

## Artículo original

## Factores asociados a la presencia de xantomas tendinosos en la hipercolesterolemia familiar

Pablo Corredoira<sup>a,b,c,\*</sup>, Victoria Marco-Benedi<sup>a,c,d,e</sup>, Ana Cenarro<sup>a,c,d,e</sup>, Sonia Peribáñez<sup>b</sup>, Salvador Olmos<sup>f</sup> y Fernando Civeira<sup>a,c,d,e</sup><sup>a</sup> Unidad de Lípidos, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España<sup>b</sup> Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España<sup>c</sup> Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón (IIS Aragón), Zaragoza, España<sup>d</sup> Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Madrid, España<sup>e</sup> Departamento de Medicina, Psiquiatría y Dermatología, Universidad de Zaragoza, Zaragoza, España<sup>f</sup> Instituto Universitario de Investigación en Ingeniería de Aragón (I3A), Universidad de Zaragoza, Zaragoza, España

## Historia del artículo:

Recibido el 20 de septiembre de 2023

Aceptado el 14 de diciembre de 2023

On-line el 22 de febrero de 2024

## Palabras clave:

Lipoproteína(a)

Xantomas tendinosos

Hipercolesterolemia familiar

Grosor máximo del tendón de Aquiles

HF heterocigota

Enfermedad cardiovascular aterosclerótica

Enfermedad coronaria

LDL-Colesterol

## RESUMEN

**Introducción y objetivos:** Los xantomas tendinosos (XT) son acumulaciones lipídicas muy específicas de la hipercolesterolemia familiar (HF), pero con una alta variabilidad en su presentación, en su mayoría debido a causas desconocidas. La lipoproteína(a) es un factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular aterosclerótica en la población general, pero también en la HF. Dado que la concentración de lipoproteína(a) es variable en la HF, y los XT podrían resultar de un proceso proaterogénico y proinflamatorio, este estudio buscó analizar el tamaño de los XT en los tendones de Aquiles de pacientes con HF y las variables asociadas, incluyendo la concentración de lipoproteína(a).

**Métodos:** Realizamos un estudio transversal en 377 pacientes con diagnóstico molecular de HF heterocigota. Se recopiló el grosor máximo del tendón de Aquiles (GMTA) mediante ecografía usando equipos y procedimientos estandarizados, además de variables demográficas y lipídicas. Utilizamos una regresión lineal multivariante log-gaussiana para predecir el tamaño de los XT, incluyendo factores de riesgo cardiovascular clásicos y lipoproteína(a).

**Resultados:** El promedio de colesterol de lipoproteínas de baja densidad fue de 277 mg/dL sin tratamiento hipolipemiante, y la mediana de GMTA de 5,50 mm. Encontramos que edad, sexo, colesterol de lipoproteínas de baja densidad y lipoproteína(a) estaban asociados de manera independiente al GMTA. Sin embargo, estas cuatro variables explicaron solo parte de la variabilidad ( $R^2 = 0,205$ ).

**Conclusiones:** Los XT, una característica distintiva de la HF, son altamente heterogéneos en su manifestación. La variabilidad interindividual puede explicarse parcialmente por edad, sexo, colesterol de lipoproteínas de baja densidad y lipoproteína(a), aunque representando únicamente 20% de esta heterogeneidad.

© 2024 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Factors associated with the presence of tendon xanthomas in familial hypercholesterolemia

## ABSTRACT

**Introduction and objectives:** Tendon xanthomas (TX) are lipid deposits highly specific to familial hypercholesterolemia (FH). However, there is significant variability in their presentation among FH patients, primarily due to largely unknown causes. Lipoprotein(a) is a well-established independent risk factor for atherosclerotic cardiovascular disease in the general population as well as in FH. Given the wide variability of lipoprotein(a) among FH individuals and the likelihood that TX may result from a proatherogenic and proinflammatory condition, the objective of this study was to analyze the size of TX in the Achilles tendons of FH participants and the variables associated with their presence, including lipoprotein(a) concentration.

**Methods:** A cross-sectional study was conducted on 377 participants with a molecular diagnosis of heterozygous FH. Achilles tendon maximum thickness (ATMT) was measured using ultrasonography with standardized equipment and procedures. Demographic variables and lipid profiles were collected. A multivariate linear regression model using a log-Gaussian approach was used to predict TX size. Classical cardiovascular risk factors and lipoprotein(a) were included as explanatory variables.

## Keywords:

Lipoprotein(a)

Tendon xanthomas

Familial hypercholesterolemia

Achilles tendon maximum thickness

Heterozygous FH

Atherosclerotic cardiovascular disease

Coronary heart disease

LDL cholesterol

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [corredoiramd@icloud.com](mailto:corredoiramd@icloud.com) (P. Corredoira).

**Results:** The mean low-density lipoprotein cholesterol level was 277 mg/dL without lipid-lowering treatment, and the median ATMT was 5.50 mm. We demonstrated that age, sex, low-density lipoprotein cholesterol, and lipoprotein(a) were independently associated with ATMT. However, these 4 variables did not account for most the interindividual variability observed ( $R^2 = 0.205$ ).

**Conclusions:** TX, a characteristic hallmark of FH, exhibit heterogeneity in their presentation. Interindividual variability can partially be explained by age, male sex, low-density lipoprotein cholesterol, and lipoprotein(a) but these factors account for only 20% of this heterogeneity.

© 2024 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Abreviaturas

GMTA: grosor máximo del tendón de Aquiles  
 HF: hipercolesterolemia familiar  
 HFHe: hipercolesterolemia familiar heterocigótica  
 LDL: lipoproteínas de baja densidad  
 Lp(a): lipoproteína (a)  
 XT: xantomas tendinosos

## INTRODUCCIÓN

La hipercolesterolemia familiar (HF) es un trastorno genético con un patrón de transmisión hereditaria autosómico dominante que afecta al metabolismo de las lipoproteínas y se caracteriza por unas concentraciones muy altas de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL), un aumento del riesgo de enfermedad coronaria (EC) prematura y depósitos de colesterol superficiales en tejidos extravasculares, como los xantomas tendinosos (XT)<sup>1</sup>.

Los XT son muy específicos de la HF en los pacientes con el cLDL elevado, por lo que constituyen un criterio diagnóstico importante en las guías actuales<sup>2,3</sup>. Los XT detectados por clínica se dan habitualmente en un tercio de los pacientes con HF heterocigótica (HFHe) a partir de la segunda década de la vida, y aumentan con la edad<sup>4</sup>. El tendón de Aquiles es la localización más frecuente de aparición de los XT, y la ecografía del tendón de Aquiles aumenta la detección de XT a hasta un 75% de los pacientes con HFHe en la edad adulta<sup>5</sup>. En la ecografía, los XT aparecen en forma de uno o varios nódulos focales o como un engrosamiento anteroposterior de los tendones. Sin embargo, es probable que haya un sesgo en la estimación de la prevalencia de los XT en la HFHe, debido a su gran importancia para el diagnóstico clínico de la HF.

