



Reducción de eventos cardiovasculares de Lomitapida versus Estatinas en pacientes con diagnóstico de hipercolesterolemia familiar. Protocolo de revisión sistemática.

Reduction of cardiovascular events of Lomitapida versus Statins in patients with a diagnosis of familial hypercholesterolemia: A systematic review protocol

Maritza Torres Valdez^{1*}, Lorena Alexandra Muñoz Avila², Carlos Enrique Ortega Espinoza³, Franklin Geovany Mora Bravo², Diego Fernando Barzallo Zeas⁴

1. Centro de Salud de Baños, Ministerio de Salud Pública, Cuenca, Ecuador.
2. Escuela de Medicina, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de Cuenca, Ecuador.
3. Servicio de Medicina Interna, Hospital General de Ibarra, Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social, Ibarra, Ecuador.
4. Escuela de Medicina, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad del Azuay, Ecuador

Recibido: 1 Noviembre 2020
Aceptado: 2 Febrero 2021
Publicado: 30 Abril 2021
Editor: Dr Paúl Astudillo Neira

Membrete bibliográfico:
Torres M, Muñoz L, Ortega C, Mora F, Barzallo D. Reducción de eventos cardio-vasculares de Lomitapida versus Estatinas en pacientes con diagnóstico de hipercolesterolemia familiar. Protocolo de revisión sistemática. Rev. Ecuat Pediatría 2021;22(1): Artículo 1:1-10. Doi: 10.52011/0097

 Copyright Torres M, et al. Este artículo es distribuido bajo los términos de [Creative Commons Attribution License CC BY-NC-SA 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/), el cual permite el uso y redistribución citando la fuente y al autor original sin fines comerciales.



DOI:
<https://doi.org/10.52011/0097>

Resumen

Introducción: La hipercolesterolemia familiar (HF) un trastorno genético autosómico dominante que produce un desarrollo prematuro de enfermedades cardiovasculares. Las estatinas han sido el medicamento de elección en estos pacientes, sin embargo, un buen porcentaje de pacientes no pueden alcanzar sus objetivos terapéuticos con las dosis máximas por lo que la Lomitapida se podría establecer como una nueva alternativa de tratamiento.

Objetivo: El objetivo de esta revisión sistemática es determinar si la Lomitapida reduce los eventos cardiovasculares en pacientes con diagnóstico de Hipercolesterolemia familiar comparado con estatinas.

Métodos: Se incluirán ensayos controlados aleatorios (ECA) y cuasialeatorios de pacientes con diagnóstico de HF. Las medidas de resultado los niveles de LDL, HDL pos tratamiento y eventos cardiovasculares. Las búsquedas electrónicas se realizarán en PUBMED, The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), EMBASE y Scientific electronic library (Scielo). En la evaluación del riesgo de sesgo se utilizará la herramienta de Cochrane. Las medidas del efecto del tratamiento serán las diferencias de medias (DM) y los intervalos de confianza (IC) del 95%. La evaluación de heterogeneidad se realizará mediante la inspección visual del diagrama de embudo. La evaluación de la calidad de la evidencia se realizará usando la evaluación GRADE.

Palabras claves: Lipoproteínas LDL, Hidroximetilglutaril-CoA Reductasas, Enfermedades Cardiovasculares, Anticolesterolemiantes, Hipercolesterolemia, LDL-Colesterol, Revisión Sistemática, Protocolos.

NÚMERO DE REGISTRO PROSPERO (Universidad de York): CRD42020213807

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: torres.maritza88@gmail.com (Maritza Torres Valdez). Dirección: Manuel Arturo Cisneros y Av. De las Américas Azuay-Cuenca, Ecuador., Código Postal: 010206, Celular: [593]098 6511 936.

Abstract

Introduction: Familial hypercholesterolemia (FH) is an autosomal dominant genetic disorder that produces hypercholesterolemia and premature development of cardiovascular diseases. Statins are the drug of choice in these patients; however, a high percentage of patients cannot achieve their therapeutic goals with the maximum recommended doses, so Lomitapide may prove to be useful as a new treatment alternative to traditional statins.

