesgo cardiovascular de la HF
Estimación del riesgo de padecer eventos cardiovasculares

Con la colaboración de
AMGEN

Introducción >
Fundamentos >
Estimación del riesgo de padecer eventos cardiovasculares >
Apps Calculadora Riesgo Cardiovascular
Diagnóstico clínico de Hipercolesterolemia Familiar >
Información legal >

Sexo Masculino Femenino

Edad

Peso kg

Estatura cm

Fumador activo Sí No

Presión arterial elevada Sí No

Historial clínico

Antecedentes de enfermedad cardiovascular aterosclerótica Sí No

Análisis bioquímico

Colesterol LDL (valor con individuo en tratamiento)

Lp(a)>50 mg/dL Sí No

Figura 3. Imagen de la calculadora para la estimación del riesgo CV a los 5 y 10 años.

- **Variables Cualitativas:**

Caso: dicotómica, índice ó familiar.

Sexo: dicotómica, F para las mujeres y M para los hombres.

Tabaco: se recoge “*Nunca he fumado*”, “*Soy ex-fumador*” o “*Sí*” para quienes fumaban en ese momento.

Arco corneal: dicotómica, “*Sí*” para quienes han presentado arco corneal y “*No*” para los que no lo han tenido.

Xantoma: dicotómica, “*Sí*” para quienes han presentado xantomas y “*No*” para los que no lo han tenido.

FPG_0: dicotómica, “*Sí*” para quienes tienen Familiar de Primer Grado con eventos CV precoces y “*No*” para los que no lo tienen.

ECVAnt_0: dicotómica, “*Sí*” para quienes han tenido una enfermedad cardiovascular (se incluye Angina, IAM, ictus, AIT y EVP) y “*No*” para quienes no han sufrido esta patología.

Angina_0: dicotómica, “Sí” para quienes han tenido angina y “No” para quienes no han sufrido esta patología.

IAM_0: dicotómica, “Sí” para quienes han tenido IAM y “No” para quienes no han sufrido esta patología.

Ictus_0: dicotómica, “Sí” para quienes han tenido ictus y “No” para quienes no han sufrido esta patología.

AIT_0: dicotómica, “Sí” para quienes han tenido un accidente isquémico transitorio (AIT) y “No” para quienes no han sufrido esta patología.

EVP_0: dicotómica, “Sí” para quienes han tenido enfermedad vascular periférica (EVP) y “No” para quienes no han sufrido esta patología.

DxHiperlip_0: dicotómica, “Sí” para quienes estaban diagnosticados de hiperlipemia y “No” para quienes no lo estaban.

DxHF_0: dicotómica, “Sí” para quienes estaban diagnosticados de HF según *Guía de Lípidos Holandesa* y “No” para quienes no lo estaban.

DxDM_Inc_0: dicotómica, “Sí” para quienes estaban diagnosticados de diabetes (DM) y “No” para quienes no lo estaban.

DxHTA_Inc_0: dicotómica, “Sí” para quienes estaban diagnosticados de hipertensión (HTA) y “No” para quienes no lo estaban.

TtoHipolip_0: dicotómica, “Sí” para quienes estaban en tratamiento con algún hipolipemiente y “No” para quienes no lo estaban.

La base de datos se ha facilitado en Excel y no ha habido ningún problema a la hora de realizar la lectura en R.

```
library(readxl)
BBDD <- read_excel("BBDD.xlsx")
BBDD <- data.frame(BBDD)
str(BBDD)

## 'data.frame': 100 obs. of 28 variables:
## $ Caso : chr "FAMILIAR" "FAMILIAR" "FAMILIAR" "INDICE" ...
## $ Edad : num 35 68 37 40 74 39 43 49 64 34 ...
## $ Sexo : chr "F" "M" "M" "M" ...
## $ IMC : num 24.9 31.6 25 28.9 32.5 ...
## $ Tabac_Inc_0 : chr "Nunca he fumado" "Soy exfumador" "Sí" "Nunca he
fumado" ...
## $ ArcoCorn_0 : chr "Si" "Si" "No" "No" ...
## $ Xantoma_0 : chr "No" "No" "No" "No" ...
## $ FPG_0 : chr "Si" "Si" "Si" "No" ...
## $ Riesgo.CV.Basal..SHRE.5.años: num 0.1 9.67 1.23 2.2 7.4 1.23 1.51 0.83 1.1 0.84 ...
## $ Riesgo.CV.Basal.SHRE.10.años: num 0.2 19.56 2.6 4.65 15.17 ...
## $ CT_0 : num 125 222 229 247 197 208 212 219 232 309 ...
## $ TG_0 : num 89 193 141 128 169 97 112 125 93 243 ...
## $ cHDL_0 : num 42 48 44 41 63 49 70 61 73 47 ...
## $ cLDL_0 : num 65 135 157 180 100 140 120 133 140 113 ...
```

```

## $ Apo.A.I_0 : num 136 142 130 132 180 160 192 166 176 129 ...
## $ Apo.B_0 : num 67 109 109 133 86 107 89 104 105 148 ...
## $ Lp.a_0 : num 150.5 37.9 21.6 81.2 62.5 ...
## $ ECVAnt_0 : chr "No" "Si" "No" "No" ...
## $ Angina_0 : chr "No" "No" "No" "No" ...
## $ IAM_0 : chr "No" "Si" "No" "No" ...
## $ Ictus_0 : chr "No" "No" "No" "No" ...
## $ AIT_0 : chr "No" "No" "No" "No" ...
## $ EVP_0 : chr "No" "No" "No" "No" ...
## $ DxHiperlip_0 : chr "Si" "Si" "Si" "Si" ...
## $ DxHF_0 : chr "Si" "Si" "Si" "Si" ...
## $ DxDM_Inc_0 : chr "No" "No" "No" "No" ...
## $ DxHTA_Inc_0 : chr "No" "Si" "No" "No" ...
## $ TtoHiperlip_0 : chr "Si" "Si" "Si" "Si" ...

```

Figura 4. Muestra de las variables en R

Respecto a valores perdidos, no se ha llevado a cabo ninguna actuación, puesto que eran pocos. Las variables con más valores perdidos son las del riesgo CV a los 5 y 10 años, ambas con 13. En el resto de variables, el número de valores perdidos son: IMC con 6; CT con 1; TG con 1; cHDL con 4; cLDL con 5; Apo A con 8; Apo B con 9; y Lp(a) con 5.

```

apply(X = is.na(BBDD), MARGIN = 2, FUN = sum)

##          Caso          Edad
##          0           0
##          Sexo          IMC
##          0           6
##          Tabac_Inc_0     ArcoCorn_0
##          0           0
##          Xantoma_0       FPG_0
##          0           0
## Riesgo.CV.Basal..SHRE.5.años Riesgo.CV.Basal.SHRE.10.años
##          13           13
##          CT_0           TG_0
##          1           1
##          cHDL_0         cLDL_0
##          4           5
##          Apo.A.I_0       Apo.B_0
##          8           9
##          Lp.a_0         ECVAnt_0
##          5           0
##          Angina_0       IAM_0
##          0           0
##          Ictus_0       AIT_0
##          0           0
##          EVP_0         DxHiperlip_0
##          0           0
##          DxHF_0         DxDM_Inc_0
##          0           0
##          DxHTA_Inc_0     TtoHiperlip_0
##          0           0

```

Figura 5. Número de valores perdidos por variable.

También se ha analizado los posibles valores atípicos u outlier de la base de datos para decidir si se deben dejar, se eliminan o se sustituyen por otros. Uno de los criterios que puede considerarse como potencial valor atípico es el del rango intercuartílico (IQR), que considera que aquellos valores que se encuentran a más de 1.5 de distancia del primer cuartil y del tercer cuartil, podrían ser valores outlier. Aunque con el diagrama de cajas pueden verse gráficamente, se ha empleado una función que ofrece R, que parte precisamente de este gráfico:

```
boxplot.stats(BBDD$Edad)$out
## numeric(0)

boxplot.stats(BBDD$IMC)$out
## numeric(0)

boxplot.stats(BBDD$`Riesgo CV Basal -SHRE-5 años`)$out
## [1] 9.67 7.40 7.12 3.53 3.89 3.60 7.19 3.97 4.97 4.74

boxplot.stats(BBDD$`Riesgo CV Basal-SHRE-10 años`)$out
## [1] 19.56 15.17 14.62 7.40 8.15 7.55 14.75 8.31 10.34 9.86

boxplot.stats(BBDD$CT_0)$out
## [1] 382 350 344 353 423 90 81

boxplot.stats(BBDD$cHDL_0)$out
## [1] 102

boxplot.stats(BBDD$cLDL_0)$out
## [1] 270 257 263 324

boxplot.stats(BBDD$TG_0)$out
## [1] 447 279 279 345

boxplot.stats(BBDD$`Apo A-I_0`)$out
## [1] 222 216 88

boxplot.stats(BBDD$`Apo B_0`)$out
## [1] 191 33 23

boxplot.stats(BBDD$`Lp(a)_0`)$out
## [1] 150.5 127.0 114.4 124.0 158.6 131.0 121.0
```

Figura 6. Identificación de valores atípicos en R.

El resultado revela que para la edad e IMC no hay datos potencialmente atípicos. Si nos fijamos en las demás variables, no parece que haya datos excesivamente anómalos. De todas formas, también se ha aplicado la prueba de Rosner. Esta prueba estadística es una de las técnicas más formales para detectar valores atípicos, ya que implica el cálculo de una inferencia estadística que compara con valores críticos (que se basa en el tamaño de la muestra y el nivel de confianza deseado). Se ha usado esta prueba porque es apropiada para muestras de tamaño superior a 20. El resultado ha sido el siguiente:

- Riesgo CV a los 5 años: los 10 valores obtenidos en el criterio IQR serían atípicos.
- Riesgo CV a los 10 años: los 10 valores obtenidos en el criterio IQR serían atípicos.
- TG: de los 4 valores del criterio IQR, dos serían atípicos: 345 y 447.
- CT, LDL, HDL, Apo A, Apo B y Lp (a): ningún valor de los obtenidos en IQR se consideraría atípico.

No obstante, esta prueba tiene el inconveniente de que las variables deben distribuirse como una normal y al hacer el test de Shapiro, solo siguen una distribución normal CT, HDL, Apo A y Apo B.

Para salvar este 'problema', se recurre al filtro de Hampel. Este método considera como valores atípicos aquellos que están fuera del intervalo formado por la mediana, ± 3 veces la mediana de las desviaciones absolutas de la mediana de los datos (MAD), es decir, los valores fuera del intervalo $[\text{mediana} - 3 * \text{MAD}; \text{mediana} + 3 * \text{MAD}]$. Se da la orden en R de buscar los valores que estén fuera de ese intervalo y el resultado indica que ningún valor de estas variables está fuera de ese rango.

```
out1 <- which(BBDD$Edad < (median(BBDD$Edad) - 3 * mad(BBDD$Edad)) | BBDD$Edad >
(median(BBDD$Edad) + 3 * mad(BBDD$Edad)))
out1
## integer(0)

out2 <- which(BBDD$IMC < (median(BBDD$IMC) - 3 * mad(BBDD$IMC)) | BBDD$IMC >
(median(BBDD$IMC) + 3 * mad(BBDD$IMC)))
out2
## integer(0)
```

```

out3 <- which(BBDD$`Riesgo CV Basal -SHRE-5 años` < (median(BBDD$`Riesgo CV Basal -
SHRE-5 años`) - 3 * mad(BBDD$`Riesgo CV Basal -SHRE-5 años`)) | BBDD$`Riesgo CV Basal
-SHRE-5 años` > (median(BBDD$`Riesgo CV Basal -SHRE-5 años`) + 3 * mad(BBDD$`Riesgo
CV Basal -SHRE-5 años`)))
out3
## integer(0)

out4 <- which(BBDD$`Riesgo CV Basal-SHRE-10 años` < (median(BBDD$`Riesgo CV Basal-
SHRE-10 años`) - 3 * mad(BBDD$`Riesgo CV Basal-SHRE-10 años`)) | BBDD$`Riesgo CV
Basal-SHRE-10 años` > (median(BBDD$`Riesgo CV Basal-SHRE-10 años`) + 3 *
mad(BBDD$`Riesgo CV Basal-SHRE-10 años`)))
out4
## integer(0)

out5 <- which(BBDD$CT_0 < (median(BBDD$CT_0) - 3 * mad(BBDD$CT_0)) | BBDD$CT_0 >
(median(BBDD$CT_0) + 3 * mad(BBDD$CT_0)))
out5
## integer(0)

out6 <- which(BBDD$cHDL_0 < (median(BBDD$cHDL_0) - 3 * mad(BBDD$cHDL_0)) |
BBDD$cHDL_0 > (median(BBDD$cHDL_0) + 3 * mad(BBDD$cHDL_0)))
out6
## integer(0)

out7 <- which(BBDD$cLDL_0 < (median(BBDD$cLDL_0) - 3 * mad(BBDD$cLDL_0)) |
BBDD$cLDL_0 > (median(BBDD$cLDL_0) + 3 * mad(BBDD$cLDL_0)))
out7
## integer(0)

out8 <- which(BBDD$TG_0 < (median(BBDD$TG_0) - 3 * mad(BBDD$TG_0)) | BBDD$TG_0 >
(median(BBDD$TG_0) + 3 * mad(BBDD$TG_0)))
out8
## integer(0)

out9 <- which(BBDD$`Apo A-I_0` < (median(BBDD$`Apo A-I_0`) - 3 * mad(BBDD$`Apo A-
I_0`)) | BBDD$`Apo A-I_0` > (median(BBDD$`Apo A-I_0`) + 3 * mad(BBDD$`Apo A-I_0`)))
out9
## integer(0)

out10 <- which(BBDD$`Apo B_0` < (median(BBDD$`Apo B_0`) - 3 * mad(BBDD$`Apo B_0`)) |
BBDD$`Apo B_0` > (median(BBDD$`Apo B_0`) + 3 * mad(BBDD$`Apo B_0`)))
out10
## integer(0)

out11 <- which(BBDD$`Lp(a)_0` < (median(BBDD$`Lp(a)_0`) - 3 * mad(BBDD$`Lp(a)_0`)) |
BBDD$`Lp(a)_0` > (median(BBDD$`Lp(a)_0`) + 3 * mad(BBDD$`Lp(a)_0`)))
out11
## integer(0)

```

Figura 7. Identificación de valores atípicos por el método Hampel en R.