Las placas ateroscleróticas y los xantomas tienen muchas características en común. Ambos están formados por colágeno y células espumosas. Estas últimas proceden de macrófagos como resultado de un aumento de la captación de partículas de LDL oxidadas. La composición lipídica de los XT consiste en un 55% de colesterol libre, un 28% de ésteres de colesterol y un 13% de fosfolípidos, lo cual se asemeja mucho a la composición de las estrías grasas y de las lesiones ateromatosis avanzadas de las arterias<sup>6,7</sup>. Estas semejanzas sugieren la existencia de mecanismos patogénicos relacionados en los XT y la enfermedad coronaria aterosclerótica. De hecho, es posible que los XT se asocien con un riesgo más de 3 veces superior de EC prematura en los pacientes con HFHe<sup>4,8–10</sup>. Sin embargo, esta asociación se atenúa o desaparece cuando se aplica un ajuste por los factores de riesgo cardiovascular como el cLDL<sup>11,12</sup>.

Otra similitud de interés entre los XT y la enfermedad cardiovascular aterosclerótica es la variación interindividual por lo que respecta a su presencia. Hay factores de riesgo cardiovascular comunes, así como factores específicos de la HF, como el tipo de mutación que la causa, que se asocian con el riesgo de EC en la HFHe y

explican en parte las diferencias de EC entre distintos pacientes con HFHe<sup>12</sup>. No obstante, los factores de riesgo tradicionales y los defectos idénticos en el gen *LDLR* no explican bien la variabilidad observada en los XT. Esto indica que otros factores aún no identificados controlan la aparición de XT<sup>2</sup>, y es posible que identificarlos permita caracterizar mejor el riesgo de EC en esta población.

La lipoproteína(a) [Lp(a)] es un bien conocido factor independiente del riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica en la población general y también en los pacientes con HFHe<sup>13</sup>. Los pacientes con HFHe con altas concentraciones de Lp(a) (> 50 mg/dl) tienen mayor riesgo cardiovascular en comparación con los que presentan concentraciones de Lp(a) bajas y la misma mutación nula<sup>14</sup>. Dado que la Lp(a) muestra amplias diferencias entre los distintos pacientes con HFHe<sup>15</sup> y los XT probablemente sean consecuencia de un estado proaterogénico y proinflamatorio<sup>16</sup>, se planteó la hipótesis de que la alta concentración de Lp(a) sea de especial importancia en presencia de XT.

El objetivo de este estudio es analizar la presencia y el tamaño de los XT en los tendones de Aquiles de pacientes con un diagnóstico genético de HFHe y las variables asociadas con su aparición, incluida la concentración de Lp(a). Se tomó el grosor máximo del tendón de Aquiles (GMTA) como una variable continua, de manera similar al enfoque utilizado para la aterosclerosis, y se consideró que los pacientes con XT clínicos tenían una mayor probabilidad de estar en la parte alta del espectro de la distribución.

## MÉTODOS

Se llevó a cabo un estudio transversal de participantes con un diagnóstico molecular de HFHe bien definido, en los que se analizó la posible asociación de las características clínicas y bioquímicas con los XT del tendón de Aquiles.

Se seleccionó a pacientes consecutivos con HFHe y diagnóstico genético positivo de la unidad de lípidos del Hospital Miguel Servet. Se excluyó a los participantes de quienes no se disponía de determinaciones de la Lp(a) y a los que tenían antecedentes personales de rotura del tendón de Aquiles o intervenciones quirúrgicas en la zona. En total, solamente se excluyó a 2 pacientes. Por consiguiente, un total de 377 participantes completaron el protocolo del estudio y fueron incluidos en el análisis.

### Mediciones de los xantomas tendinosos

Se midió el GMTA en los tendones de Aquiles mediante ecografía de alta resolución con un equipo y unos procedimientos operativos estandarizados, según lo descrito con anterioridad<sup>17</sup>.

### Parámetros clínicos y analíticos

Se extrajeron muestras de sangre tras 10 h en ayunas y tras la suspensión de todo tratamiento hipolipemiente durante un mínimo de 5 semanas, excepto en los participantes con ante-

cedentes personales de enfermedad cardiovascular o un riesgo muy alto de ECV. En estos últimos, se registraron valores lipídicos previos sin uso de medicación hipolipemiente si se disponía de ellos o se ajustaron los valores lipídicos en función del tratamiento con estatinas<sup>18</sup>. Ninguno de los pacientes había estado en tratamiento con inhibidores del PCSK9 en el momento en que se realizó la ecografía del tendón de Aquiles o la extracción de la muestra de sangre, ya que los inhibidores del PCSK9 podrían reducir las concentraciones de Lp(a). Todas las determinaciones bioquímicas se llevaron a cabo en un laboratorio central, según lo descrito con anterioridad<sup>19</sup>. La concentración de Lp(a) se determinó en muestras de plasma fresco mediante nefelometría, utilizando el reactivo LPAX junto con el IMMAGE Immunochemistry System, siguiendo las instrucciones del fabricante. Se utilizaron 4 muestras diarias de control de calidad, con un coeficiente de variación < 12% en todos los casos. A los resultados de Lp(a) situados por debajo del umbral de detección se les imputó un valor de 0,5 mg/dl, que corresponde a la mitad de ese umbral.

El Biobanco del Sistema de Salud de Aragón (PT17/0015/0039) proporcionó las muestras de los participantes incluidos en este estudio, con la aprobación de los comités de ética y científico.

Se estudiaron los genes *LDLR* (NM\_000527.4), *APOB* (NM\_000384.2) y *PCSK9* (NM\_174936.3) de todos los participantes con sospecha clínica de HF, mediante las plataformas LIPOchip® (Progenika Biopharma-Grifols, España)<sup>20</sup> o LIPID inCode® (GENin-Code, España)<sup>21</sup>. Estas plataformas incluyen mutaciones puntuales, reordenaciones grandes y variaciones en el número de copias. Tan solo se incluyó a los participantes con mutaciones patógenas o probablemente patógenas de los genes canónicos de la HF. La patogenicidad

de las variantes genéticas se determinó según lo establecido en la guía del *American College of Medical Genetics and Genomics*<sup>22</sup>.

Los datos se analizaron con el programa informático R Studio, versión 2022.07.2 + 576. Se realizó un análisis descriptivo de las variables cuantitativas de distribución normal, y los resultados se presentan en forma de media  $\pm$  desviación estándar. Para las variables cuantitativas con distribución no paramétrica (Lp(a), triglicéridos, proteína C reactiva, diámetro máximo de los XT), los datos se presentan mediante la mediana [intervalo intercuartílico]. Para las variables cualitativas se estimó el número total de casos y el porcentaje y las comparaciones se hicieron mediante la prueba de la  $\chi^2$  de Pearson; las comparaciones de medias se llevaron a cabo con la prueba de la t de Student y las de medianas, con la de la U de Mann-Whitney no paramétrica. Se consideró estadísticamente significativo un valor de  $p \leq 0,05$ . Se utilizaron gráficos emparejados para explorar las posibles asociaciones entre las variables de interés. Para la predicción independiente del GMTA a partir de las variables demográficas y lipídicas (tabla 1), se utilizó una regresión lineal con un modelo log-gaussiano.