Objective: The objective of this systematic review is to determine if Lomitapide is better than statins at reducing cardiovascular events in patients with a diagnosis of FH.

Methods: Randomized controlled trials (RCTs) and quasi-randomized trials of patients diagnosed with FH will be included. Primary outcome measures included several parameters: 1. Post-treatment low- and high-density lipoprotein (LDL and HDL, respectively) levels and 2. Presence of cardiovascular events. Electronic searches will be conducted in PUBMED, The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), EMBASE, and the scientific electronic library (SciELO). The assessment of the risk of bias will be used by the Cochrane tool. The measures of the treatment effect will be considered the mean differences (MD) and the 95% confidence intervals (CI). The evaluation of heterogeneity will be done by visual inspection of the funnel diagram. The evaluation of the quality of the evidence will be done using the Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) approach.

Keywords: Lipoproteins, LDL; Hydroxymethylglutaryl CoA Reductases; Cardiovascular Diseases; Anticholesteremic Agents; Hypercholesterolemia; Cholesterol, LDL; Systematic Review; Protocols.

Introducción

Descripción de la Condición

La hipercolesterolemia familiar (HF) es un trastorno genético autosómico dominante que produce elevaciones en el colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) [1], y estos niveles altos de LDL conducen al desarrollo de aterosclerosis temprana, lo que desemboca en el desarrollo prematuro de enfermedades cardiovasculares y una corta expectativa de vida [2].

La enfermedad hipercolesterolemia familiar por su genética dominante suele debutar en edades tempranas de la vida estableciéndose niveles elevados de LDL desde el nacimiento [3], sin embargo su debut clínico varía de acuerdo a sus dos variantes de herencia [4]. La variante homocigota generalmente debuta en la primera década de la vida con un riesgo muy elevado de muerte por enfermedad coronaria antes de los 30 años de vida, es extremadamente rara puesto que tienen que estar mutados su dos alelos, con una prevalencia de 1 caso por millón de habitantes, suelen

manejar valores extremadamente altos de LDL calculado (cLDL), entre 800-1.000 mg/dl, de ahí su mayor riesgo cardiovascular [5, 6]. El fenotipo heterocigoto es la variante más común con una prevalencia en población caucásica de 1 caso por cada 500 habitantes, lo que da una estimación aproximada de unos 10 millones de afectados en el mundo, la mayoría (hasta un 80%) no diagnosticados. Los valores de LDL suelen estar alrededor de 190-400 mg/dl, tiene un debut más tardío alrededor de los 17 - 25 años siendo más temprano en el sexo masculino, incluso se ha visto que las complicaciones clínicas de la aterosclerosis ocurren prematuramente en los hombres [5].

Se estima que sin tratamiento, aproximadamente el 50% de los hombres afectados de HF sufrirán un episodio de enfermedad cardiovascular (ECV) antes de los 50 años y el 30% de las mujeres antes de los 60 años, de ahí la importancia de un diagnóstico y manejo temprano de estos pacientes. La característica principal de la enfermedad es la presencia de niveles

de LDL exageradamente elevados desde el nacimiento y suele acompañarse también de signos clínicos como xantomas y/o arco corneal [5, 6].

Su etiología es genética debido a mutaciones, así existen loci responsables, siendo el más frecuente e importante el gen del receptor de LDL (rLDL) localizado en el brazo corto del cromosoma 19, seguido del gen de la apo B-100 en el cromosoma 2 y en menor medida por defectos en una proteína transportadora (PCSK 9), así también las formas de hipercolesterolemia autosómica recesiva como; Hipercolesterolemia familiar autosómica Recesiva (HAR) por mutaciones en la proteína adaptadora del rLDL, la Sitosterolemia muy poco frecuente caracterizado por un aumento de la absorción del colesterol y eliminación deficiente de bilis. De ahí que se hayan desarrollado nuevos fármacos cuya diana terapéutica sean estos receptores alterados [7].