Dado que con este último procedimiento no se localizan valores atípicos y los valores atípicos que se han obtenido con el método del rango intercuartílico, no parecían ser extremadamente diferentes, se determina no eliminar, ni sustituir ningún valor de la base de datos. Por un lado, no son datos muy extremos y distintos y, por otro, tampoco parecen ser datos erróneos al cumplimentar la base de datos al Excel.

3.2 Métodos

Teniendo en cuenta los objetivos establecidos en este trabajo, se lleva a cabo una investigación descriptiva, ya que se pretende describir unas características e indagar en la incidencia y valores que se manifiestan en una serie de variables.

El programa informático utilizado para la estadística es R, versión 4.2.2 con Rstudio.

Antes de realizar los tests estadísticos, se toma la decisión de considerar el nivel de confianza del 0,05.

A continuación, se incluye una descripción de los métodos estadísticos utilizados para cumplir con cada uno de los objetivos de esta investigación:

- 1) Con el primer objetivo se pretende evaluar las características de los pacientes con hipercolesterolemia familiar.

Para ello, se ha comenzado realizando un análisis descriptivo. Para las variables cualitativas, se han obtenido las medias, desviaciones típicas y rangos. Para las cualitativas, los porcentajes.

Después, para determinar si existe alguna diferencia en función del sexo, se ha realizado una comparativa entre mujeres y hombres. Para ello, se ha comenzado con una descriptiva de las variables, separándolas por sexo. Se ha

continuado comparando los dos grupos, usando para ello, diferentes test estadísticos, en función de si las variables eran cuantitativas o cualitativas.

- Para las **variables cuantitativas**, se ha empleado el test de t de Student, puesto que la variable sexo tiene dos niveles. Con este test, se comprueba si la media en ambos grupos son iguales y las hipótesis que contrasta este test son:

H_0 (Hipótesis nula): igualdad de medias en mujeres y hombres.

H_1 (Hipótesis alternativa): media en mujeres \neq medias en hombres.

El empleo de este tipo de test requiere cumplir con tres premisas: que las muestras sean independientes; que las variables sigan una distribución normal; y que cumplan homocedasticidad (igualdad de varianzas). Para comprobar estas condiciones, se han realizado los siguientes procedimientos:

- No será necesario demostrar que las muestras son independiente porque, al comparar hombres y mujeres, es evidente que se trata de dos muestras independientes.
- Para comprobar la normalidad, se realizará:
 - Gráficamente:
 - Histograma: se verifica si las observaciones se distribuyen como una normal (en forma de Campana de Gauss).
 - Diagrama de Caja y bigotes: se observa la asimetría.
 - Gráfico Q-Q normal: se comparan los cuantiles de la distribución observada, con los cuantiles teóricos de una distribución normal, con la misma media y desviación estándar que los datos. Cuanto más se aproximen los datos a una normal, más alineados están los puntos entorno a la recta.
 - Test de Shapiro-Wilk: se recurre a este test porque en una de las muestras (la de los hombres), tiene menos de 50.

- La homocedasticidad, se realizará con el Test de Bartlett. Se ha elegido esta prueba porque no se necesita igualdad de tamaño en las muestras que se comparan.

Para las variables que no cumplen con la condición de normalidad, se ha utilizado el Test no paramétrico U de Mann-Whitney, dado que la variable sexo, tiene dos niveles. Con este test, se comparan las medianas entre los grupos y la hipótesis que se contrasta en este caso son:

H_0 : igualdad de medianas en mujeres y hombres.

H_1 : medianas en mujeres \neq medias en hombres.

- Para las **variables cualitativas**, la comparación entre mujeres y hombres, se necesita usar un test de frecuencias o proporciones. En este caso, lo que se comprueba es si las frecuencias observadas entre los dos grupos son o no significativamente distintas. Se ha usado el Test de Fisher porque son comparaciones de tablas 2x2, de muestras independientes, y, además, el tamaño de la muestra es superior a 30 en cada grupo. Para la variable tabaco, se emplea el Test de la chi-cuadrado, porque trabajamos con una tabla 3x2 de muestras independientes y la variable tabaco tiene 3 categorías.

2) Para cumplir con el segundo objetivo, se comparan los casos índices y casos familiar de pacientes con HF.

Se ha comenzado con un análisis descriptivo de las variables cuantitativas, obteniendo las medias, desviaciones típicas y rangos. Para las variables cualitativas, se utilizan porcentajes, pero separado por caso.

Se ha continuado, comparando los grupos:

- Para las **variables cuantitativas** se ha usado el test de la t de Student, con las variables que cumplían normalidad y homocedasticidad; ya que la variable caso también tiene dos niveles. Para la normalidad, también se ha usado el Test de Shapiro-Wilk, ya que la muestra de los casos

índices es menor a 50. Para confirmar la homocedasticidad, se usa el Test de Bartlett, ya que el grupo de casos índice y familia son de tamaños diferentes.

Para las variables que no cumplían con la normalidad, se ha usado el Test no paramétrico U de Mann-Whitney, dado que la variable caso tiene dos niveles.

- Para las **variables cualitativas**, se ha usado el Test de Fisher, ya que son comparaciones de tablas 2x2, de muestras independientes y además son muestras superiores a 30 en cada grupo. Y para la variable tabaco, se emplea el test de la chi-cuadrado, porque en este caso es una tabla 3x2 de muestras independientes.

3) Para el tercer objetivo, analizar el comportamiento de la Lp(a) en pacientes con HF.

Se ha categorizado la variable Lp(a), en tres intervalos, menor a 30 mg/dl, entre 30-50 mg/dl y mayor a 50 mg/dl. Se ha comenzado determinando los porcentajes en cada grupo en las variables cualitativas y para las variables cuantitativas, las medias y desviaciones típicas.

Para la comprobar si hay diferencias significativas entre los distintas categorías de la Lp(a), se ha utilizado:

- ANOVA para las **variable cuantitativas**. Este análisis se utiliza porque los datos no están apareados y se quiere comprobar si existen diferencias significativas entre las medias de una variable continua en los diferentes niveles (en este caso la Lp(a) en intervalo) de otra variable cualitativa. Con ello se contrasta:

H₀: no hay diferencias entre las medias de los diferentes grupos.

H₁: al menos un par de medias son significativamente distintas la una de la otra.

Para poder utilizar este análisis, además deben cumplirse los siguientes requisitos:

- Normalidad de las variables en los tres grupos. Para ello se realiza el test de Shapiro-Wilk porque los grupos tienen una muestra inferior a 50.
- Homocedasticidad, para lo que se recurrirá al Test de Bartlett, dado que los grupos tienen tamaños diferentes.

Si el resultado que se obtiene acepta la hipótesis alternativa y, al menos, hay dos medias diferentes, se realizará un análisis post-hoc Bonferroni, ya que se comparan solo tres grupos, para ver qué dos grupos difieren en la media.

Para las variables que no cumplen normalidad, pero sí homocedasticidad, se utiliza el test no paramétrico de Kruskal-Wallis porque se están comparando más de dos grupos. En este caso la hipótesis son:

H₀: todas las muestras provienen de la misma población (distribución).

H₁: al menos una muestra procede de una población con una distribución distinta.

Este test es una extensión del test de Mann-Whitney y compara las medianas.

- Para las **variables cualitativas**, se ha analizado si existen diferencias entre los distintos intervalos de la Lp(a), usando dos test diferentes: chi-cuadrado o prueba de Fisher.

La prueba de independencia chi-cuadrado permite determinar si existe asociación entre dos variables discretas. Los requisitos para poder aplicarla son:

- Los valores esperados son mayores o iguales a 5.
- Las variables discretas poseen menos de 20 niveles cada una.

Lo que se contrasta con esta prueba es:

H₀: no existe asociación entre las variables.

H₁: hay asociación entre las variables.

Por otro lado, la prueba de Fisher se utiliza para estudiar si existe asociación entre dos variables cualitativas y cuando los tamaños de las muestras son pequeños (y frecuencias esperadas menores a 5). La hipótesis que se contrasta es:

H₀: las variables son independientes por lo que una variable no cambia entre los distintos niveles de la otra variable.

H₁: las variables son dependientes, una variable cambia entre los distintos niveles de la otra variable.

Para todas las variables se han aplicado los dos test, chi-cuadrado y Fisher. Como al usar chi-cuadrado, los resultados en R indican si cumplen o no los requisitos de este test (explicados anteriormente). En función de estos datos, se ha utilizado el chi-cuadrado, cuando cumplían, o la prueba de Fisher, en caso contrario.

4. Resultados

De los 117 pacientes que se le hicieron el test genético para HF, se quedan 100 para esta investigación, que son los que dieron positivo para HF. De estos, 39 son caso índice y 61 caso familiar. El 53% son mujeres, con edades comprendidas entre 10 y 77 años. Respecto a los hábitos tóxicos, el 57% nunca han fumado; el 24% son ex-fumadores; y el 19% fuman. Han presentado arco corneal el 36% y el 3% xantomas. De la muestra, el 45% tienen un familiar de primer grado con evento cardiovascular precoz; el 12% presenta un evento cardiovascular; un 7% IAM; un 6% angina; un 2% ictus; el 1% AIT; y ningún paciente ha sufrido EVP. En cuanto a los diagnósticos, el 74% tiene HF (no genético); el 96% presenta hiperlipemia; el 32% HTA; el 5% diabetes; y el 83% están en tratamiento hipolipemiante. Respecto a la Lp(a) se presentan valores que oscilan de 1,6 mg/dl a 158,6 mg/dl.

Como se puede comprobar en la siguiente tabla, de los pacientes diagnosticados de hiperlipemia, un 22% no se le había detectado HF.

```
prop.table(tab1)
##          Diagn. Hiperlipemia
## Diagn. HF   No   Si
##          No 0.04 0.22
##          Si 0.00 0.74
```

Figura 8. Tabla de porcentaje de las variables diagnóstico de HF e hiperlipemia.

A continuación, se incluyen las medias y desviaciones típicas de las variables cuantitativas:

Tabla 1. Medias y desviaciones típicas de variables cuantitativas

Variables	Media ± desviación típica
Edad	47,92 ± 16,08 años
IMC	27,24 ± 5,08 kg/m ² .
Riesgo CV 5 años	1,34 ± 1,8 %
Riesgo CV 10 años	2,81 ± 3,7 %
CT	222 ± 60,47 mg/dl
HDL	57 ± 13,76 mg/dl
LDL	143 ± 54,19 mg/dl
TG	122 ± 69,83 mg/dl
Apo A	155 ± 24,72 mg/dl
Apo B	104 ± 32,79 mg/dl
Lp (a)	38 ± 38,34 mg/dl

Por otro lado, en la muestra analizada hay 7 menores de 18 años. De ellos, solo 1 es caso índice y 4 son de sexo masculino. Todos estos menores están diagnosticados de HF (no genético) y 6 reciben tratamiento hipolipemiente. Además, presentan una media de LDL de 187,7±47,93 mg/dl. Respecto a la Lp(a), muestran valores desde 7,3 hasta 34,6 mg/dl con una media de 18,96±14,08 mg/dl. El riesgo cardiovascular a los cinco años de estos menores es de 0,16±0,099% y a los 10 años de 0,35±0,21. (La salida de R correspondiente a esta estadística está recogida en el 1_Pipeline).

En cuanto al análisis descriptivo, diferenciado por sexo, en relación a la muestra de mujeres, los datos incluyen a 53 féminas, con edades comprendidas entre los 10 y 77 años, de las que 22 son caso índice. Por otro lado, el 58,49% de estas nunca han fumado y 20,75% son fumadoras. Presentan arco corneal el 41,5% y ninguna tiene xantoma. De esta muestra, el 52,83% presenta FPG con evento precoz; el 7,55% ECV; el 1,89% IAM; un 5,66% angina; y ninguna ha tenido ictus, AIT o EVP. En relación a los diagnósticos clínicos, al 73,58% se le ha detectado HF; al 94,34% hiperlipemia; al 28,30% HTA; diabetes al 1,89%; y han sido tratadas con hipolipemiantes el 83,02%.

En la muestra de varones, se incluye 47 hombres, de edades comprendidas entre los 11 y los 72 años, de los que 17 son caso índice. El 55,32% nunca han fumado y son fumadores el 17,02%. Presentan arco corneal el 29,79% y xantoma el 6,38%. El 36,17% tiene FPG con evento precoz; el 1,89% ECV; el 12,77% padeció IAM; el 6,38% angina; un 4,26% ictus; un 2,13% AIT; y nadie ha sufrido EVP. En cuanto a los diagnósticos clínicos, al 74,47% se le ha detectado HF; al 97,87% hiperlipemia; al 36,17% HTA; al 8,51% DM; y han sido tratados con hipolipemiaantes el 82,98 %.