## RESULTADOS

### Características de los participantes estudiados

Formaron el grupo de estudio 377 participantes con HFHe que presentaban variantes patógenas ( $n = 312$ , 82,8%) o probablemente patógenas ( $n = 65$ , 17,2%) en los genes *LDLR* ( $n = 338$ , 89,8%), *APOB* ( $n = 15$ , 4,0%) y *PCSK9* ( $n = 4$ , 1,1%) o una mutación p.Leu167del en el gen *APOE* ( $n = 20$ , 5,3%). Las características clínicas y bioquímicas principales se presentan en la tabla 1. La media de edad de los participantes fue 43,3 años, con un ligero predominio de las mujeres respecto a los varones (el 53,1 frente al 46,9%). Las prevalencias de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA), hipertensión y diabetes fueron relativamente bajas, con tasas del 9,3, el 12,7 y el 2,9% respectivamente. La media de la concentración de cLDL fue de 277 mg/dl sin tratamiento hipolipemiente, y la mediana del GMTA fue de 5,50 (intervalo, 3,38-16,6) mm (tabla 1).

Tal como se preveía, los participantes varones tenían mayores talla, peso y prevalencia de obesidad que las mujeres. De igual modo, la obesidad fue más prevalente en los participantes de más edad. Por lo que respecta al GMTA, los valores extremadamente altos mostraron una mayor prevalencia en los participantes varones, que son propensos a ser más obesos (figura 1). La distribución del GMTA mostró un patrón bimodal tanto en los varones como en las mujeres, con una asimetría positiva sustancial. En una pequeña parte de los participantes, el GMTA mostró valores significativamente mayores y muy alejados de la mediana o la media, en especial en los pacientes con ECVA, en los que había tendones de Aquiles de mayor grosor (figura 2).

### Modelos de regresión para el GMTA como variable de resultado

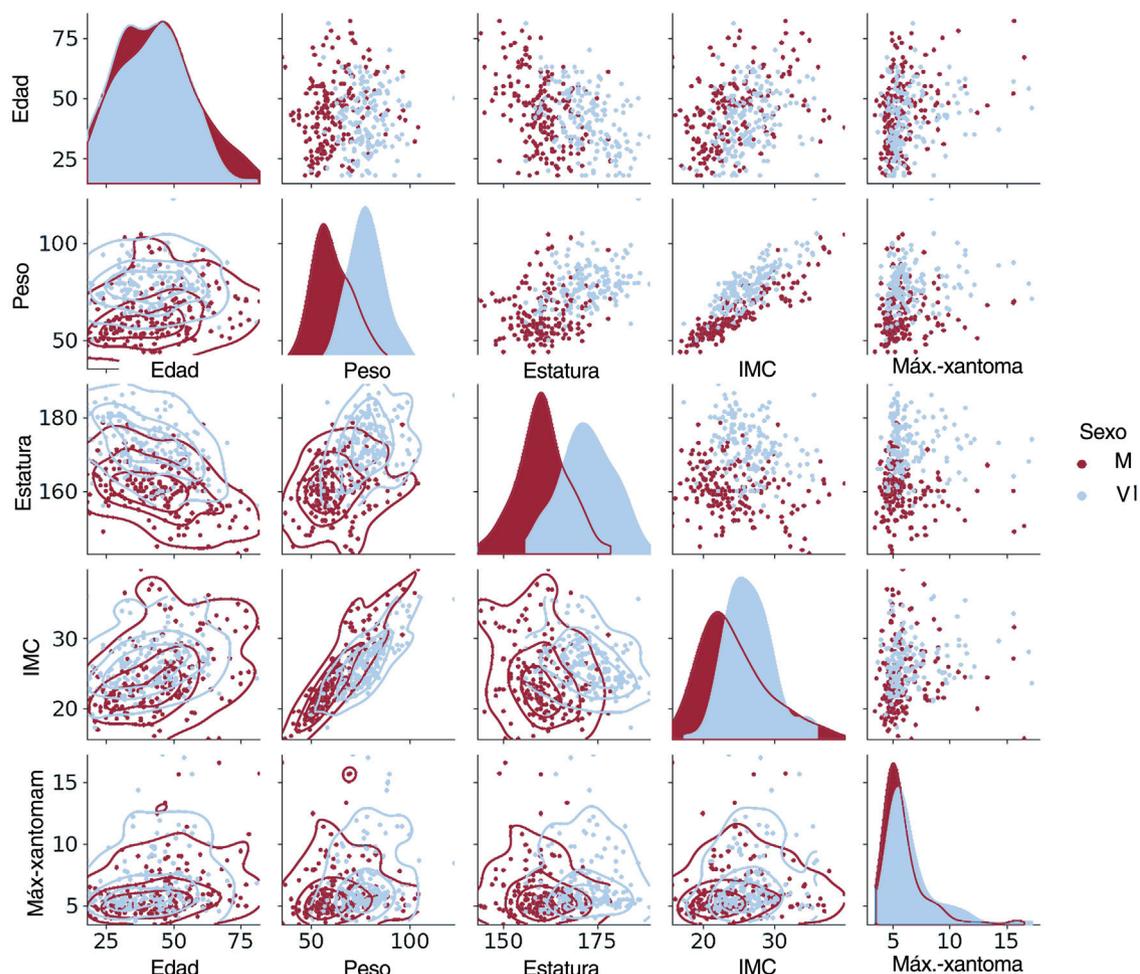
En el panel de la izquierda de la figura 3 se pone claramente de manifiesto que la función de distribución de probabilidad gaussiana, que es el supuesto habitual en los modelos de regresión lineal estándares, no es apropiada para nuestros datos por su simetría y porque no puede incluir en el modelo los valores atípicos. Una solución frecuente para abordar el problema de la asimetría es aplicar una transformación logarítmica a la variable de resultado, con lo que se obtiene una distribución final que está más próxima a la simetría (véase el panel de la derecha de la figura 3). En la tabla 2 se presentan los factores independientes predictivos del GMTA en la regresión lineal con un modelo log-gaussiano. Se observó que la edad, el sexo, el cLDL y la Lp(a) mostraban una