El diagnóstico constituye un verdadero desafío clínico, basándose en los niveles de LDL (mayor a 200mg/dl), historia familiar de hipercolesterolemia en familiares de primer grado, antecedentes de eventos cardiovasculares en edades tempranas, presencia de xantomas, arco corneal. En España se utiliza el Simón Broome británico y los criterios de la red de clínicas de lípidos holandesa (RCLH), estos criterios han sido validados con el diagnóstico genético que es el Gold standard.

El diagnóstico clínico es de certeza cuando la puntuación es ≥ 8 y de probabilidad cuando la puntuación ≥ 6 [6]. El diagnóstico de hipercolesterolemia familiar en niños se basa en niveles elevados de colesterol total y los niveles de LDL. Tanto en niños como adultos el estudio genético de ADN se hace de confirmación en caso de estar disponible [5].

En líneas generales, el tratamiento de la HF se basa en la adopción de medidas higiénico-dietéticas y tratamiento farmacológico. Las primeras están orientadas a adoptar hábitos de vida saludables, mediante una dieta baja en grasas saturadas y rica en grasas poli y monoinsaturadas, la práctica regular de ejercicio físico, abstinencia de tabaco. En cuanto al tratamiento farmacológico las estatinas se consideran el tratamiento de elección para esta patología, dependiendo de la estatinas y de la dosis empleada, se consiguen reducciones del LDL entre el 25 y el 58%, redu-

ciendo el riesgo de desarrollar un evento cardiovascular y por tanto la mortalidad, sin embargo se ha visto que pacientes con elevado riesgo cardiovascular desarrollan intolerancia y en los niños su seguridad a largo plazo no está firmemente establecida, además con la introducción de nuevos fármacos su eficacia se ha visto disminuida [4, 6].

Descripción de la Intervención

El enfoque en el tratamiento farmacológico de la Hipercolesterolemia familiar se basa en la reducción de los niveles de LDL, esto se logra con la introducción precoz de este, el fármaco de elección son las estatinas respecto a la edad de inicio en la población pediátrica se recomienda los 10 años en niños y, tras la menarquia, en niñas, en adultos inmediatamente tras el diagnóstico. Sin embargo como se mencionó se ha visto que a largo plazo las estatinas no tienen un buen perfil de seguridad y su eficacia tampoco es la esperada, es por ello que en esta revisión se la quiere comparar con otro fármaco introducido desde el año 2013, y que su importancia radica por el efecto benéfico que se dice tener en la reducción de los eventos cardiovasculares y por lo tanto en el aumento de la supervivencia [8].

Esta revisión compara a estos dos fármacos, evaluando la reducción de los niveles del colesterol LDL, la reducción del riesgo de eventos cardiovasculares y por lo tanto también la mortalidad.

1. Los niveles del colesterol LDL es el parámetro predictor de riesgo cardiovascular en pacientes con Hipercolesterolemia familiar con lo que se convierte en una medida útil para evaluar este riesgo y por lo tanto lo que queremos estudiar.

2. Los eventos cardiovasculares, justamente esta enfermedad representa una causa importante de estos eventos de manera prematura, se va a tratar de medir la eficacia terapéutica de estos fármacos en la reducción de estos eventos.

Cómo podría funcionar la intervención

Esta revisión tratará de comparar la eficacia que tiene la Lomitapida en la reducción de eventos cardiovasculares en este tipo de patología, comparando sus resultados con los obtenidos con estatinas que es el fármaco de elección en esta patología.

Gracias a su mecanismo novedoso de acción la Lomitapida produce una reducción significativa no solo

del colesterol LDL sino también del colesterol total y apolipoproteína B, constituyendo así una nueva estrategia de tratamiento para esta patología.