En la siguiente tabla, se muestran las medias y desviaciones típicas de las variables cuantitativas:

Tabla 2. Medias y desviaciones típicas (DT) de variables cuantitativas por sexo

Variables	Mujeres (Media ± DT)	Hombres (Media ± DT)
Edad	50,38 ± 14,66 años	45,15 años ± 17,27 años
IMC	26,96 ± 5,18 Kg/m ²	27,56 ± 4,99 kg/m ²
Riesgo CV 5 años	0,85 ± 1,43 %	1,92 ± 2,03 %
Riesgo CV 10 años	1,78 ± 2,93 %	4,02 ± 4,16 %
CT	222 ± 60,47 mg/dl	219 ± 56,69 mg/dl
HDL	57 ± 13,76 mg/dl	50 ± 11,33 mg/dl
LDL	143 ± 54,19 mg/dl	140 ± 55,35 mg/dl

TG	122 ± 69,83 mg/dl	144 ± 83,61 mg/dl
Apo A	155 ± 24,72 mg/dl	145 ± 23,31 mg/dl
Apo B	104 ± 32,79 mg/dl	106 ± 30,76 mg/dl
Lp (a)	38 ± 38,34 mg/dl	36 ± 34,86 mg/dl

(La salida de R correspondiente al análisis descriptivo por sexos está recogida en el 2_Pipeline).

Con el test t de Student, empleado para comparar las medias de las variables cuantitativas entre mujeres y hombres, se ha analizado si las variables cumplen los criterios de independencia, normalidad y homocedasticidad:

- De independencia se cumple porque son dos muestras claramente distintas.
- Para conocer la normalidad, se han realizado gráficos y usado el test de Shapiro-Wilk. Al realizar este test, se obtiene que IMC, colesterol total, HDL, LDL, Apo A y Apo B son las únicas variables con p-valor superior a 0,05 y, por tanto, se asume que siguen una distribución normal, tanto en mujeres como en hombres,

Tabla 3. p-valor del test de Shapiro-Wilk

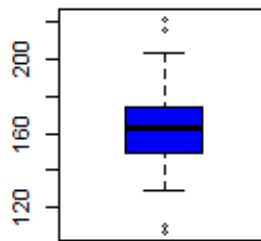
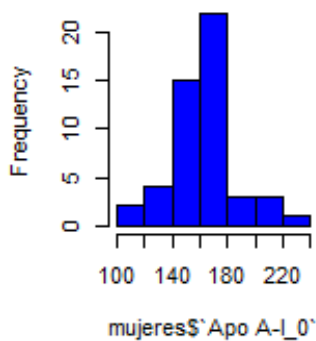
Variables	Mujeres	Hombres
Edad	0,02665	0,07546
IMC	0,1257	0,1762
Riesgo CV 5 años	5,335e-12	3,496e-06
Riesgo CV 10 años	6,761e-12	5,886e-06
CT	0,2693	0,242
HDL	0,4755	0,5455
LDL	0,1017	0,5164
TG	0,0004507	5,564e-05
Apo A	0,1468	0,7152
Apo B	0,4909	0,4838
Lp (a)	1,062e-06	4,103e-06

En los gráficos que se han realizado, se confirma también que se puede asumir normalidad en las variables mencionadas.

A continuación, se incluye un ejemplo con la variable Apo A en mujeres:

- Histograma: se aprecia cómo los datos siguen una distribución parecida a la campana de Gaus.
- Diagrama de cajas y bigotes: aunque presenta cierta asimetría, no está muy acentuada.
- Gráfico Q-Q normal: se puede ver que hay bastantes puntos alineados a la recta.

histogram of mujeres\$`Apo A`



Normal Q-Q Plot

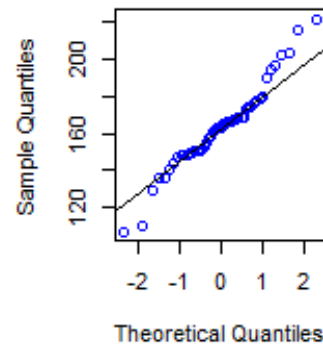
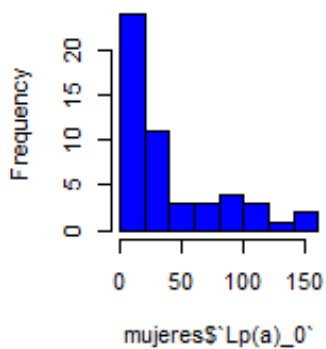


Gráfico 1. Histograma, diagrama de cajas y bigotes y gráfico Q-Q normal de la variable Apo A en mujeres para comprobar normalidad.

A continuación, se incluye otro ejemplo con la variable Lp(a), que no cumple normalidad.

- Histograma: la distribución de los datos es muy asimétrica.
- Diagrama de cajas y bigotes: se aprecia que la mediana está bastante próxima al primer cuartil, confirmando la asimetría y, por tanto, se aleja de la distribución normal.
- Gráfico Q-Q normal: los puntos se alejan bastante de la línea.

Histogram of mujeres\$`Lp(a)`



Normal Q-Q Plot

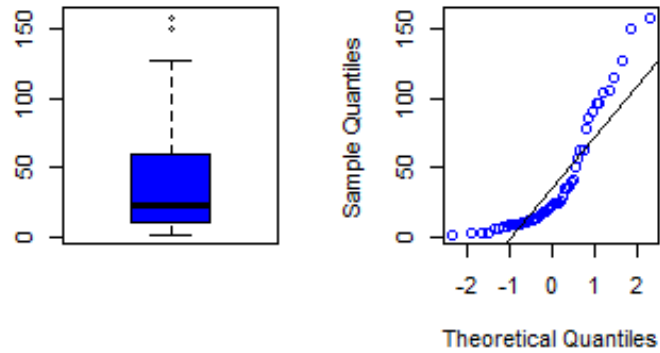


Gráfico 2. Histograma, diagrama de cajas y bigotes y gráfico Q-Q normal de la variable Lp(a) en mujeres para comprobar normalidad.

(Los gráficos que incluyen todas las variables, tanto para mujeres como para hombres, se encuentran en 3_Pipeline).

Aplicando el test de Bartlett, se concluye que se puede aceptar la hipótesis de que no hay diferencias de varianzas entre mujeres y hombres para las variables: edad, IMC, CT, HDL, LDL, Apo A y ApoB.

Tabla 4. p-valor del test de Bartlett para homocedasticidad entre grupos de sexo

Variables	p-valor
Edad	0,2546
IMC	0,8041
Riesgo CV 5 años	0,02281
Riesgo CV 10 años	0,02377
CT	0,4013
HDL	0,2375
LDL	0,8069
TG	0,0001626
Apo A	0,8678
Apo B	0,4418
Lp (a)	0,2518

Se realiza el test de la t de Student para las variables que cumplen normalidad y homocedasticidad, es decir, para IMC, colesterol total, HDL, LDL, Apo A y Apo B. Los resultados indican que no hay evidencias de que existan diferencias por sexo en estas variables, a excepción del HDL y Apo A.

Tabla 5. *p*-valor del test de la t de Student

Variables	p-valor
IMC	0,5704
CT	0,7306
HDL	1,427e-05
LDL	0,6249
Apo A	0,0002009
Apo B	0,5929

En cuanto al HDL, mientras que la media en mujeres se sitúa en el $62,08 \pm 13,5$ mg/dl, en hombres es de $50,47 \pm 11,3$ mg/dl.

```
aggregate(cHDL_0~Sexo, data=BBDD, FUN=mean)
```

```
##   Sexo   cHDL_0
## 1    F 62.07843
## 2    M 50.46667
```

```
aggregate(cHDL_0~Sexo, data=BBDD, FUN=sd)
```

```
##   Sexo   cHDL_0
## 1    F 13.49792
## 2    M 11.33498
```

Figura 9. Salida de R de la media y desviación típica de la variable HDL diferenciada por sexo.

A continuación se muestra el gráfico de la distribución del HDL por sexo:

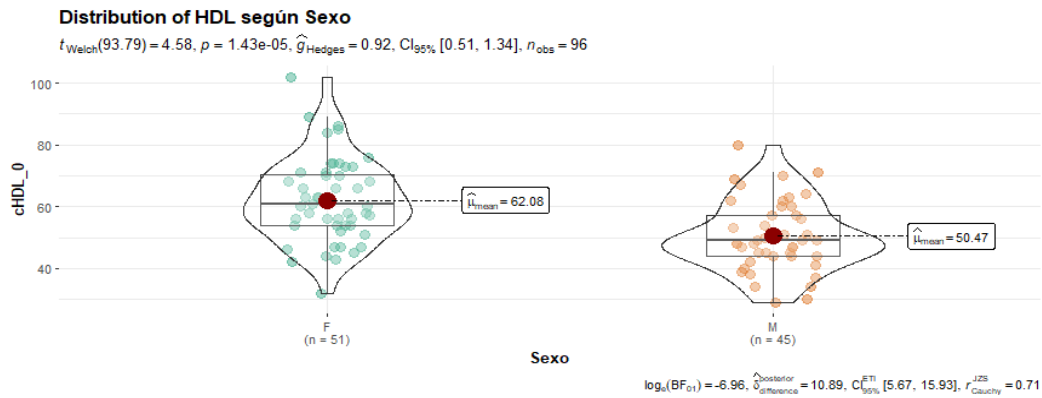


Gráfico 3. Distribución de la HDL diferenciada por sexo.

En relación a la Apo A, la media en mujeres es de $163,26 \pm 22,74$ mg/dl, mientras que en hombres es de $144,52 \pm 23,31$ mg/dl.

```
aggregate(`Apo A-I_0` ~ Sexo, data=BBDD, FUN=mean)
```

```
## Sexo Apo A-I_0
## 1 F 163.2600
## 2 M 144.5238
```

```
aggregate(`Apo A-I_0` ~ Sexo, data=BBDD, FUN=sd)
```

```
## Sexo Apo A-I_0
## 1 F 22.73522
## 2 M 23.31150
```

Figura 10. Salida de R de la media y desviación típica de la variable Apo A diferenciada por sexo.

El gráfico de la distribución de la Apo A por sexo es el siguiente:

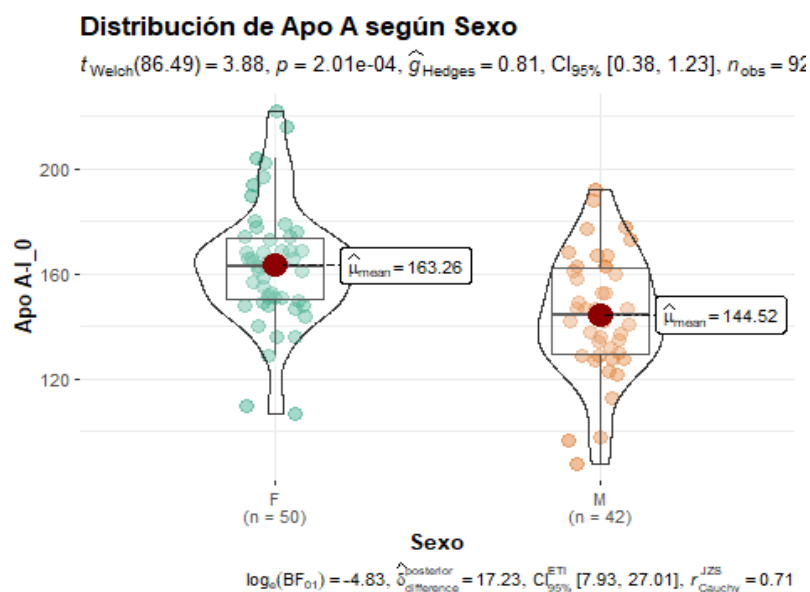


Gráfico 4. Distribución de la Apo A diferenciada por sexo.

Tanto para la HDL, como para la Apo A, los datos indican que las medias en el grupo de mujeres son superiores. Por este motivo, se realiza de nuevo el test, en este caso unilateral, contrastando:

H_0 : Media (mujeres) > Media (hombres)

H_1 : Media (mujeres) < Media (hombres)

Tabla 6. *p-valor del test de la t de Student unilateral*

Variables	p-valor
HDL	1
Apo A	0,9999

Para ambas variables se acepta H_0 , por lo que se puede concluir que las medias de HDL y Apo A son mayores en mujeres. (La salida de R correspondiente a estos últimos análisis se encuentran también en el *3_Pipeline*).

Para las variables en las que no pueden asumirse la normalidad y/o homocedasticidad, se aplica el test no paramétrico U de Mann-Whitney. Los resultados obtenidos indican que no se puede rechazar la hipótesis de que en ambos grupos hay una igualdad en las medianas para las variables edad y Lp(a).

Tabla 7. *p-valor del test no paramétrico U de Mann-Whitney*

Variables	p-valor
Edad	0,1556
Riesgo CV 5 años	0,0002004
Riesgo CV 10 años	0,0001874
TG	0,00662
Lp (a)	0,9375

Sin embargo, para el riesgo CV a los 5 años, riesgo CV a los 10 años y los TG hay evidencias significativas para considerar que las medianas en mujeres y hombres son diferentes.