**Tabla 1**  
Características del grupo de hipercolesterolemia familiar

Participantes, n	377
Media de edad (años)	43,3 $\pm$ 14,1
Mujeres	200 (53,1)
Han fumado en algún momento	187 (49,6)
Tabaquismo de los pacientes que han fumado en algún momento (paquetes-años)	20,1 $\pm$ 18,1
Índice de masa corporal	25,3 $\pm$ 4,36
Arco corneal	138 (36,6)
Presión arterial sistólica (mmHg)	128 $\pm$ 17,1
Presión arterial diastólica (mmHg)	76,8 $\pm$ 10,3
Diabetes mellitus	11 (2,9)
Hipertensión	48 (12,7)
ECVA	35 (9,3)
Edad de la ECVA (años)	48 $\pm$ 10,7
ECVA prematura familiar	138 (36,6)
Duración del tratamiento con estatinas (años)	6,14 $\pm$ 2,08
Colesterol total (mg/dl)	357 $\pm$ 68,4
Triglicéridos (mg/dl), mediana	97 [69,2-154]
cLDL (mg/dl)	277 $\pm$ 66,9
cHDL (mg/dl)	53,2 $\pm$ 14,7
Lipoproteína(a) (mg/dl), mediana	25,4 [9,6-59,6]
Apolipoproteína A-I (mg/dl)	145 $\pm$ 30,7
Apolipoproteína B (mg/dl)	179 $\pm$ 42,0
Proteína C reactiva (mg/l), mediana	1,50 [0,60-3,10]
HbA <sub>1c</sub> (%)	5,35 $\pm$ 0,47
Grosor máximo del tendón de Aquiles (mm)	5,50 [4,92-6,54]

ECVA: enfermedad cardiovascular aterosclerótica; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; HbA<sub>1c</sub>: glucohemoglobina.

Los valores expresan n (%), media  $\pm$  desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico].

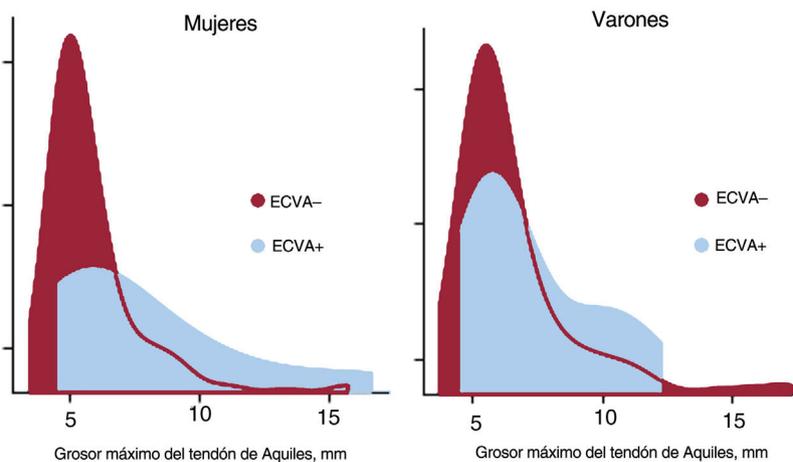


**Figura 1.** Distribución de las variables demográficas y el grosor máximo del tendón de Aquiles estratificada por sexo. IMC: índice de masa corporal; M: mujeres; V: varones.

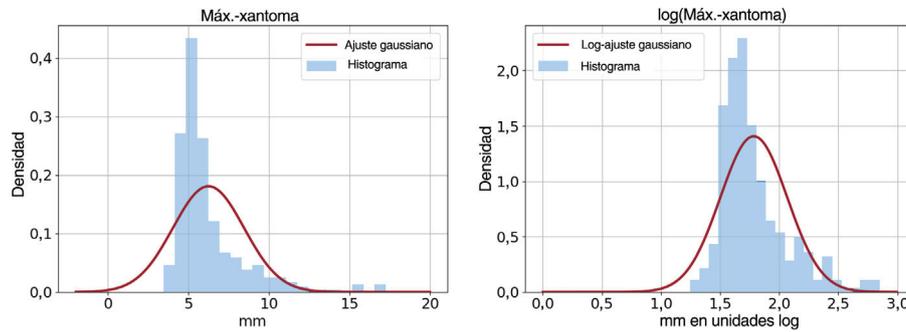
asociación independiente con el GMTA, aunque estas 4 variables explicaban tan solo un pequeño porcentaje de la varianza total observada en el GMTA ( $R^2 = 0,205$ ). Además, la incertidumbre del modelo aumentaba a medida que se incrementaba el GMTA, como se refleja en la **figura 4**, en la que los residuos van siendo más grandes a medida que aumenta el tamaño del tendón de Aquiles. Las demás variables incluidas en la **tabla 1**, como la duración del

tratamiento hipolipemiente, no mostraron una asociación estadísticamente significativa con el GMTA.

Por lo que respecta a los efectos de la edad, los residuos más grandes fueron positivos (que indican subestimación) y se dieron en pacientes de mediana edad (de 45 a 60 años). Este patrón apunta a que un efecto de la edad no lineal, en forma de U, podría ser favorable para mejorar este modelo. Por lo que respecta al cLDL y la



**Figura 2.** El GMTA mostró valores significativamente mayores tanto en los varones como en las mujeres, con una desviación significativa respecto a la media o la mediana, en especial en los pacientes con ECVA, cuyos tendones de Aquiles eran más gruesos. ECVA: enfermedad cardiovascular aterosclerótica; GMTA: grosor máximo del tendón de Aquiles.



**Figura 3.** Distribución del grosor máximo del tendón de Aquiles y mejor ajuste basado en 2 distribuciones familiares: normal (izquierda) y lognormal (derecha).

**Tabla 2**

Factores independientes predictivos del grosor máximo del tendón de Aquiles mediante regresión lineal con un modelo log-gaussiano