Fueron introducidos en enero 2013 como los nuevos enfoques terapéuticos de la Hipercolesterolemia familiar sin embargo existe una limitación en cuanto a la bibliografía disponible acerca de su gran utilidad en la práctica clínica, y la gran eficacia que tiene con dosis sumamente bajas en la reducción de los niveles de LDL en comparación con dosis extremadamente altas de estatinas para conseguir las mismas reducciones y muchas de la veces estas dosis son mal toleradas.

Existe un estudio de seguimiento en Italia realizado en el 2017 mediante el cual se examinaron los informes de casos electrónicos de 52 pacientes con Hipercolesterolemia familiar de etiología autosómica recesiva (HAR) El seguimiento medio fue de 14.1 ± 7.3 años. Entre los pacientes, se registraron altas dosis de estatinas y ezetimiba, y poco más de la mitad de los pacientes estaban recibiendo aféresis. Seis de los pacientes (11.5%) habían recibido Lomitapida. En comparación con otros medicamentos para reducir los lípidos, los pacientes que recibieron Lomitapida tuvieron las mayores disminuciones en los niveles de LDL-C, a pesar de que dos de los pacientes suspendieron la aféresis de lípidos. Los niveles de LDL-C se redujeron en 88.3 ± 5.0 mg / dL en comparación con $62.0 \pm 22.5\%$ para las estatinas más ezetimiba y $70.6 \pm 10.3\%$ para el mismo régimen con aféresis de lípidos añadida. El grupo de investigación comentó que el uso de Lomitapida en la hipercolesterolemia familiar merece mayor atención [9].

Por lo tanto con esta intervención se va a recopilar toda la información disponible acerca de este fármaco y tratar de demostrar la eficacia de este fármaco sobre el Gold estándar en la reducción de estos niveles colesterol de baja densidad y por lo tanto a largo plazo la disminución del riesgo de eventos cardiovasculares que es objetivo final del tratamiento en pacientes con esta patología, aumentando así su supervivencia.

Por qué es importante hacer esta revisión

Al ser la hipercolesterolemia familiar una enfermedad no tan común y muchas de las veces subdiagnosticada ya que para su diagnóstico se necesita de una

gran pericia y sospecha clínica por lo que su diagnóstico se torna tardío, y muchos pacientes no reciben una terapia eficaz hasta que se acercan a la edad donde ocurren eventos cardiovasculares adversos importantes, ahí radica la importancia de su diagnóstico oportuno y sobre todo eficaz.

En esa búsqueda de encontrar un fármaco eficaz desde el inicio del tratamiento y que a largo plazo disminuya los eventos arterioscleróticos cardiovasculares, y por lo tanto aumentar la supervivencia nace la necesidad de esta revisión, así Lomitapida un fármaco novedoso del cual no se ha explotado lo suficiente en cuanto a su efectividad en el manejo de estos pacientes. Existe un estudio en el cual ejemplifica el objetivo de nuestra revisión; Realizado en el 2017 por Leipold [10] donde justamente pretende medir la eficacia potencial de la Lomitapida sobre los eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE) y la supervivencia. Los resultados en el análisis del beneficio de supervivencia, comenzar con Lomitapida a los 18 años y reducir el colesterol LDL en 3.3 mmol / L desde el inicio aumentaría la esperanza de vida en 11.2 años y retrasaría el tiempo hasta el primer MACE en 5.7 años. El análisis sugirió que el tratamiento con Lomitapida de por vida podría aumentar la esperanza de vida media en 11.7 años y el tiempo hasta el primer MACE en 6.7 años.

De ahí la importancia de realizar una búsqueda sistemática encaminada a obtener la mayor cantidad de datos acerca de este fármaco comparándolo con su tratamiento estándar para demostrar sus beneficios sobre todo a largo plazo.

Objetivos

Valorar la reducción de los eventos cardiovasculares en pacientes con diagnóstico de Hipercolesterolemia familiar tratados con Lomitapida vs Estatinas.