A continuación, se muestra gráficamente esta conclusión:

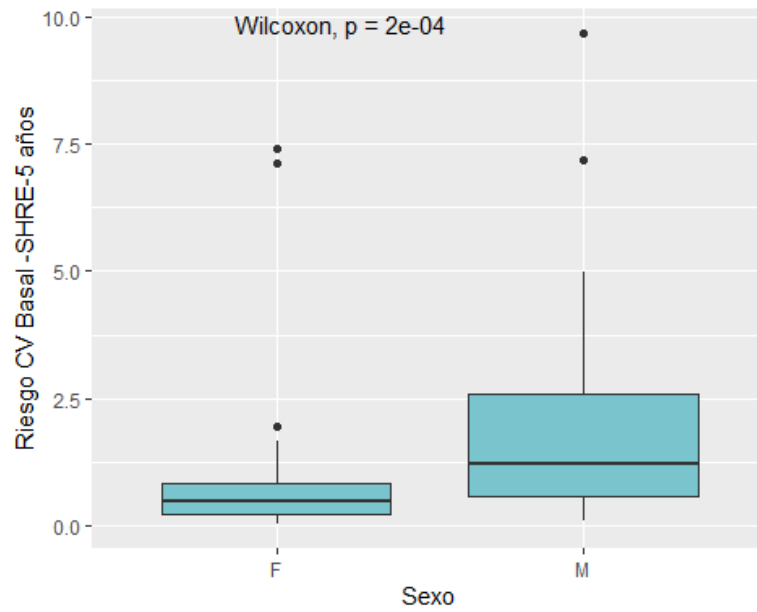


Gráfico 5. Diagrama de cajas y bigotes del riesgo CV a los 5 años diferenciado por sexo.

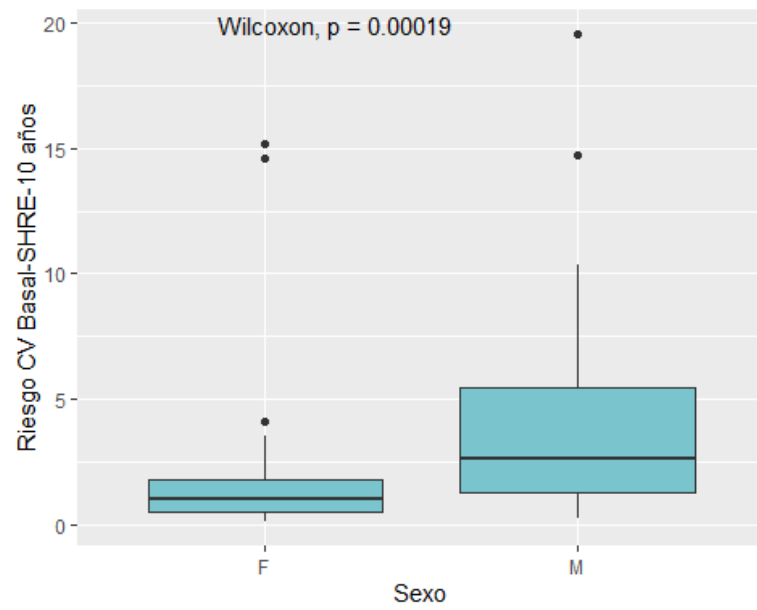


Gráfico 6. Diagrama de cajas y bigotes del riesgo CV a los 10 años diferenciado por sexo.

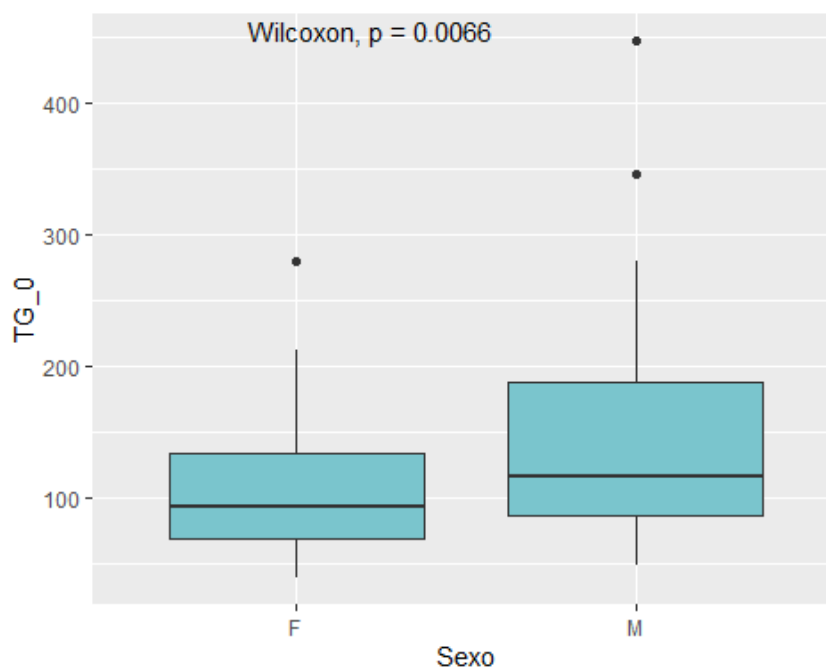


Gráfico 7. Diagrama de cajas y bigotes de TG diferenciado por sexo.

En estos gráficos, se aprecia que para las tres variables (riesgo CV a los 5 años, riesgo CV a los 10 años y triglicéridos) las mujeres presentan valores inferiores en la mediana, por lo que repite el test de manera unilateral, contrastando:

H_0 : Mediana (mujeres) > Mediana (hombres)

H_1 : Mediana (mujeres) < Mediana (hombres)

Tabla 8. *p*-valor del test no paramétrico U de Mann-Whitney, con hipótesis alternativa unilateral

Variables	p-valor
Riesgo CV 5 años	0,0001002
Riesgo CV 10 años	9,372e-05
TG	0,00331

Los resultados indican que se acepta H_1 para el riesgo CV a los 5 años, a los 10 años y los TG.

Al realizar el test de Fisher con las variables cualitativas, los datos revelan que no hay diferencias significativas ($p > 0,05$) para las variables arco corneal,

xantoma, FPG, ECV, angina, ictus, diagnóstico de HTA, de DM, de hiperlipemia, de HF y tratamiento hipolipemiante. Tan solo se evidencia diferencias para el IAM.

Tabla 9: p-valor del test de Fisher para variables cualitativas

Variables	p-valor
Arco corneal	0,297
Xantoma	0,1003
FPG	0,1102
ECV_Anterior	0,2179
IAM	0,04911
Ictus	0,2184
Angina	1
AIT	0,47
Diagn.Hiperlipemia	0,6201
Diagn.HF	1
Diagn. HTA	0,5198
Diagn. DM	0,1841
Tto. Hipolipemiante	1

A continuación, se muestra la tabla de IAM por sexo:

```
t6 <- table(BBDD$Sexo, BBDD$IAM_0, dnn = c("Sexo", "IAM"))
t6
##      IAM
## Sexo No Si
##   F 52  1
##   M 41  6
```

Figura 11: Tablas de frecuencias de IAM por sexo, en R.

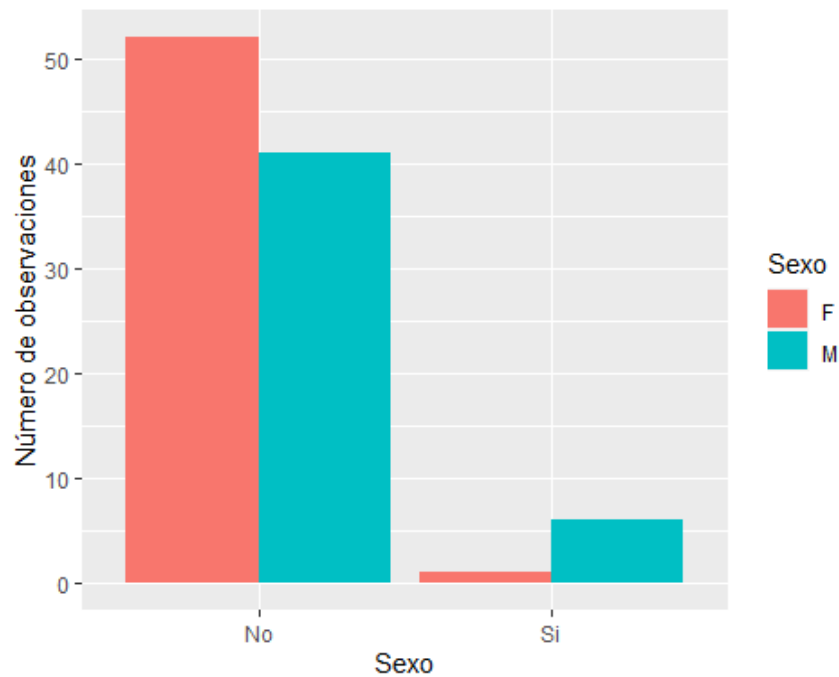


Gráfico 8. Histograma de observaciones de IAM diferenciado por sexo.

Para la variable EVP, no se ha podido realizar este test porque la tabla de frecuencias es 2x1, dado que no hay casos ni en hombres, ni en mujeres con EVP.

```
t9 <- table(BBDD$Sexo, BBDD$EVP_0, dnn = c("Sexo", "EVP"))
t9
##      EVP
## Sexo No
##   F  53
##   M  47
```

Figura 12. Tabla de frecuencias de EVP por sexo en R.

Para comparar la variable tabaco, se recurre al test de chi-cuadrado porque la tabla es de 3X2, llegando a la conclusión de que también existe igualdad entre los grupos, con un p-valor de 0,6971. (La salida de R correspondiente a los resultados del test U de Mann-Whitney de variables cuantitativas y los test usados para las variables cualitativas están recogidos en el 4_Pipeline).

Para cumplir con las acciones del segundo objetivo, se comienza con el análisis descriptivo, diferenciando entre caso índice y familiar. De los 39 caso índice, el 56,41% son mujeres, con edades comprendidas entre 17 y 77 años.

Nunca ha fumado el 64,10% y fuman el 10,26%. El 28,21% presenta arco corneal y nadie muestra xantomas. Por otro lado, el 35,89% tiene FPG con evento precoz; el 15,38% tuvo ECV; el 7,69%, IAM; un 10,26% angina; un 2,56% ictus; el 2,56% AIT; y nadie presenta EVP. En relación con los diagnósticos clínicos, al 69,23% se le detectó HF; al 100% hiperlipemia; al 35,89% HTA; diabetes al 7,69%, y un 92,31% han recibido tratamiento hipolipemiente. Por último, en cuanto a la Lp(a) los valores oscilan entre 1,6 mg/dl a 131 mg/dl.

De los 61 caso familiar, el 50,82% son mujeres, con edades comprendidas entre los 10 y 72 años. De esta muestra, nunca ha fumado el 52,46% y fuman el 24,59%. Presentan arco corneal el 40,98% y xantoma 4,92%. Por otro lado, el 50,82% tiene FPG con evento precoz; el 9,83%, muestra ECV; IAM el 6,57%; angina un 3,28%; ictus el 1,64%; y ningún AIT, ni EVP. En relación a los diagnósticos clínicos, al 77,05% se le ha detectado HF; al 93,44% hiperlipemia; al 29,51% HTA; diabetes al 3,28%; y han recibido tratamiento hipolipemiente el 77,05%.

Las medias y desviaciones típicas de las variables cualitativas, diferenciada por cada caso, se muestran en la siguiente tabla:

Tabla 10. Medias y desviaciones típicas (DT) de variables cuantitativas por cada grupo de caso

Variables	C.Indice (Media ± DT)	C.Familiar (Media ± DT)
Edad	54,1 ± 13,25 años	43,97±16,56 años
IMC	27,83 ± 4,07 kg/m ²	26,90 ± 5,57 kg/m ²
Riesgo CV 5 años	1,39 ± 1,74 %	1,31 ± 1,86 %
Riesgo CV 10 años	2,92 ± 3,57 %	2,74 ± 3,81 %
CT	215 ± 64,67 mg/dl	226 ± 57,68 mg/dl
HDL	56 ± 14,62 mg/dl	57 ± 13,29 mg/dl
LDL	136 ± 58,77 mg/dl	147 ± 50,99 mg/dl
TG	131 ± 71,23 mg/dl	116 ± 68,91 mg/dl
Apo A	153 ± 28,41 mg/dl	156 ± 22,12 mg/dl

Apo B	102 ± 35,72 mg/dl	105 ± 31,03 mg/dl
Lp (a)	43 ± 40,81 mg/dl	35 ± 36,72 mg/dl

(La salida de R correspondiente a este análisis descriptivo diferenciando por caso índice y caso familiar está recogida en el 5_Pipeline).

Cuando se realizan los gráficos y el test de Shapiro-Wilk, para comprobar si tienen un comportamiento normal en ambos grupos, los resultados revelan que se puede asumir normalidad, tanto en caso índice como en caso familiar, para: IMC, colesterol total, HDL, Apo A y Apo B.

Sin embargo, no se acepta la hipótesis de normalidad en las variables de edad, riesgo cardiovascular a los 5, riesgo cardiovascular a los 10 años, LDL, TG y Lp(a).

Tabla 11. p-valor del test de Shapiro-Wilk para ver normalidad según caso

Variables	C. Índice	C. Familiar
Edad	0,01174	0,09586
IMC	0,4008	0,3232
Riesgo CV 5 años	1,01e-07	4,885e-10
Riesgo CV 10 años	1,352e-07	7,259e-10
CT	0,1815	0,1021
HDL	0,2672	0,2424
LDL	0,1505	0,04292
TG	9,334e-05	3,25e-07
Apo A	0,8171	0,3543
Apo B	0,5018	0,2387
Lp (a)	0,0001142	3,009e-08

Para la variable edad, se puede asumir normalidad para caso familiar, pero no para caso índice, según indica el test de Shapiro-Wilk. No obstante, si nos fijamos en los gráficos (que se muestran a continuación), no puede

considerarse que esta variable siga una distribución normal. Esto se aprecia en la distribución de los datos en los histogramas para ambos grupos y en la distribución de los puntos en el Q-Q plot.