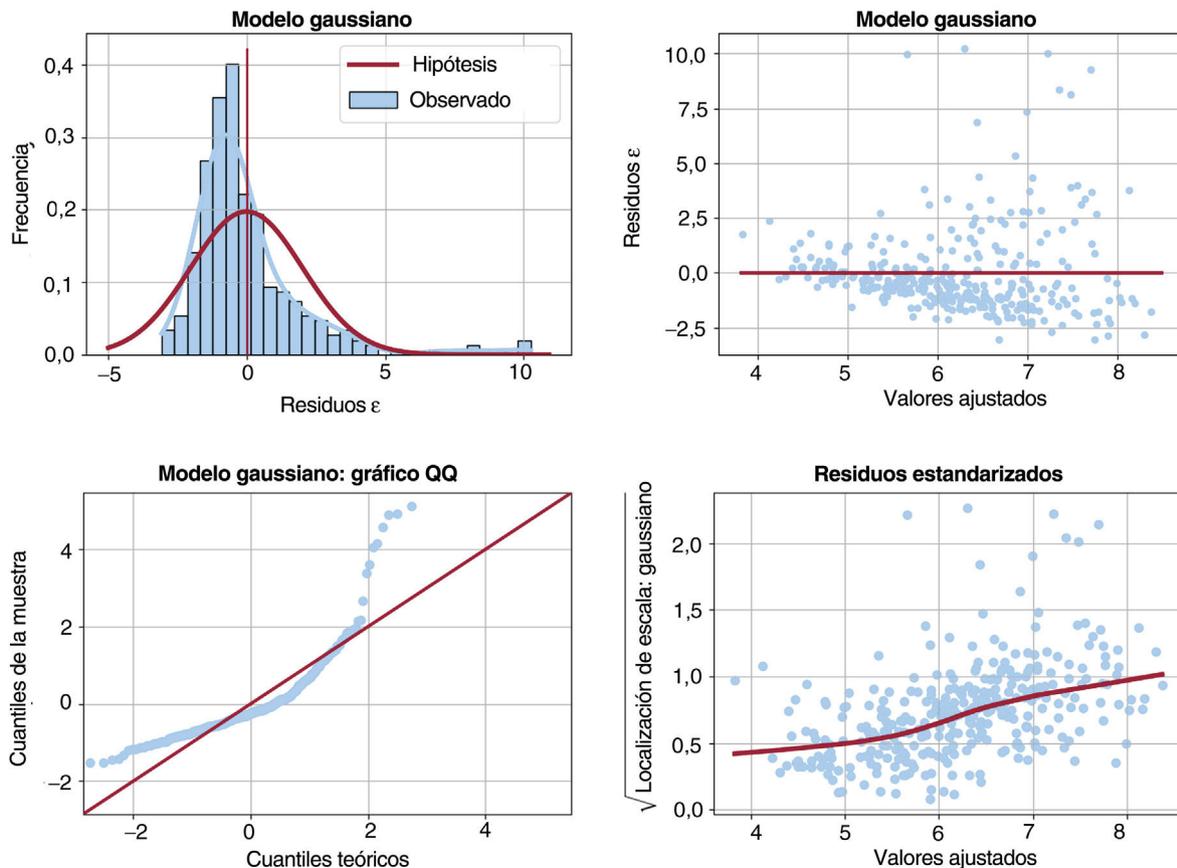
Factores predictivos	Coefficiente	Error estándar	t	p >  t	0,025	0,975
Ordenada en el origen	-0,3123	0,331	-0,944	0,346	-0,963	0,339
Sexo (varón)	0,1143	0,028	4,092	0,000	0,059	0,169
Edad	0,0045	0,001	4,255	0,000	0,002	0,007
Log(cLDL)	0,3171	0,061	5,173	0,000	0,197	0,438
Log(Lp(a))	0,023	0,010	2,427	0,016	0,005	0,044

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; Lp(a): lipoproteína (a).

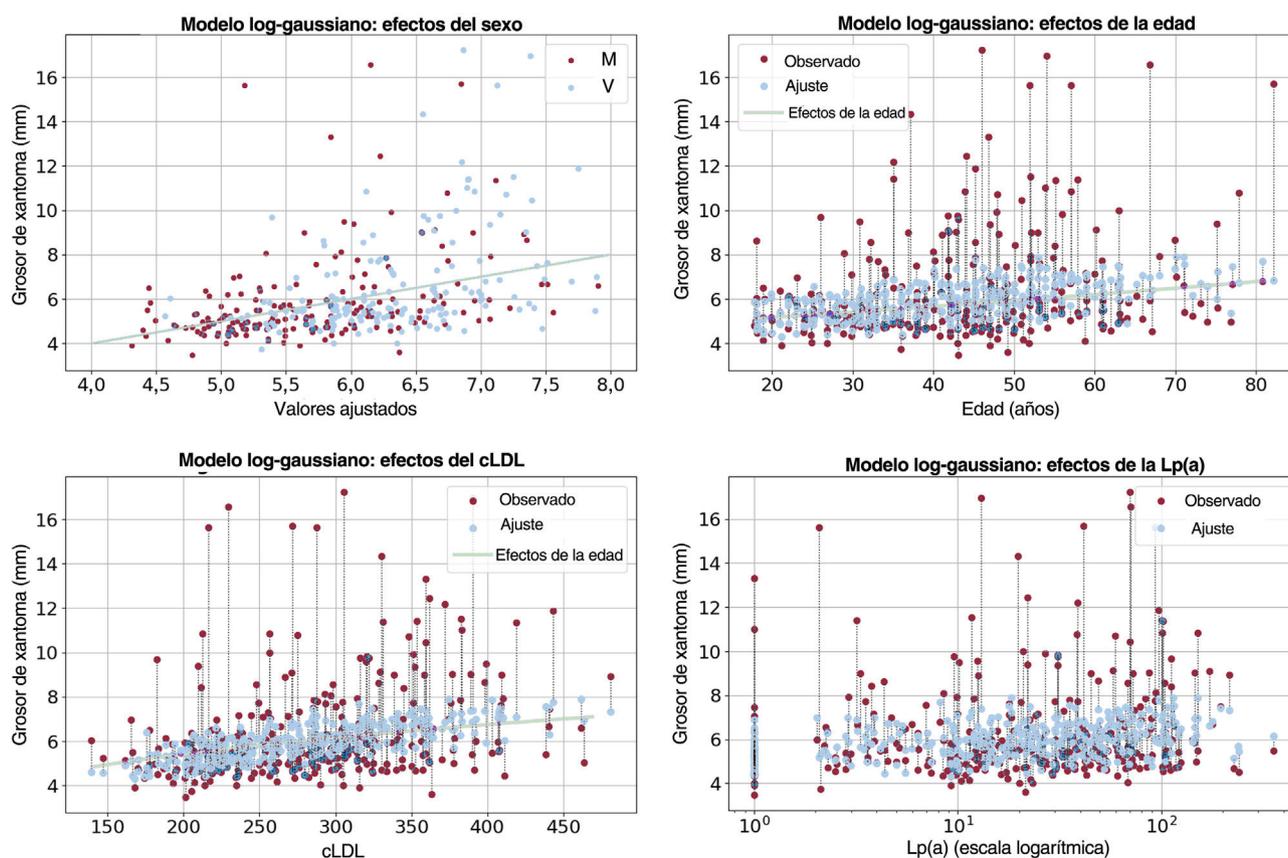
Lp(a), no se observó un patrón claro en los residuos, que se produjeron en toda la gama de concentraciones lipídicas (figura 5).

**DISCUSIÓN**

Los XT son un signo distintivo de la HF que muestra una amplia variabilidad en su aparición. Se observó que la edad, el sexo masculino, el cLDL y la concentración de Lp(a) se asociaban con el GMTA medido por ecografía en los participantes con HFHe que tenían un diagnóstico genético confirmado. Sin embargo, a pesar de que estas 4 variables no explican por completo la variación interindividual observada ( $R^2 = 0,205$ ), la determinación de la Lp(a) continúa siendo una parte importante de la práctica clínica en los pacientes con HFHe (figura 6).



**Figura 4.** Gráficos diagnósticos para la regresión lineal con un modelo log-gaussiano.



**Figura 5.** Gráficos de dispersión de la variable de resultado en relación con las predicciones (en el panel superior izquierdo) o con las variables explicativas cuantitativas (para el resto de los paneles). Las líneas negras verticales a trazos en 3 de los paneles muestran los puntos correspondientes del gráfico de dispersión. En el panel de los efectos de la edad, se añade un pequeño desplazamiento del eje *x* para evitar el solapamiento de los puntos. cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; Lp(a): lipoproteína(a).