Métodos

Criterios de elegibilidad

Se incluirán ensayos clínicos aleatorizados y cuasi aleatorizados publicados los últimos diez años, el grupo de estudio serán pacientes con hipercolesterolemia familiar, los criterios de elegibilidad serán seleccionar únicamente aquellos artículos que provenga de fuentes científicas confiables que incluyan pacientes con hipercolesterolemia familiar en tratamiento con

Lomitapida o estatinas, para luego ser comparados, estos artículos deben incluir los cambios desde el valor basal en LDL-C, colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (HDL-C) y colesterol total (CT) tras recibir el tratamiento, estos parámetros serán relacionados con la reducción de eventos cardiovasculares.

Tipo de estudio

Se incluirán ensayos controlados aleatorios (ECA) y ensayos controlados cuasialeatorios.

Tipos de participantes

Pacientes con diagnóstico de Hipercolesterolemia familiar basado en el análisis de los niveles altos de colesterol y bajos de HDL, por diagnóstico genético o ambos. Se incluirán tanto niños como adultos que hayan sido tratados con estos dos tratamientos que forman parte del estudio. Los estudios se incluirán independientemente de la duración de la enfermedad.

Se excluirán los artículos que se centren en pacientes que comparan estos dos tipos de tratamiento, en pacientes con otras patologías distintas a la Hipercolesterolemia familiar.

Tipos de intervenciones

Las principales categorías de intervenciones que se probarán en esta revisión son:

- Niveles de lipoproteínas de alta densidad (HDL), lipoproteínas de baja densidad (LDL) y colesterol Total, medidos antes y después del tratamiento, estos van a ser tomados como parámetros predictores de riesgo cardiovascular y por lo tanto futuros eventos.
- Eventos Cardiovasculares, la prescencia de cualquier evento en los pacientes que forman parte de los estudios.

Tipos de medidas de resultado

Medidas de resultado primarias

Incluiremos estudios solo si uno o más de los resultados enumerados a continuación se midieron, o se pretendía medir.

1. Disminución de los niveles de lipoproteínas de alta densidad (HDL), lipoproteínas de baja densidad (LDL) y colesterol total tras tratamiento.
2. La presencia o ausencia de eventos cardiovasculares tras tratamiento de estudio comparándolos uno vs otro.

Medidas de resultado secundarias

1. Calidad de vida relacionada con la salud, en paciente con artropatía coronaria evaluada mediante un cuestionario validado como el Cardiovascular Limitations and Symptoms Profile (CLASP)
2. Efectos adversos menos graves (leves) como intolerancia al tratamiento, reacciones alérgicas leves.
3. Recurrencia, informada como el número de casos que recaen después de una resolución exitosa.
4. Adherencia (cumplimiento) al tratamiento asignado.
5. Calificación de satisfacción o mejoría informada por el paciente con el resultado.

También informaremos los resultados de cualquier análisis de costo-efectividad asociado con los ensayos incluidos.

Momento de la medición de resultados

Las medidas de resultado se agruparán en tres períodos de tiempo diferentes: a corto plazo (dentro de un mes de la intervención), a medio plazo (de un mes a seis meses) o a largo plazo (más de seis meses).

Métodos de búsqueda para la identificación de estudios

Búsquedas electrónicas

Para este estudio obtendremos todos los estudios o la mayoría de estudios que estén disponibles para la comunidad científica. Estos se obtendrán de búsquedas electrónicas realizadas en Medline (Ovid Online), The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), EMBASE, Scientific Electronic library (SciELO).

También buscaremos en ClinicalTrials.gov y en la Plataforma de Registro de Ensayos Clínicos Internacionales de la OMS para los ensayos en curso y finalizados recientemente. No se aplicarán restricciones de idioma.

En MEDLINE (Ovid Online), se combinará una estrategia de búsqueda por tema específico con la versión que maximiza la sensibilidad de la estrategia de búsqueda Cochrane altamente sensible para identificar ECA [11]. Las estrategias de búsqueda desarrolladas para CENTRAL y MEDLINE se informan en la tabla 1. Estas estrategias se modificarán para su uso en las otras bases de datos.