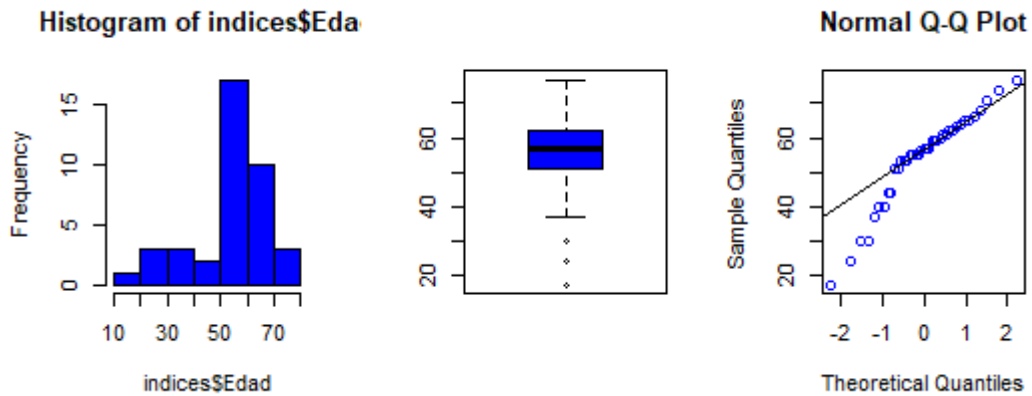


Gráfico 9. Histograma, diagrama de cajas y bigotes y gráfico Q-Q normal de la variable edad en caso índice para comprobar normalidad.

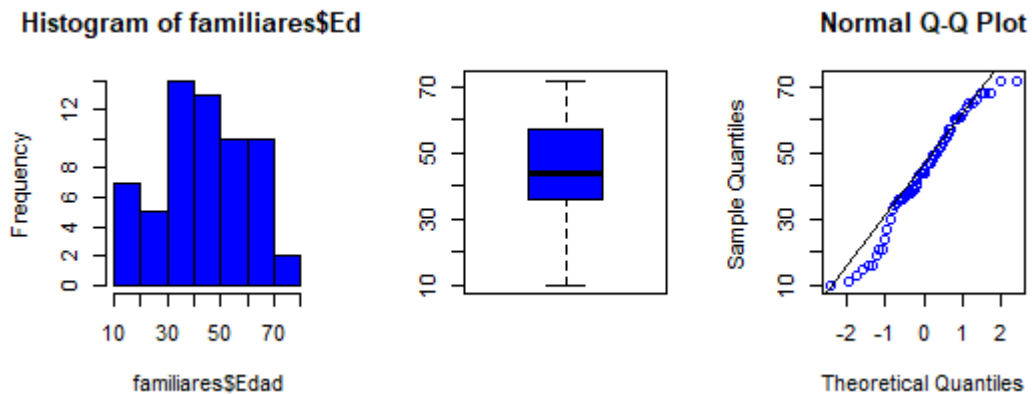


Gráfico 10. Histograma, diagrama de cajas y bigotes y gráfico Q-Q normal de la variable edad en caso familiar para comprobar normalidad.

Además, con este test, se obtiene que la variable LDL sigue distribución normal para caso índice, pero no para caso familiar. Esto también se muestra en los siguientes gráficos, donde se aprecia bastante asimetría en el histograma y puntos muy separados de la línea en el grupo caso familiar.

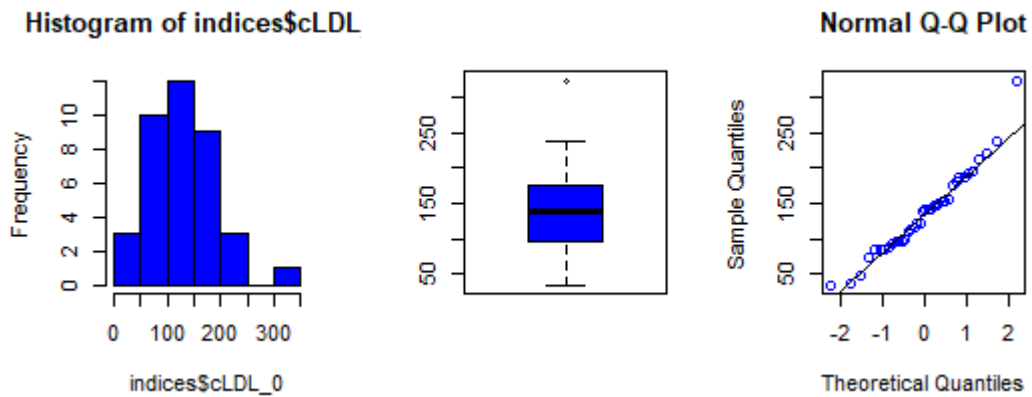


Gráfico 11. Histograma, diagrama de cajas y bigotes y gráfico Q-Q normal de la variable LDL en caso índice para comprobar normalidad.

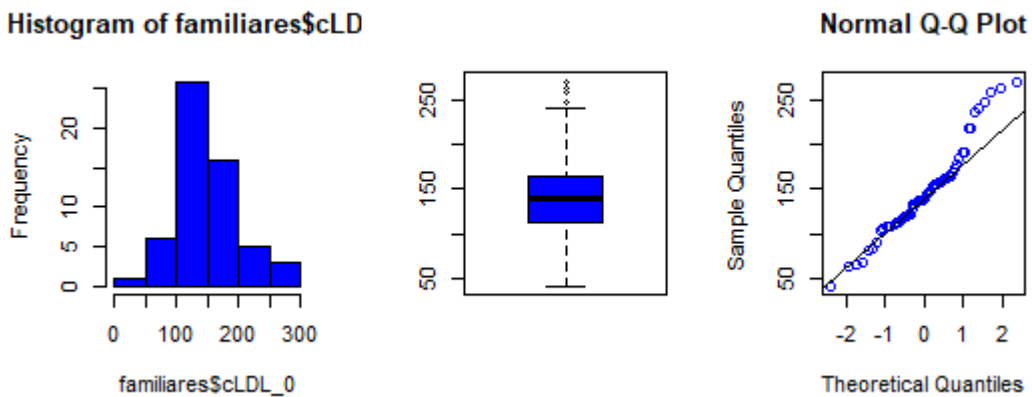


Gráfico 12. Histograma, diagrama de cajas y bigotes y gráfico Q-Q normal de la variable LDL en caso familiar para comprobar normalidad.

(El resto de gráficos para la normalidad para caso índice y caso familiar se encuentran en 6_Pipeline).

Al emplear el test de Bartlett, los resultados obtenidos indican que se puede asumir la igualdad de varianza entre el caso índice y el caso familiar para todas las variables cuantitativas.

Tabla 12. *p*-valor del test de Bartlett para homocedasticidad entre grupos de cada caso

Variables	<i>p</i>-valor
Edad	0,1382
IMC	0,05005
Riesgo CV 5 años	0,6689
Riesgo CV 10 años	0,6799
CT	0,4361
HDL	0,5216
LDL	0,3423
TG	0,8229
Apo A	0,09789
Apo B	0,3581
Lp (a)	0,4826

Por tanto, las variables que cumplen tanto normalidad, como igualdad de varianza entre grupos (caso índice y caso familiar), a las que se le puede aplicar el test t de Student son: IMC, colesterol total, HDL, Apo A y Apo B.

Para el IMC, CT, HDL, Apo A y Apo B se puede aceptar igualdad de medias entre caso índice y caso familiar, tras utilizar el test t de Student.

Tabla 13. *p*-valor del test t de Student

Variables	<i>p</i>-valor
IMC	0,3568
CT	0,3688
HDL	0,8348
Apo A	0,6427
Apo B	0,7582

Esta afirmación, se muestra en los siguientes gráficos:

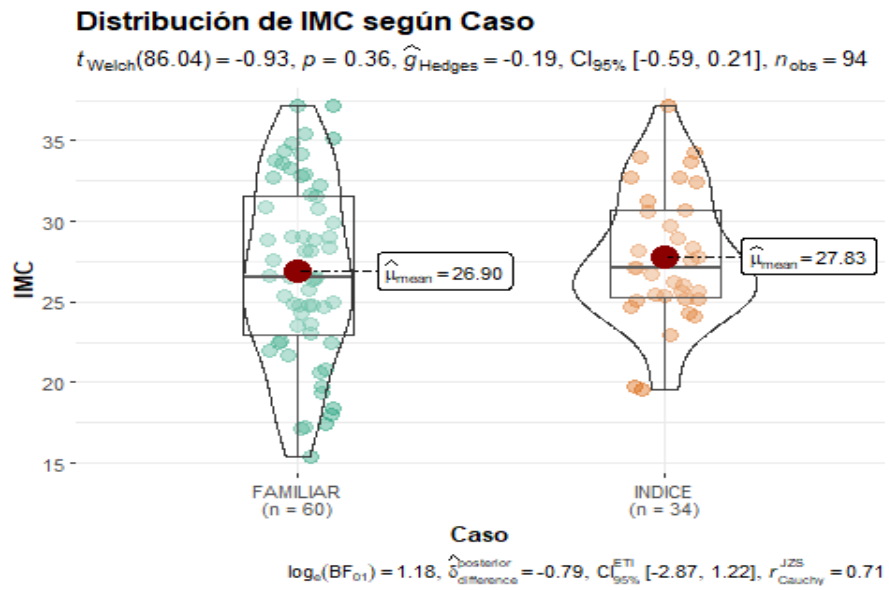


Gráfico 13. Distribución del IMC diferenciado por caso índice/caso familiar.

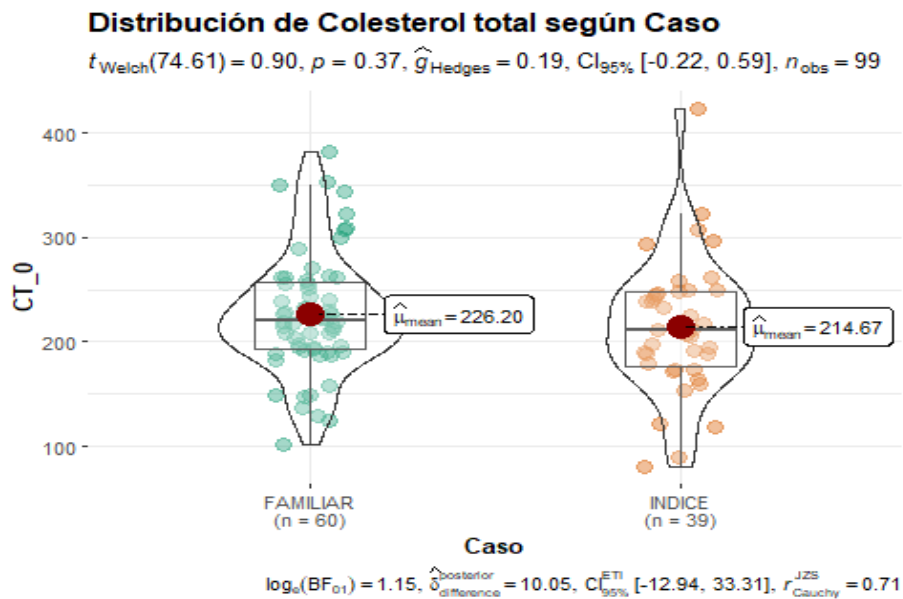


Gráfico 14. Distribución del CT separado por caso índice/caso familiar.

Distribución de HDL según Caso

$t_{\text{Welch}}(73.84) = 0.21, p = 0.83, \hat{g}_{\text{Hedges}} = 0.04, \text{CI}_{95\%} [-0.37, 0.45], n_{\text{obs}} = 96$

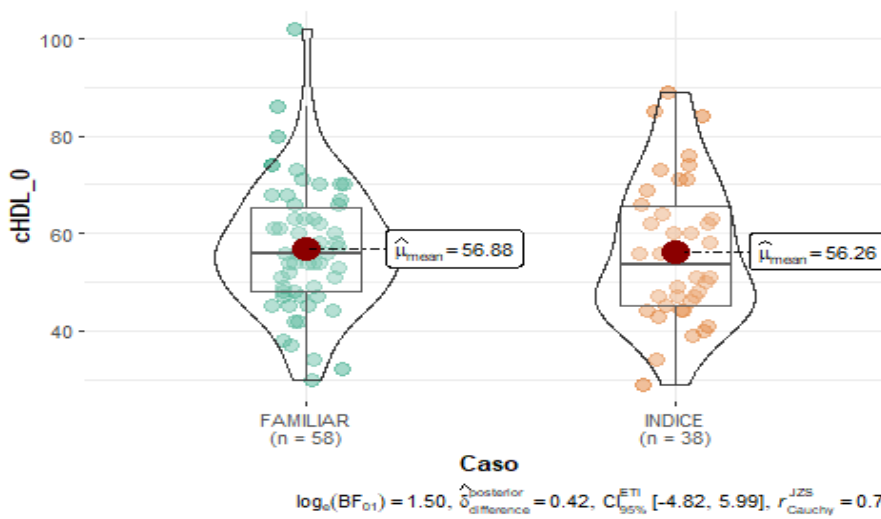


Gráfico 15. Distribución del HDL separado por Casos.