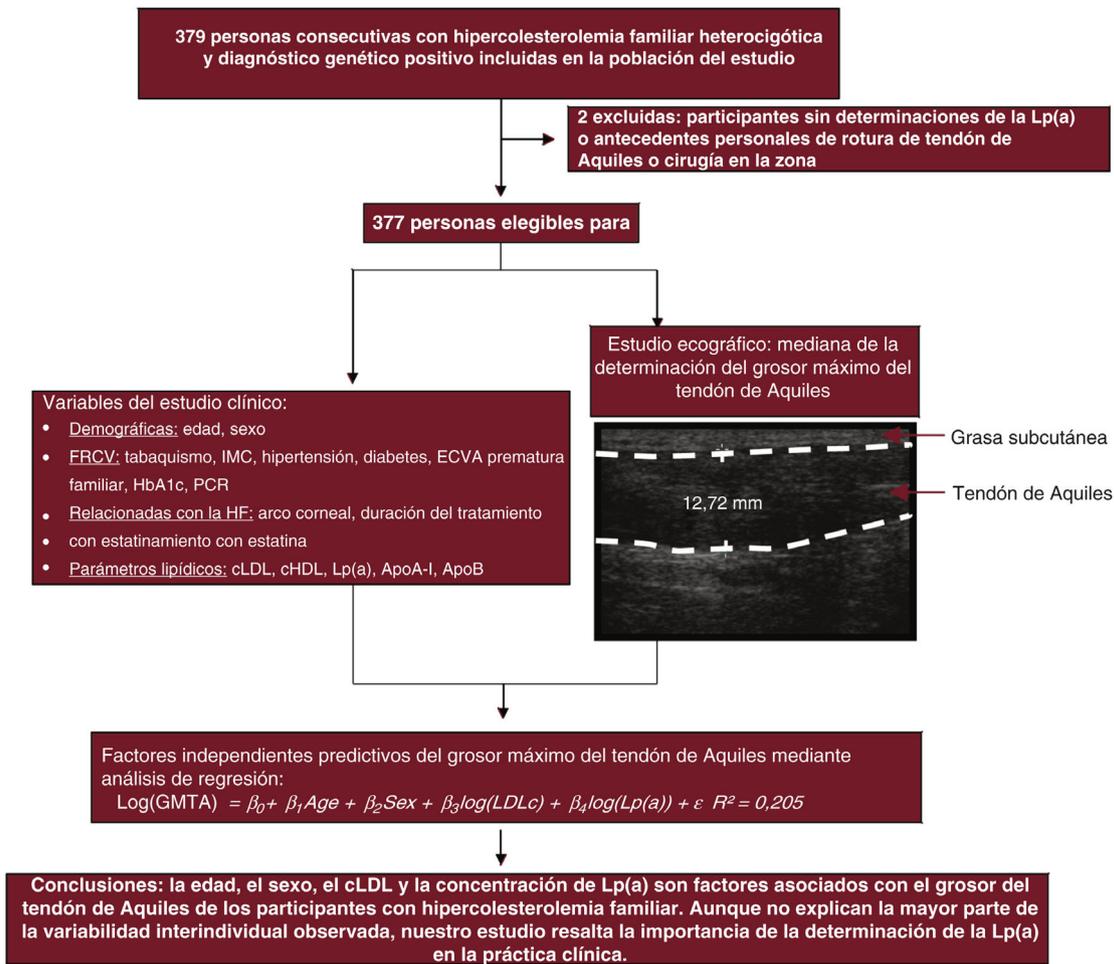
La asociación entre los XT y la ECV se describió a finales del siglo XVIII<sup>1</sup>. En las décadas de los años veinte y treinta, 2 científicos noruegos, Francis Harbitz y Carl Müller, describieron las características microscópicas de los XT y sus semejanzas con la arterioesclerosis y delimitaron un nuevo trastorno caracterizado por una enfermedad cardíaca hereditaria, xantomatosis e hipercolesterolemia, al que actualmente denominamos HF<sup>23</sup>.

En este estudio, nuestro objetivo es identificar las variables asociadas con la aparición de los XT en la HFHe. En nuestro análisis de esta asociación hay 2 cuestiones importantes: en primer lugar, se incluyó solo a pacientes con un diagnóstico genético de HFHe, con mutaciones patógenas o probablemente patógenas en los genes canónicos de la HF. Además, el desencadenante del estudio genético fue la sospecha de una HFHe a causa de una forma de presentación familiar de altas concentraciones de cLDL y se incluyó a pacientes consecutivos, con independencia de que hubiera enfermedad cardiovascular o cualquier signo clínico. Dado que los XT constituyen un potente criterio diagnóstico de HF, en este estudio se evitó la selección basada en el diagnóstico clínico de HFHe y el sesgo de seleccionar un subgrupo especial dentro de la HF. La segunda cuestión importante en nuestra metodología es la cuantificación de los XT mediante ecografía de alta resolución. La ecografía no solo permite un diagnóstico de la presencia de xantomas cuando se observan áreas hipocogénicas en la estructura interna del tendón, sino que también posibilita un análisis cuantitativo del tamaño del tendón mediante la medición de su diámetro anteroposterior<sup>24</sup>. Esto permite un análisis más preciso del tamaño del tendón de Aquiles y un análisis de la asociación de una variable cuantitativa<sup>25</sup>. Para evitar el sesgo, se ocultaron las características clínicas y bioquímicas de los pacientes

a los ecografistas que llevaron a cabo la técnica ecográfica y la medición de los xantomas.

Hay varios resultados importantes de este estudio que conviene resaltar. En primer lugar, el tamaño del tendón de Aquiles en la HFHe es una variable continua, pero muestra una distribución bimodal. Esto significa que hay un porcentaje de los participantes con HFHe que tienen una mayor predisposición a presentar XT. La prevalencia de los XT difiere en los distintos estudios, y depende en gran parte de los criterios diagnósticos de la enfermedad, que en algunos casos incluyen la presencia de XT, lo cual hace difícil identificar su prevalencia real en la población con HFHe. Además, los estudios que incluyen la detección mediante ecografía indican un mayor porcentaje de participantes con XT. Por otra parte, los criterios diagnósticos de los XT en la ecografía no están bien establecidos y difieren entre los distintos estudios. Empleando unos criterios que incluyen el diámetro máximo del tendón, que es fácilmente reproducible, la prevalencia de los xantomas es de alrededor de un 40% en la HFHe en la edad adulta<sup>5</sup>.