Buscando otros recursos

Las listas de referencias de los informes de estudios clave y los artículos de revisión se buscarán manualmente. Se establecerá contacto con los autores de correspondencia de los estudios incluidos y los investigadores conocidos en el campo del tratamiento de la HF para ayudar a identificar los estudios publicados y no publicados potencialmente relevantes.

Recogida y análisis de datos

Selección de estudios

Diez autores seleccionarán de forma independiente el título y el resumen de todos los resultados de la búsqueda. Se recuperarán los informes completos de los estudios potencialmente elegibles y los mismos 10 autores realizarán la selección de los estudios con la orientación de un formulario de elegibilidad estandarizado. Cualquier desacuerdo se resolverá consultando a un décimo primer autor. Si la elegibilidad aún no está clara, nos comunicaremos con los autores del estudio para obtener aclaraciones.

Extracción y gestión de datos

Cinco autores de la revisión extraerán los datos de forma independiente según la implementación de un formulario de extracción de datos estandarizado y probado. Los desacuerdos se resolverán por consenso cuando sea posible, pero se consultará a un sexto autor de la revisión si no se puede llegar a un consenso. La entrada de datos en Review Manager 2014 V.5.3 (Cochrane, Copenhagen, Denmark). estará a cargo de un revisor.

Evaluación del riesgo de sesgo en los estudios incluidos

La evaluación del riesgo de sesgo en los estudios incluidos se basará en la aplicación de la herramienta "Riesgo de sesgo" de Cochrane [11]. Diez autores de la revisión informarán de forma independiente sobre los siguientes siete dominios: generación de la secuencia, ocultación de la asignación, cegamiento de los participantes y del personal, cegamiento de la evaluación de resultado, la integridad de los datos de resultado, el informe selectivo de los datos de resultado y cualquier otro fuente de sesgo relevante pero no informado en los dominios anteriores

Tabla 1 Términos MESH para la estrategia de búsqueda de estudios clínicos

Búsqueda	Término MESH principal	Términos de entrada (MESH)
1	Hyperlipoproteinemia Type I	OR Apolipoprotein C-II Deficiency OR Burger-Grutz Syndrome OR C-II Anapolipoproteinemia OR Chylomicronemia, Familial OR Familial Fat-Induced Hypertriglyceridemia OR Familial Hyperchylomicronemia OR Familial Hyperlipoproteinemia Type 1 OR Familial LPL Deficiency OR Familial Lipoprotein Lipase Deficiency OR Hyperchylomicronemia, Familial OR Hyperlipemia, Essential Familial OR Hyperlipemia, Idiopathic, Burger-Grutz Type OR Hyperlipoproteinemia Type Ia OR Hyperlipoproteinemia Type Ib OR Hyperlipoproteinemia, Type I OR Hyperlipoproteinemia, Type Ia OR Hyperlipoproteinemia, Type Ib OR LIPD Deficiency OR Lipase D Deficiency OR Lipoprotein Lipase Deficiency OR Lipoprotein Lipase Deficiency, Familial.
2	1 & Anticholesteremic Agents	OR Anticholesteremic Drugs OR Anticholesteremics OR Cholesterol Inhibitors OR Hypocholesteremic Agents OR Inhibitors, Cholesterol OR Lomitapide OR Juxtapid OR Lojuxta OR Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors OR HMG-CoA Reductase Inhibitor OR HMG-CoA Reductase Inhibitors OR Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitor OR Inhibitors, HMG-CoA Reductase OR Inhibitors, Hydroxymethylglutaryl-CoA OR Inhibitors, Hydroxymethylglutaryl-Coenzyme A Statin OR Statins OR Statins, HMG-CoA
3	1 & Heart Disease Risk Factors	OR Cardiovascular Risk OR Cardiovascular Risk Factors OR Cardiovascular Risk Score OR Residual Cardiovascular Risk OR Risk Factors for Cardiovascular Disease OR Risk Factors for Heart Disease.