Distribución de Apo A según Caso

$t_{\text{Welch}}(64.22) = 0.47, p = 0.64, \hat{g}_{\text{Hedges}} = 0.10, \text{CI}_{95\%} [-0.32, 0.52], n_{\text{obs}} = 92$

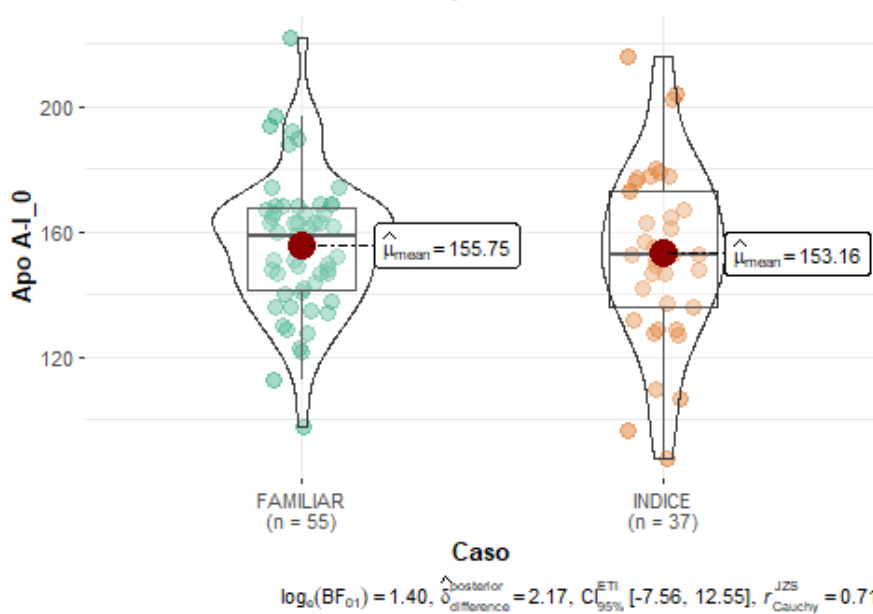


Gráfico 16. Distribución del Apo A por caso índice/caso familiar.

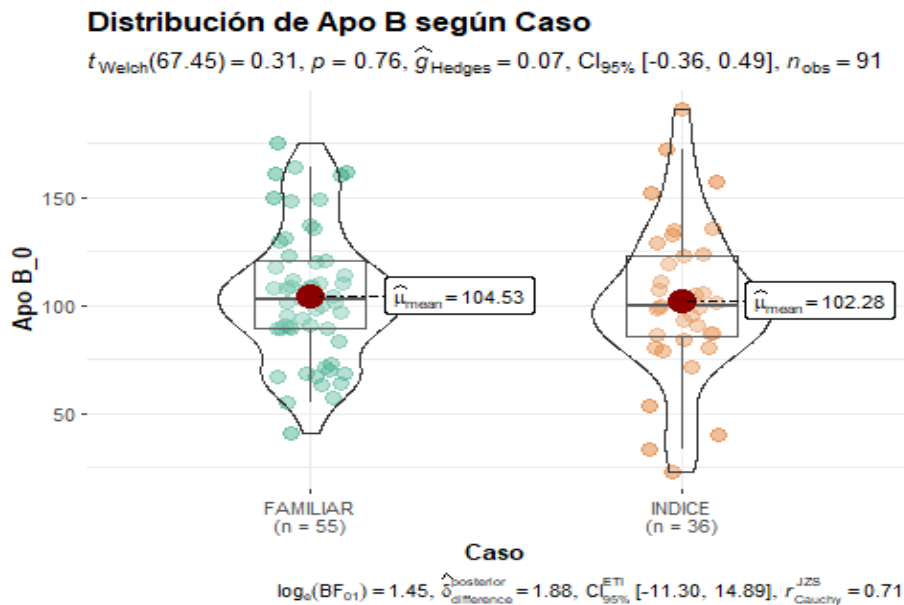


Gráfico 17. Distribución del Apo B por caso índice/caso familiar.

Para el resto de variables, se emplea el test no paramétrico U de Mann-Whitney y el resultado indica que no se puede rechazar la hipótesis de que en ambos grupos hay una igualdad en las medianas para las variables riesgo CV a los 5 años, riesgo CV a los 10 años, TG, LDL y Lp(a).

Tabla 14. p-valor del test no paramétrico U de Mann-Whitney

Variables	p-valor
Edad	0,001979
Riesgo CV 5 años	0,2256
Riesgo CV 10 años	0,2206
LDL	0,3196
TG	0,2317
Lp (a)	0,567

Tras este análisis, solo se aprecian diferencias significativas en edad. Si nos fijamos en la gráfica, podemos comprobar que en el grupo caso familiar, la mediana es menor.

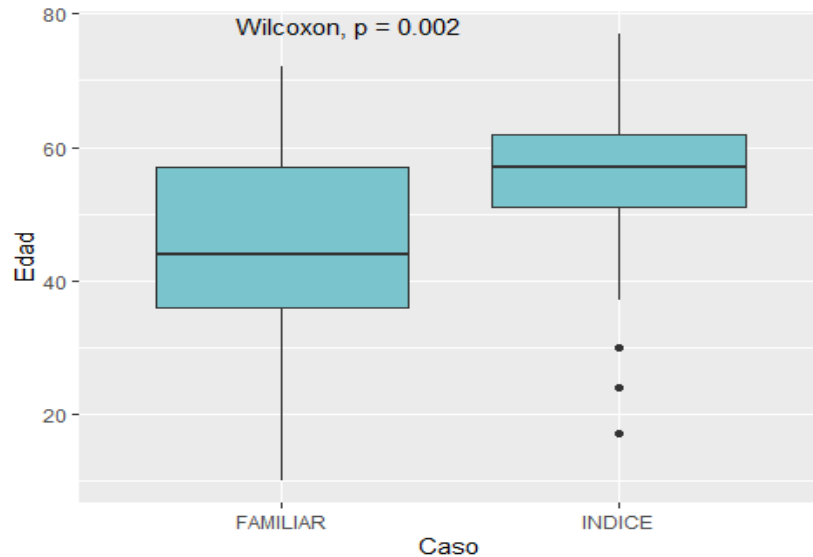


Gráfico 18. Diagrama de Cajas y bigotes de la edad diferenciado por caso índice/familiar.

Salida en R de la mediana según caso:

```
aggregate(Edad~Caso, data=BBDD, FUN=median)

##      Caso Edad
## 1 FAMILIAR   44
## 2  INDICE   57
```

Figura 13. Mediana de edad por caso en R.

Al repetir el test, en este caso, unilateral se contrasta:

H_0 : Mediana (C. familiares) > Mediana (C. Indices)

H_1 : Mediana (C.familiares) < Mediana (C. Indices)

El test no paramétrico U de Mann-Whitney unilateral revela que existen evidencias significativas para aceptar la hipótesis alternativa de que la edad en caso índice es mayor, que en caso familiar con un p-valor de 0.0009897.

```
wilcox.test(familiares$Edad, indices$Edad, paired = FALSE, alternative =
"less")

##
## Wilcoxon rank sum test with continuity correction
##
## data: familiares$Edad and indices$Edad
## W = 751.5, p-value = 0.0009897
## alternative hypothesis: true location shift is less than 0
```

Figura 14. Salida en R del Test de U de Mann-Whitney.

En cuanto a las variables cualitativas, el test de Fisher indica que no hay diferencias significativas para arco corneal, xantoma, FPG, ECV, IAM, ictus, angina, AIT, así como para el diagnóstico de hiperlipemia, de HF, de HTA, de DM, y en tratamiento hipolipemiante.

Tabla 15. *p*-valor del test de Fisher.

Variables	p-valor
Arco corneal	0.2089
Xantoma	0.2791
FPG	0.1559
ECV_Anterior	0.5303
IAM	1
Ictus	1
Angina	0.205
AIT	0.39
Diagn.Hiperlipemia	0.1541
Diagn.HF	0.4841
Diagn. HTA	0.5181
Diagn. DM	0.3754
Tto. Hipolipemiante	0.05829

Para la variable EVP, no se ha podido realizar el test porque la tabla de frecuencias era 2x1 y no existe EVP, ni en caso índice, ni en caso familiar.

##	EVP
## Caso	No
## FAMILIAR	61
## INDICE	39

Figura 15. Tabla de frecuencias de EVP por caso en R.

Para comparar la variable tabaco, se usa el test de chi-cuadrado. En este caso no puede usarse el test Fisher porque la tabla es de 3X2. Además, se concluye que también existe igualdad entre los grupos, con un p-valor de 0,2009.

```
##          Tabaco
## Caso      Nunca he fumado Sí Soy exfumador
## FAMILIAR          32 15          14
## INDICE            25 4           10

chisq.test(x = t15)

##
## Pearson's Chi-squared test
##
## data:  t15
## X-squared = 3.2101, df = 2, p-value = 0.2009
```

Figura 16. Tabla de frecuencias de la variable tabaco por caso y resultado del test de chi-cuadrado, en R.

(La salida de R correspondiente a todos los test realizados para comparar grupos caso índice/caso familiar está recogida en el 6_Pipeline).

Una vez categorizada la variable Lp(a), se ha comprobado que existe un 12,63% de pacientes con valores de Lp(a) entre 30-50 mg/dl y un 26,32% con valores superior a 50 mg/dl.

De los pacientes que presentan valores por encima de 50 mg/dl, el 60% son mujeres; el 52% son caso índice; el 60% nunca ha fumado; el 5 % no presentó arco corneal; ninguno presenta xantoma; el 92% no tuvo ECV; el 96% no sufrió angina; ningún caso tiene ictus; el 96% no ha padecido IAM, ni AIT. En relación al diagnóstico clínico, al 72% se le ha detectado HF; al 96% hiperlipemia; al 32% de HTA; de diabetes solo el 4%; y está en tratamiento con hipolipemiente el 88%.

Por otro lado, de los pacientes que presentan valores entre 30-50 mg/dl, el 58% son hombres; un 75% son caso familia; el 58.33% nunca ha fumado; el 75% no tiene arco corneal; el 91,67% no presenta xantoma; el 83,33% no ha sufrido ECV; el 91,67% no ha tenido angina; el 91.67% no padece IAM; y nadie ha padecido AIT, ni ictus. En cuanto al diagnóstico clínico, al 100% se le ha detectado hiperlipemia; el 75% no está diagnosticado de HTA; el 91,67% no padecen DM; el 75% ha sido evaluado de HF; y el 83,33% está en tratamiento con hipolipemiente.

Se registra un 38,94% de personas con valores de Lp(a) superior a 30 mg/dl y un 26,32% cuentan con valores superiores a 50 mg/dl.

De los que muestran valores por debajo de 30 mg/dl, el 53,44% son mujeres; un 63,79% son caso familiar; el 53,44% nunca ha fumado; el 62% no tiene arco corneal; el 96,55% no presenta xantoma; el 86,20% no tiene ECV; el 93,1% no ha padecido angina; el 96,56 % no ha sufrido ictus; el 91,14% no tuvo IAM; y el 98,28% no ha tenido AIT. En relación con el diagnóstico clínico, el 77,58% está evaluado de HF; el 96,55% de hiperlipemia; el 63,79% no está diagnosticado de HTA; el 94,83% no tiene DM; y el 79,31% está en tratamiento con hipolipemiente.

Las medias y desviaciones típicas de las variables cualitativas se muestran en la siguiente tabla:

Tabla 16. Medias y desviaciones típicas de variables cuantitativas por Lp(a) en intervalos

Variables	< 30 mg/dl	30-50 mg/dl	> 50 mg/dl
Edad	48,27 ± 14,63 años	45 ± 21,68 años	51,76 ± 14,67 años
IMC	26,87 ± 4,84 Kg/m2	38,37 ± 5,83 kg/m2	28,23 ± 4,71 Kg/m2
Riesgo CV 5 años	1,08 ± 1,35 %	1,75 ± 2,94 %	1,68 ± 1,98 %
Riesgo CV 10 años	2,28 ± 2,8 %	3,61 ± 5,96 %	3,52 ± 4,07 %
CT	218 ± 63,34 mg/dl	239 ± 59,17 mg/dl	219 ± 52,8 mg/dl
HDL	58 ± 13,88 mg/dl	53 ± 9,61 mg/dl	57 ± 15,08 mg/dl
LDL	138 ± 55,89 mg/dl	166 ± 46,84 mg/dl	138 ± 48,04 mg/dl
TG	116 ± 69,25 mg/dl	141 ± 57,9 mg/dl	125 ± 74,09 mg/dl
Apo A	155 ± 24,34 mg/dl	148 ± 16,89 mg/dl	159 ± 28,17 mg/dl
Apo B	99 ± 34,36 mg/dl	114 ± 34,04 mg/dl	107 ± 27,07 mg/dl

De los pacientes que no están diagnosticados de HF de forma no génética, hay un 30% con valores de Lp(a) superior a 50 mg/dl y un 13% con valores entre 30-50 mg/dl.

Se comienzan a analizar las variables cuantitativas para saber cuáles cumplen la normalidad. Para ello, se realizan los gráficos (histograma, digrama de cajas y bigotes y Q-Q normal) y se aplica el test de Shapiro-Wilk, obteniendo que en la variables donde se cumple esta distribución normal en las tres categorías de Lp(a) son edad, IMC, HDL, Apo A y Apo B. (Todos estos graficos para comprobar la normalidad de estas variables se encuentran en 7_Pipeline)

Tabla 17. *p*-valor del test de Shapiro-Wilk

Variables	Menos 30 mg/dl	30-50 mg/dl	Más 50 mg/dl
Edad	0,2222	0,4534	0,1358
IMC	0,3547	0,4748	0,8957
Riesgo CV 5 años	1,439e-09	3,881e-05	2,91e-05
Riesgo CV 10 años	1,942e-09	4,809e-05	3,963e-05
CT	0,04044	0,2064	0,4229
HDL	0,3241	0,6569	0,6437
LDL	0,1285	0,03388	0,2053
TG	6,05e-08	0,3846	0,003221
Apo A	0,2913	0,6656	0,7967
Apo B	0,2176	0,6723	0,2445

En cuanto a la homocedasticidad, se concluye que todas las variables la cumplen, excepto las de riesgo CV a los 5 años y riesgo CV a los 10 años.