En segundo lugar, la causa de los XT es multifactorial, y hay 4 variables que parecen desempeñar un papel importante: edad, sexo masculino, cLDL y concentración de Lp(a). Los XT son infrecuentes antes de los 30 años y su prevalencia aumenta hasta la edad de 50 años para estabilizarse luego, lo cual indica que los factores desencadenantes tardan en actuar, incluso en personas con predisposición a su aparición. Sin embargo, hay un grupo de personas con HFHe que parecen ser resistentes a la aparición de XT incluso a edades avanzadas. Los factores causantes de predisposición y de resistencia no parecen estar relacionados con el tipo de mutación que causa la HF ni con la concentración de cLDL, ya que los participantes con el alelo nulo muestran también una gran



**Figura 6.** Figura central. Selección de los pacientes y determinación de los factores independientes predictivos del grosor del xantoma del tendón de Aquiles por ecografía en la hipercolesterolemia familiar heterocigota. Los factores asociados con el grosor del tendón de Aquiles de los participantes con hipercolesterolemia familiar fueron la edad, el sexo masculino, el cLDL y la concentración de Lp(a). apoA-I: apolipoproteína A-I; apoB: apolipoproteína B; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; ECVA: enfermedad cardiovascular aterosclerótica; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; HbA<sub>1c</sub>: glucohemoglobina; IMC: índice de masa corporal; Lp(a): lipoproteína (a); PCR: proteína C reactiva.

heterogeneidad en la aparición de XT. Los varones tienen una mayor predisposición a la aparición de XT, al igual que ocurre en el caso de la EC prematura, y ello indica que los mismos factores que influyen en la aparición de la EC podrían favorecer también la aparición de XT<sup>11</sup>. La asociación con la edad, el sexo y el cLDL ya se había descrito en los XT detectados por clínica<sup>4</sup> y se confirmó luego en un metanálisis<sup>7</sup>.

En tercer lugar, con independencia de los factores de riesgo clásicos, la concentración de Lp(a) muestra asociación lineal con la presencia de XT. Esto concuerda con la semejanza de patogenia entre las placas vasculares de arteriosclerosis y la formación de los XT. Los factores proaterogénicos de la Lp(a) incluyen su papel proinflamatorio en el transporte de fosfolípidos oxidados y colesterol en el interior de la pared arterial y en la modulación de la fibrinólisis. De hecho, los monocitos en cultivo procedentes de pacientes con HFHe y XT tienen una predisposición a formar células espumosas en respuesta a las LDL oxidadas que es mayor que la de los macrófagos de pacientes sin xantomas<sup>26,27</sup>. Además, se ha descrito una disminución de la expulsión del colesterol de los macrófagos para su paso a las lipoproteínas de alta densidad (HDL) en los participantes con xantomas en comparación con lo observado en los que no los tienen<sup>28</sup>. De igual modo, las SNV asociadas con diferente respuesta a la inflamación se asocian con la aparición de XT<sup>29</sup>. La formación de XT podría verse favorecida por la inflamación, según indica su ubicación preferente en el tendón de Aquiles, una zona distal del cuerpo

sometida a una elevada carga mecánica, donde los factores que favorecen la inflamación, como la isquemia o el estrés traumático, podrían desempeñar un papel importante. Sin embargo, la proteína C reactiva, que es un buen marcador de la inflamación sistémica, no se asoció con la presencia de XT en nuestro estudio. Las concentraciones de Lp(a) continuaron sin presentar diferencias entre los sexos hasta la edad de 50 años, y luego fueron moderadamente superiores en las mujeres<sup>30</sup>; además, parece plausible que a la Lp(a) le lleve tiempo contribuir a la formación de los XT. Así pues, es improbable que un análisis desglosado por sexo permita explicar por completo la variabilidad de los XT según este.

Por último, de entre todas las variables clínicas y analíticas estudiadas, tan solo 4 parecen mostrar una asociación independiente con la presencia de XT, y consideradas conjuntamente tan solo explican alrededor de un 20% de la variación en el tamaño del tendón de Aquiles. Este porcentaje es aún menor en los participantes que tenían los XT más voluminosos, por lo que en ellos la incertidumbre es aún mayor e indica que aún se está lejos de explicar las diferencias en la presencia de XT en la HFHe.

### Limitaciones

Nuestro estudio tiene varias limitaciones. En primer lugar, se trata de un estudio transversal que incluye a algunos participantes

jóvenes y no se sabe si en estos se desarrollarán XT en el futuro. En segundo lugar, la mayoría de los participantes estaban en tratamiento con fármacos hipolipemiantes en el momento del estudio, algunos de ellos durante largos periodos. Aunque la duración del uso de estatinas no mostró una asociación con el tamaño de los XT, no se puede descartar definitivamente su posible repercusión en los resultados. No obstante, las estatinas no modifican de manera sustancial la concentración de Lp(a), lo cual indica que es posible que no tengan una influencia importante en la asociación observada con esta lipoproteína.

## CONCLUSIONES

Los XT, que son un signo característico de la HF, muestran heterogeneidad en su forma de presentación, con tendencia a una presencia bimodal en ambos sexos y una gran asimetría positiva. Las variables asociadas con su grosor fueron la edad, el sexo masculino, el cLDL y la concentración de Lp(a); sin embargo, estas variables no explican la mayor parte de la variabilidad interindividual observada. Nuestro estudio resalta la importancia de estas 4 variables, incluida la determinación de la Lp(a), en la práctica clínica con los pacientes con HF.

### ¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- Los xantomas tendinosos constituyen un importante criterio diagnóstico de la hipercolesterolemia familiar en las guías actuales. Los xantomas y las placas ateroscleróticas tienen muchas características comunes en su composición, lo cual indica mecanismos patogénicos relacionados.
- Los factores de riesgo cardiovascular comunes, como la hipertensión, la diabetes, el tabaquismo y el cLDL, y los factores específicos de la HF, como el tipo de mutación que la causa, explican en parte las diferencias de EC entre los distintos pacientes con HFHe; sin embargo, no explican bien la variabilidad en la presencia de XT en los participantes con HF.
- La lipoproteína (a) es un bien conocido factor independiente del riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica, no solo en la población general, sino también en los pacientes con HFHe, y contribuye a producir un estado proaterogénico y proinflamatorio.

### ¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- La distribución del GMTA es una variable continua, pero tiene un patrón bimodal. En una pequeña parte de los participantes, el GMTA mostró unos valores significativamente mayores, en especial en los pacientes con ECVA, que tenían tendones de Aquiles de mayor grosor.
- Ya se había descrito antes una asociación de la edad, el sexo y el cLDL con los XT detectados clínicamente que se confirmó en un metanálisis. En nuestro estudio se observó que la Lp(a) se asociaba también de manera independiente con el GMTA detectado por ecografía.
- A pesar de estas observaciones, la variabilidad en los xantomas tendinosos no se explica por completo por estas 4 variables, que dejan sin explicar hasta un 80% de la variación.

## FINANCIACIÓN

Este estudio contó con el apoyo de las subvenciones PI18/01777 y PI19/00694 del Ministerio de Economía y Competitividad de España, CIBERCV y el Gobierno de Aragón B-14. Estos proyectos son cofinanciados por el Instituto de Salud Carlos III y el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER) de la Unión Europea «Una manera de hacer Europa».

## CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este estudio cumple la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el comité de ética local (Comité de ética de la Investigación de la Comunidad Autónoma de Aragón). Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de todos los participantes antes de su participación en este estudio de investigación.

## DECLARACIÓN SOBRE EL USO DE INTELIGENCIA ARTIFICIAL

No se ha utilizado ninguna herramienta de inteligencia artificial en la preparación de este trabajo.

## CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

P. Corredoira, F. Civeira y V. Marco-Benedi diseñaron el estudio y redactaron el manuscrito en inglés. A. Cenarro supervisó el análisis genético de los participantes con hipercolesterolemia familiar. S. Peribáñez se centró en el trabajo de campo, la obtención de los datos y la gestión de las cuestiones de ética. S. Olmos elaboró las figuras, realizó el análisis estadístico y llevó a cabo una revisión crítica del diseño del estudio.

## CONFLICTO DE INTERESES

No se declara ninguno.

## AGRADECIMIENTOS

Queremos expresar nuestro especial reconocimiento por su colaboración a los pacientes y el Biobanco del Sistema de Salud de Aragón (PT17/0015/0039) integrado en la Red Nacional de Biobancos de España.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS. Familial Hypercholesterolemia. In: Valle DL, Antonarakis S, Ballabio A, Beaudet AL, Mitchell GA, eds. *The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 8<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill Education; 2019:2863–2913.
2. Civeira F. International Panel on Management of Familial Hypercholesterolemia Guidelines for the diagnosis and management of heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2004;173:55–68.
3. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al. Familial hypercholesterolemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2013;34:3478–3490.
4. Civeira F, Castillo S, Alonso R, et al. Tendon xanthomas in familial hypercholesterolemia are associated with cardiovascular risk independently of the low-density lipoprotein receptor gene mutation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25:1960–1965.
5. Descamps OS, Leysen X, Van Leuven F, Heller FR. The use of Achilles tendon ultrasonography for the diagnosis of familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2001;157:514–518.
6. Tsouli SG, Kiortsis DN, Argyropoulou MI, Mikhailidis DP, Elisaf MS. Pathogenesis, detection and treatment of Achilles tendon xanthomas. *Eur J Clin Invest*. 2005;35:236–244.
7. Borén J, Chapman MJ, Krauss RM, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights:

- a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2020;41:2313–2330.
8. Oosterveer DM, Verschmissen J, Yazdanpanah M, Hamza TH, Sijbrands EJJ. Differences in characteristics and risk of cardiovascular disease in familial hypercholesterolemia patients with and without tendon xanthomas: a systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2009;207:311–317.
  9. Hopkins PN, Stephenson S, Wu LL, Riley WA, Xin Y, Hunt SC. Evaluation of coronary risk factors in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*. 2001;87:547–553.
  10. Ogura M, Harada-Shiba M, Masuda D, et al. Factors Associated with Carotid Atherosclerosis and Achilles Tendon Thickness in Japanese Patients with Familial Hypercholesterolemia: A Subanalysis of the Familial Hypercholesterolemia Expert Forum (FAME) Study. *J Atheroscler Thromb*. 2022;29:906–922.
  11. Neil HA, Huxley W, Hawkins RMM, et al. Comparison of the risk of fatal coronary heart disease in treated xanthomatous and non-xanthomatous heterozygous familial hypercholesterolemia: a prospective registry study. *Atherosclerosis*. 2003;170:73–78.
  12. Akioyamen LE, Genest J, Chu A, Inibhunu H, Ko DT, Tu JV. Risk factors for cardiovascular disease in heterozygous familial hypercholesterolemia: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Lipidol*. 2019;13:15–30.
  13. Reyes-Soffer G, Ginsberg HN, Berglund L, et al. Lipoprotein(a): A Genetically Determined Causal, and Prevalent Risk Factor for Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2021;41:00-00.
  14. Alonso R, Andres E, Mata N, et al. Lipoprotein(a) Levels in Familial Hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:1982–1989.
  15. Marco-Benedí V, Cenarro A, Laclaustra M, et al. Lipoprotein(a) in hereditary hypercholesterolemia: Influence of the genetic cause, defective gene and type of mutation. *Atherosclerosis*. 2022;349:211–218.
  16. Tsouli SG, Kiortsis DN, Lourida ES, et al. Autoantibody titers against OxLDL are correlated with Achilles tendon thickness in patients with familial hypercholesterolemia. *J Lipid Res*. 2006;47:2208–2214.
  17. Junyent M, Gilabert R, Zambon D, et al. The use of Achilles tendon sonography to distinguish familial hypercholesterolemia from other genetic dyslipidemias. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25:2203–2208.
  18. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2889–2934.
  19. Solanas-Barca M, de Castro-Orós I, Mateo-Gallego R, et al. Apolipoprotein E gene mutations in participants with mixed hyperlipidemia and a clinical diagnosis of familial combined hyperlipidemia. *Atherosclerosis*. 2012;222:449–455.
  20. Palacios L, Grandoso L, Cuevas N, et al. Molecular characterization of familial hypercholesterolemia in Spain. *Atherosclerosis*. 2012;221:137–142.
  21. Amor-Salamanca A, Castillo S, Gonzalez-Vioque E, et al. Genetically Confirmed Familial Hypercholesterolemia in Patients With Acute Coronary Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:1732–1740.
  22. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17:405–424.
  23. Ose L. Müller-Harbitz' sykdom–familiaer hyperkolesterolemi [Müller-Harbitz disease–familial hypercholesterolemia]. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2002;122:924–925.
  24. Bureau NJ, Roederer G. Sonography of Achilles tendon xanthomas in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *AJR Am J Roentgenol*. 1998;171:745–749.
  25. Bude RO, Nesbitt SD, Adler RS, Rubenfire M. Sonographic detection of xanthomas in normal-sized Achilles' tendons of individuals with heterozygous familial hypercholesterolemia. *AJR Am J Roentgenol*. 1998;170:621–625.
  26. Artieda M, Cenarro A, Junquera C, et al. Tendon xanthomas in familial hypercholesterolemia are associated with a differential inflammatory response of macrophages to oxidized LDL. *FEBS Lett*. 2005;579:4503–4512.
  27. Martín-Fuentes P, Civeira F, Solanas-Barca M, García-Otín AL, Jarauta E, Cenarro A. Overexpression of the CXCL3 gene in response to oxidized low-density lipoprotein is associated with the presence of tendon xanthomas in familial hypercholesterolemia. *Int J Biochem Cell Biol*. 2009;87:493–498.
  28. Adorni MP, Biolo M, Zimetti F, et al. HDL Cholesterol Efflux and Serum Cholesterol Loading Capacity Alterations Associate to Macrophage Cholesterol Accumulation in FH Patients with Achilles Tendon Xanthoma. *Int J Mol Sci*. 2022;23:8255.
  29. Oosterveer DM, Verschmissen J, Yazdanpanah M, Defesche JC, Kastelein JJ, Sijbrands EJ. The risk of tendon xanthomas in familial hypercholesterolemia is influenced by variation in genes of the reverse cholesterol transport pathway and the low-density lipoprotein oxidation pathway. *Eur Heart J*. 2010;31:1007–1012.
  30. Simony SB, Mortensen MB, Langsted A, Afzal S, Kamstrup PR, Nordestgaard BG. Sex differences of lipoprotein(a) levels and associated risk of morbidity and mortality by age: The Copenhagen General Population Study. *Atherosclerosis*. 2022;355:76–82.