Tabla 18. *p*-valor del test de Barttle

Variables	Lp (a) intervalo
Edad	0,1706
IMC	0,6648
Riesgo CV 5 años	0,00102
Riesgo CV 10 años	0,001482
CT	0,5931
HDL	0,2976
LDL	0,6051

TG	0,6581
Apo A	0,1866
Apo B	0,4135

Las variables que cumplen con la normalidad y homocedasticidad son: edad, IMC, HDL, Apo A y Apo B. Se aplica la ANOVA a estas variables, tal y como se muestra a continuación:

```
anova1 <- aov(BBDD2$Edad~BBDD2$Lpa_int)
summary(anova1)

##              Df Sum Sq Mean Sq F value Pr(>F)
## BBDD2$Lpa_int  1   116   116.3   0.466  0.496
## Residuals     93 23199   249.4
## 5 observations deleted due to missingness
```

Figura 17. Salida en R de la ANOVA de la Lp(a) categorizada y edad.

```
anova2 <- aov(BBDD2$IMC~BBDD2$Lpa_int)
summary(anova2)

##              Df Sum Sq Mean Sq F value Pr(>F)
## BBDD2$Lpa_int  1   36.3   36.34   1.501  0.224
## Residuals     88 2129.8   24.20
## 10 observations deleted due to missingness
```

Figura 18. Salida en R de la ANOVA de la Lp(a) categorizada e IMC.

```
anova3 <- aov(BBDD2$cHDL_0~BBDD2$Lpa_int)
summary(anova3)

##              Df Sum Sq Mean Sq F value Pr(>F)
## BBDD2$Lpa_int  1    12   12.44   0.065  0.799
## Residuals     90 17174  190.83
## 8 observations deleted due to missingness
```

Figura 19. Salida en R de la ANOVA de la Lp(a) categorizada y HDL.

```
anova4 <- aov(BBDD2$`Apo A-I_0`~BBDD2$Lpa_int)
summary(anova4)

##              Df Sum Sq Mean Sq F value Pr(>F)
## BBDD2$Lpa_int  1   126   126.4   0.207  0.65
## Residuals     89 54413   611.4
## 9 observations deleted due to missingness
```

Figura 20. Salida en R de la ANOVA de la Lp(a) categorizada y Apo A.

```

anova5 <- aov(BBDD2$`Apo B_0` ~BBDD2$Lpa_int)
summary(anova5)

##              Df Sum Sq Mean Sq F value Pr(>F)
## BBDD2$Lpa_int  1   1500    1500   1.418  0.237
## Residuals     88  93081    1058
## 10 observations deleted due to missingness

```

Figura 21. Salida en R de la ANOVA de la Lp(a) categorizada y Apo B.

Puesto que el p-valor es superior a 0,05 en todas las variables analizadas, no hay evidencias suficientes para considerar que haya, al menos, dos medias que sean distintas entre las tres categorías de la Lp(a). Se realiza también la representación gráfica de los residuos, en los que no se aprecia falta de homocedasticidad, y la Q-Q normal, en la que se distribuyen muy cercanos a la línea de la normal. (Todos los gráficos de los residuos se encuentran en el en 7_Pipeline).

Por otro lado, a las variables que no cumplen normalidad, pero sí homocedasticidad, CT, LDL y TG, se les aplica el test de Kruskal-Wallis. Para las variables, riesgo CV a los 5 años y riesgo CV a los 10 años, que no cumplen ni homocedasticidad, ni normalidad, se ha decidido usar el test de Kruskal-Wallis porque se trata de muestras con tamaños muy distintos.

Tabla 19. p-valor del test de Kruskal-Wallis

Variables	Lp (a) intervalo
Riesgo CV 5 años	0,4662
Riesgo CV 10 años	0,4694
CT	0,5546
LDL	0,2729
TG	0,2882

Tal y como se recoge en la tabla, no hay evidencias para pensar que hay diferencias entre los grupos.

Se continúa el análisis de las variables cualitativas y, en este caso, se emplea el test de la chi-cuadrado para las variables sexo y FPG, ya que son las únicas que cumplen las condiciones de este test. El resultado indica que en ambos casos no hay significación, tal y como se muestra en la siguiente tabla:

Tabla 20. *p-valor de la chi-cuadrado*

Variables	p-valor
Sexo	0,5771
FPG	0,806

Para el resto de variables, se utiliza el resultado del test de Fisher, que revela que no hay evidencias para rechazar la hipótesis nula, por tanto, no hay diferencias significativas entre los distintos intervalos de la Lp(a).

Tabla 21. *p-valor del test Fisher*

Variables	p-valor
Caso	0,2574
Arco corneal	0,5323
Xantoma	0,4785
ECV_Anterior	0,6661
IAM	0,8618
Ictus	1
Angina	1
AIT	1
Diagn.Hiperlipemia	1
Diagn.HF	0,8329
Diagn. HTA	0,8188
Diagn. DM	0,8169
Tto. Hipolipemiente	0,7413

La variable EVP no se ha podido someter a ningún test porque no tiene valores en la categoría “sí”. (La salida de R correspondiente a esta análisis de las variables cualitativas está recogida en el 7_Pipeline)

5. Conclusiones y trabajos futuros

Tras realizar el análisis estadístico de la base de datos y cotejar los resultados obtenidos, se llega a las siguientes conclusiones:

- Del el análisis descriptivo cabe destacar que, a pesar de que la media de edad es de $47,92 \pm 16,08$ años, hay un 12% de personas que han sufrido un evento cardiovascular y tienen una media de riesgo cardiovascular a los 5 años de $1,34 \pm 1,8\%$ y de riesgo CV a los 10 años de $2,81 \pm 3,7\%$. Cabe destacar que, aunque el 96% de los pacientes cuentan con diagnóstico de hiperlipemia, el 22% no están considerados que tienen HF. Esto revela que o bien no hay un seguimiento adecuado de los pacientes que sufren hiperlipemia, o bien que la *Guía de Lípidos Holandesa* no es suficiente para el diagnóstico de HF. Sin embargo, a los pacientes menores diagnosticados de hiperlipemia también lo están de HF.
- Respecto a la presencia de Lp(a) en menores de edad, los resultados establecen un rango de valores entre 7,3 y 34,6 mg/dl. Esto puede ser un indicativo de que sea menos relevante obtener este valor en menores. ¿El motivo? Como hasta los 2 años de edad, el gen LPA no se expresa por completo y, generalmente, los niveles adultos de Lp(a) se alcanzan alrededor de los 5 años, pero además estos niveles pueden seguir aumentando hasta la edad adulta, según revelan algunos estudios¹⁰. No obstante, aunque la obtención de la Lp(a) en menores no sea aparentemente relevante, esto no significa que no sea importante obtenerlo, ya que existen estudios que asocian el riesgo de accidente cerebrovascular isquémico arterial en menores que muestran un Lp(a) alto¹⁰.

- El estudio comparativo entre mujeres y hombres refleja que existen evidencias para reconocer diferencias para la media de HDL y Apo A, pudiendo aceptarse la hipótesis de que las medias en mujeres para estas dos variables es superior, siendo para HDL ($57 \pm 13,76$ mg/dl vs. $50 \pm 11,33$ mg/dl; $p\text{-valor}=1$) y para Apo A ($155 \pm 24,72$ mg/dl vs. $145 \pm 23,31$ mg/dl; $p\text{-valor}=0,9999$). Otra de las diferencias que se demuestran en estos resultados es que las mujeres presentan una mediana menor para el riesgo CV a los 5 años ($0,49\%$ vs. $1,23\%$; $p\text{-valor}=0,0001002$); riesgo CV a los 10 años ($1,04\%$ vs. $2,6\%$; $p\text{-valor}=9,372e-05$); y los TG (93 mg/dl vs. 117 mg/dl; $p\text{-valor} = 0,00331$). En cuanto al padecimiento de enfermedades cardiovasculares, también se aprecian diferencias significativas en los porcentajes de IAM, siendo menores en mujeres ($1,9\%$ vs. $12,8\%$; $p\text{-valor}=0,04911$). El hecho de que las mujeres presenten valores más elevados de HDL puede indicar que se encuentre más protegidas frente al IAM, dado que es la lipoproteína que se encarga de transportar el colesterol al hígado para su eliminación.
- En la base de datos analizada, se comprueba que en los casos índice, a pesar de que todos cuentan con diagnóstico de hiperlipemia, hay casi un 8% que no recibe tratamiento hipolipemiente. De los casos familiar, un 93% están diagnosticados de hiperlipemia y, de estos, casi el 20% no están siendo tratados con hipolipemiente. Cuando se comparan las variables cuantitativas y cualitativas de ambos grupos, solo se aprecian diferencias significativas en la mediana de la edad, siendo menor en los casos familiar (caso índice 57 años vs caso familiar 44 años; $p\text{-valor}=0,002$). Estos resultados subrayan la importancia que tienen los cribados en cascada familiar, ya que permiten realizar un diagnóstico más precoz de HF y, por tanto, comenzar a tomar medidas preventivas a edades más tempranas y, de este modo, disminuir el riesgo de contraer futuras enfermedades CV.
- Respecto al análisis de la Lp(a), se ha detectado que un 26% tenía valores superiores a 50 mg/dl y un 12,6% presentaban valores entre 30-

50 mg/dl, “zona gris”, que es conveniente tenerla en cuenta en presencia de otros factores. En este caso, al tratarse de pacientes con HF ya presentan un factor de riesgo. Por tanto, se aprecia la importancia que tiene aprovechar los cribados de cascada familiar de HF para obtener los valores de Lp(a). Puesto que en esta base de datos se ha detectado un 26% de personas con valores superiores a 50 mg/dl, es decir, pacientes con doble riesgo CV, la HF y hiperlipoproteinemia(a). A esto hay que añadir que se trata de pacientes con edades media de 48 ± 16 años.

- En referencia al análisis realizado con la variable Lp(a) categorizada en intervalos (<30 mg/dl, 30-50 mg/dl y >50 mg/dl) no se ha podido evidenciar diferencias significativas en ninguna de las variables estudiadas entre los distintos intervalos. Aparentemente, con estas variables no es posible deducir los niveles de Lp(a), es decir, si el valor es más alto o más bajo. Esto respaldaría la idea de que es importante aprovechar los cribados en cascada familiar para obtener valores de Lp(a). Tal y como se ha indicado en el apartado anterior, gracias a la obtención de la Lp(a) en el cribado de cascada familiar ha sido posible detectar un 26% de pacientes con doble riesgo CV.

El propósito de este trabajo estaba enfocado en estudiar la importancia que tiene obtener la Lp(a) en pacientes con HF. Los resultados obtenidos en la investigación no revelan ningún dato imprevisto y que difiera del planteamiento inicial. De hecho, los resultados, confirman la relevancia que tiene la detección de la hiperlipoproteinemia(a) en esta población.

En este TFM se ha cumplido con el plan de objetivos planteados. No obstante, hubiera sido interesante realizar un seguimiento a los pacientes de esta base de datos, a los 5 y 10 años (desde que se obtuvieron los datos), para comprobar si el diagnóstico genético y la obtención de la Lp(a) permite reducir el riesgo CV.

Respecto a la planificación del trabajo, a grandes rasgos, no se realizaron cambios de envergadura, aunque sí ligeras modificaciones en la primera fase del trabajo, a fin de mejorar el último objetivo de la investigación. Se ha añadido un objetivo específico, la inclusión de una comparativa entre hombres y mujeres, en el análisis estadístico que forma parte del primer objetivo. El motivo de incluir este estudio responde al interés por hacer una investigación con perspectiva de género y con la que se ha podido comprobar que, en función del sexo, hay algunas variables que marcan diferencias entre mujeres y hombres, como son el HDL, la Apo A y eventos de IAM. La realización de esta tarea no ha modificado el cronograma planteado, por tanto, el grado de cumplimiento se ha ajustado al plan establecido, tanto en resultados como en objetivos.

La metodología de trabajo planteada, el análisis estadístico de una base de datos con pacientes con HF, ha sido adecuada y suficiente para responder a los objetivos de esta investigación, teniendo en cuenta el periodo de tiempo contemplado en el plan de estudios para realizar el TFM.

Lo que no está contemplado en esta investigación son cuestiones étnicas, ni socioeconómicas, a pesar de que se consideran datos relevantes y que hubiesen enriquecido la investigación. Por tanto, estos factores se contemplarían en futuras líneas de investigación que ampliaran este TFM.

Actualmente, aunque se detecten pacientes con valores elevados de Lp(a), hay condicionantes que impiden llevar a cabo un tratamiento específico para reducirlo. Por una parte, tiene un componente genético del 90%, por lo que la adquisición, por ejemplo, de hábitos saludables (como seguir una dieta adecuada, hacer ejercicio...) no influirían en la disminución de este valor. Por otro lado, no se pueden tomar medidas farmacológicas porque no existen fármacos comercializados que ayuden a reducir la hiperproteïnemia(a).

Sin embargo, la obtención del valor de Lp(a) en pacientes con HF tendría bastante relevancia. Teniendo en cuenta que ya se están desarrollando ensayos clínicos, en fase 2 y 3, con medicamentos, cuya indicación es la de disminuir esta lipoproteína. Por tanto, se considera que es necesario e

importante tener localizados a este tipo de pacientes con riesgo CV elevado. Además, el cribado en cascada familiar para la HF puede ser una opción interesante para detectarlos.

Por tanto, para las líneas de investigación futuras, quedará comprobar si finalmente estos nuevos fármacos en estudio consiguen disminuir los niveles de Lp(a) y, posteriormente, se tendrá que comprobar si esa reducción realmente mitiga el riesgo CV.

6. Glosario

AIT: Accidente isquémico transitorio.

Apo A: apolipoproteína (a).

Apo B: apolipoproteína B.

CT: colesterol total.

CV: cardiovascular.

DM: diabetes.

ECV: enfermedad cardiovascular.

EVP: enfermedad vascular periférica.

FPG: familiar de primer grado con evento cardiovascular precoz.

HF: hipercolesterolemia familiar.

HDL: lipoproteína de alta densidad.

HTA: hipertensión.

IAM: infarto agudo de miocardio.

IMC: índice de masa corporal.

LDL: lipoproteína de baja densidad.

Lp(a): lipoproteína(a)

OMS: Organización Mundial de la Salud.

TG: triglicéridos.

7. Bibliografía

1. Defesche, J. C., Gidding, S. S., Harada-Shiba, M., Hegele, R. A., Santos, R. D., & Wierzbicki, A. S. (2017). Familial hypercholesterolaemia. *Nature Reviews. Disease Primers*, 3(1), 17093. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.93>
2. Vallejo-Vaz, A. J., & Ray, K. K. (2018). Epidemiology of familial hypercholesterolaemia: Community and clinical. *Atherosclerosis*, 277, 289–297. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.855>
3. Vallejo-Vaz, A. J., De Marco, M., Stevens, C. A. T., Akram, A., Freiburger, T., Hovingh, G. K., Kastelein, J. J. P., Mata, P., Raal, F. J., Santos, R. D., Soran, H., Watts, G. F., Abifadel, M., Aguilar-Salinas, C. A., Al-khnifsawi, M., AlKindi, F. A., Alnouri, F., Alonso, R., Al-Rasadi, K., Ray, K. K. (2018). Overview of the current status of familial hypercholesterolaemia care in over 60 countries - The EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC). *Atherosclerosis*, 277, 234–255. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.08.051>
4. Nordestgaard, B. G., Chapman, M. J., Humphries, S. E., Ginsberg, H. N., Masana, L., Descamps, O. S., Wiklund, O., Hegele, R. A., Raal, F. J., Defesche, J. C., Wiegman, A., Santos, R. D., Watts, G. F., Parhofer, K. G., Hovingh, G. K., Kovanen, P. T., Boileau, C., Avena, M., Borén, J., ... European Atherosclerosis Society Consensus Panel. (2013). Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *European Heart Journal*, 34(45), 3478–90a. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz273>
5. Cegla, J., France, M., Marcovina, S. M., & Neely, R. D. G. (2021). Lp(a): When and how to measure it. *Annals of Clinical Biochemistry*, 58(1), 16–21. <https://doi.org/10.1177/0004563220968473>

6. Nurmohamed, N. S., Kraaijenhof, J. M., & Stroes, E. S. G. (2022). Lp(a): A new pathway to target? *Current Atherosclerosis Reports*, 24(11), 831–838. <https://doi.org/10.1007/s11883-022-01060-4>
7. Alonso, R., Argüeso, R., Álvarez-Baños, P., Muñoz-Grijalvo, O., Diaz-Diaz, J. L., & Mata, P. (2022). Familial hypercholesterolemia and lipoprotein(a): Two partners in crime? *Current Atherosclerosis Reports*, 24(6), 427–434. <https://doi.org/10.1007/s11883-022-01019-5>
8. Ellis, K. L., Pérez de Isla, L., Alonso, R., Fuentes, F., Watts, G. F., & Mata, P. (2019). Value of measuring lipoprotein(a) during cascade testing for familial hypercholesterolemia. *Journal of the American College of Cardiology*, 73(9), 1029–1039. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.12.037>
9. Matías-Pérez, D., Pérez-Campos, E., & García-Montalvo, I. A. (2015). Una visión genética de la hipercolesterolemia familiar. *Nutricion Hospitalaria: Organo Oficial de La Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral*, 32(6), 2421–2426. <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=309243321010>
10. Kronenberg, F., Mora, S., Stroes, E. S. G., Ference, B. A., Arsenault, B. J., Berglund, L., Dweck, M. R., Koschinsky, M., Lambert, G., Mach, F., McNeal, C. J., Moriarty, P. M., Natarajan, P., Nordestgaard, B. G., Parhofer, K. G., Virani, S. S., von Eckardstein, A., Watts, G. F., Stock, J. K., ... Catapano, A. L. (2022). Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. *European Heart Journal*, 43(39), 3925–3946. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac361>
11. Kronenberg, F. (2022). Lipoprotein(a) measurement issues: Are we making a mountain out of a molehill? *Atherosclerosis*, 349, 123–135. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2022.04.008>
12. Guijarro, C., & Cosín-Sales, J. (2021). LDL cholesterol and atherosclerosis: The evidence. *Clinica e Investigacion En Arteriosclerosis: Publicacion Oficial de La Sociedad Espanola de*

13. Matías-Pérez, D., Pérez-Campos, E., & García-Montalvo, I. A. (2015a). A genetic view of Familial Hypercholesterolemia. *Nutricion hospitalaria: organo oficial de la Sociedad Espanola de Nutricion Parenteral y Enteral*, 32(6), 2421–2426. <https://doi.org/10.3305/nh.2015.32.6.9885>
14. Watts, G. F., Gidding, S. S., Mata, P., Pang, J., Sullivan, D. R., Yamashita, S., Raal, F. J., Santos, R. D., & Ray, K. K. (2020). Familial hypercholesterolaemia: evolving knowledge for designing adaptive models of care. *Nature Reviews. Cardiology*, 17(6), 360–377. <https://doi.org/10.1038/s41569-019-0325-8>
15. *Guía de Lípidos Holandesa*, criterios de diagnósticos de HF, imagen extraída de: “Gutiérrez-Cortizo, E. N., Romero-Jiménez, M. J., Mansilla Rodríguez, M. E., Díaz Santos, M. A., Caballero Granado, F. J., Sánchez Ruiz-Granados, E., Sánchez Ramos, J. L., & Mata, P. (2021). Detección de hipercolesterolemia familiar a través de datos analíticos centralizados. Programa DETECTA HF HUELVA. *Endocrinología, Diabetes y Nutricion*, 68(7), 450–457. <https://www.elsevier.es/es-revista-endocrinologia-diabetes-nutricion-13-articulo-deteccion-hipercolesterolemia-familiar-traves-datos-S2530016421000410>
16. Corral, P., & Ruiz, A. J. (2017). PCSK-9 inhibitors, effects on LDL-C and future implications: What you should know. *Hipertension y riesgo vascular*, 34(4), 176–183. <https://doi.org/10.1016/j.hipert.2017.06.001>
17. Cegla, J., Neely, R. D. G., France, M., Ferns, G., Byrne, C. D., Halcox, J., Datta, D., Capps, N., Shoulders, C., Qureshi, N., Rees, A., Main, L., Cramb, R., Viljoen, A., Payne, J., & Soran, H. (2019). HEART UK consensus statement on Lipoprotein(a): A call to action. *Atherosclerosis*, 291, 62–70. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.10.011>
18. Imagen de la “Representación esquemática de la estructura de una moléculas de lipoproteína (a)”, extraída de la página web del Laboratorio Cibic (<https://www.cibic.com.ar/noticias/lipoproteina-a-y-su-utilizacion->

como-marcador-de-riesgo-de-enfermedad-aterosclerotica-cardiovascular/)

19. Assessing the Impact of Lipoprotein (a) Lowering With Pelacarsen (TQJ230) on Major Cardiovascular Events in Patients With CVD - Full Text View - Clinicaltrials.gov. (n.d.). Clinicaltrials.gov. Retrieved January 4, 2023, from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04023552?cond=Pelacarsen&draw=2&rank=1>
20. Olpasiran Trials of Cardiovascular Events and Lipoprotein(a) Reduction (OCEAN(a)) - Outcomes Trial. (n.d.). Clinicaltrials.gov. Retrieved January 4, 2023, from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05581303?term=Olpasiran&phase=2&draw=2&rank=1>
21. Nissen, S. E., Wolski, K., Balog, C., Swerdlow, D. I., Scrimgeour, A. C., Rambaran, C., Wilson, R. J., Boyce, M., Ray, K. K., Cho, L., Watts, G. F., Koren, M., Turner, T., Stroes, E. S., Melgaard, C., & Campion, G. V. (2022). Single ascending dose study of a short interfering RNA targeting lipoprotein(a) production in individuals with elevated plasma lipoprotein(a) levels. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 327(17), 1679–1687. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.5050>
22. Calculadora del riesgo cardiovascular a los 5 y 10 años, disponible en la web de la Fundación de Hipercolesterolemia Familiar de España: <https://www.colesterolfamiliar.org/calculadora-de-riesgo-cardiovascular-de-la-hf/diagnostico-del-riesgo-de-eventos-cardiovasculares/>

8. Anexos

Los resultados del análisis estadístico, obtenidos en R, se adjuntan en una carpeta llamada “*Anexos_Pipeline*”. Esta carpeta tiene 7 archivos con los siguientes nombres y contenidos:

1_Pipeline: Análisis para objetivo 1

Lectura de datos

Variables cualitativas: tablas de frecuencias.

Variables cuantitativas: mínimo, máximo, primer y tercer cuartil, media, mediana y desviación típica.

Análisis descriptivo de menores: variables cualitativas (tablas de frecuencias) y cuantitativas (mínimo, máximo, primer y tercer cuartil, media, mediana y desviación típica).

2_Pipeline: Análisis para objetivo 1

Análisis descriptivo de mujeres:

Variables cuantitativas: mínimo, máximo, primer y tercer cuartil, media, mediana y desviación típica.

Variables cualitativas: tablas de frecuencias.

Análisis descriptivo de hombres:

Variables cuantitativas: mínimo, máximo, primer y tercer cuartil, media, mediana y desviación típica.

Variables cualitativas: tablas de frecuencias

3_Pipeline: Análisis para objetivo 1

Análisis de normalidad separado por sexo:

Gráficas: Histograma, diagrama de cajas y bigotes y Q-Q normal.

Test de Shapiro-Wilk.

Análisis de homocedasticidad (igualdad de varianzas):

Test de Bartlett

Análisis para la igualdad de medias entre mujeres y hombres:

Test de t de Student para las variables: IMC, colesterol total, HDL, LDL, Apo A y Apo B.

Gráficas de la comparación de la edad, CT, LDL, Apo A y Apo B por sexo.

Análisis de t de Student Unilateral para HDL y Apo A.

Medias y desviaciones típicas de IMC, colesterol total, HDL, LDL, Apo A y Apo B por sexo.

4_Pipeline: Análisis para objetivo 1

Análisis de igualdad de medianas separado por sexo:

Test de U de Mann-Whitney: edad, riesgo CV a los 5 y 10 años, TG y Lp(a).

Test de U de Mann-Whitney unilateral: riesgo CV a los 5 años, 10 años y TG.

Diagrama de caja y bigotes de: riesgo CV a los 5 años, a los 10 años y TG por sexo.

Test de Fisher para las variables cualitativas.

Test de Chi-cuadrado para la variable tabaco por sexo.

Gráfico de IAM por sexo.

5_Pipeline: Análisis para objetivo 2

Análisis descriptivo de caso índice:

Variables cualitativas: tablas de frecuencias.

Variables cuantitativas: mínimo, máximo, primer y tercer cuartil, media, mediana y desviación típica.

Análisis descriptivo de caso familiar:

Variables cualitativas: tablas de frecuencias.

Variables cuantitativas: mínimo, máximo, primer y tercer cuartil, media, mediana y desviación típica.

6_Pipeline: Análisis para objetivo 2

Análisis de normalidad separado por caso:

Gráficas: Histograma, diagrama de cajas y bigotes y Q-Q normal.

Test de Shapiro-Wilk.

Análisis de homocedasticidad (igualdad de varianzas):

Test de Bartlett

Análisis para la igualdad de medias entre caso índice y familiar:

Test t de Student para las variables: IMC, CT, HDL, Apo A y Apo B

Medias y desviaciones típicas de IMC, CT, HDL, Apo A y Apo B por caso.

Gráficas de distribución de IMC, CT, HDL, Apo A y Apo B por caso.

Análisis de igualdad de medianas entre caso índice y familiar:

Test de U de Mann-Whitney para variables edad, riesgo CV a los 5 y 10 años, LDL, TG y Lp(a).

Diagrama de cajas y bigotes: edad, riesgo CV a los 5 y 10 años, LDL, TG y Lp(a) por caso.

Test de U de Mann-Whitney unilateral para la edad.

Test de Fisher para variables cualitativas.

Test de chi-cuadrado para variable tabaco por caso.

7_Pipeline: Análisis para objetivo 3

Lectura de datos con Lp(a) categorizada.

Análisis descriptivo:

Variables cuantitativas: mediana y desviación típica por Lp(a) categorizada.

Variables cualitativas: tablas de frecuencias.

Análisis de normalidad separado por categorías de Lp(a):

Gráficas: Histograma, diagrama de cajas y bigotes y Q-Q normal.

Test de Shapiro-Wilk.

Análisis de igualdad de varianzas:

Test de Bartlett

Test de ANOVA para la edad, IMC, HDL, Apo A y Apo B y gráficos de residuos.

Test de Kruskal-Wallis para las variables: riesgo CV a los 5 años, 10 años, CT, LDL, TG.

La corrección de Welch (Welch test): riesgo CV a los 5 años, 10 años, CT, LDL, TG.

Medias y desviaciones típicas de riesgo CV a los 5 años, 10 años, CT, LDL y TG separada por intervalos de Lp(a).

Test de Fisher y chi-cuadrado para variables cualitativas.