Se realizará una evaluación separada del riesgo de sesgo para los dominios de cegamiento y la evaluación de resultado incompleta para las medidas de resultado informadas por el paciente (p. Ej., eventos cardiovasculares) o informadas objetivamente (p. Ej., Número de eventos adversos y tasa de recurrencia). Clasificaremos el riesgo de sesgo para cada dominio como bajo, poco claro o alto. Se consultará a un décimo primer autor de la revisión en caso de que no se pueda llegar a un consenso.

Existen formas válidas de cegar al participante para la mayoría de las intervenciones físicas utilizadas

en el tratamiento de la hipercolesterolemia familiar. La evidencia de la evaluación del cegamiento exitoso de los participantes es necesaria para calificar un riesgo bajo de sesgo en la sección "cegamiento de los participantes y el personal". La evaluación de resultado incompleta (debido a la deserción o las exclusiones) se considerará de alto riesgo de sesgo si no se ha utilizado un protocolo por intención de tratar.

Medidas del efecto del tratamiento

Para los resultados continuos (por ejemplo eventos cardiovasculares), se utilizarán las diferencias de medias (DM) y los intervalos de confianza (IC) del 95% correspondiente para medir el efecto del tratamiento. Cuando sea apropiado, utilizaremos las puntuaciones finales en lugar de cambiar las puntuaciones. Se utilizarán diferencias de medias estandarizadas (DME) cuando se utilicen diferentes escalas de medición; no agruparemos las puntuaciones finales y de cambios para los SMD. La DME se traducirá hacia atrás a una escala típica (por ejemplo de 0 a 10 para eventos cardiovasculares) multiplicando la DME por una desviación estándar típica entre personas (p. Ej., La desviación estándar del grupo de control al inicio del ensayo más representativo).

Para los resultados dicotómicos como los eventos adversos, se calcularán los cocientes de riesgos (RR) y los IC del 95%.

Problemas de unidad de análisis

Pueden surgir problemas de unidad de análisis en estudios que incluyen participantes con hipercolesterolemia familiar. Cuando los resultados se informan por pies y no hay ajustes disponibles, intentaremos realizar análisis de sensibilidad para evaluar el impacto de incluir datos no corregidos en los resultados. Si los números con eventos cardiovasculares son altos, primero intentaremos corregir esto ajustando el 'tamaño de muestra efectivo' para tener en cuenta el hecho de que el participante, y no la hipercolesterolemia familiar, ha sido tratado como la unidad aleatoria análisis. Si esto no es posible, exploraremos los efectos de excluir el ensayo de los análisis agrupados. Se analizarán los datos de los ensayos cruzados (cross-over) en el primer período de tiempo para evitar la secuenciación o los efectos de arrastre. Los datos presentados en diferentes puntos temporales dentro o entre los estudios se agruparán para su presentación según la

duración del seguimiento; corto plazo (menos de cuatro semanas), mediano plazo (cuatro semanas a menos de seis meses) y largo plazo (mayor o igual a seis meses). Si se identifican estudios con múltiples brazos, incluiremos los brazos relevantes según nuestro protocolo. Cuando se combinan dos comparaciones con el mismo grupo de control en el mismo metanálisis, se dividirá a la mitad el grupo de control para evitar el doble recuento.

Lidiar con los datos faltantes

Intentaremos establecer contacto con los autores del ensayo para obtener información y datos faltantes. Cuando sea posible, intentaremos analizar los datos disponibles mediante los principios de intención de tratar. Cuando sea posible, se calcularán las desviaciones estándar (DE) faltantes de otras estadísticas como los errores estándar, los intervalos de confianza o los valores de p, de acuerdo con los métodos recomendados en el Manual Cochrane para Revisiones sistemáticas de Intervenciones. No imputaremos SD faltantes de otras fuentes. Cuando sea posible, realizaremos análisis de sensibilidad para explorar los efectos de los datos binarios faltantes cuando superen el 10% de la población del ensayo.

Evaluación de heterogeneidad

La heterogeneidad estadística se evaluará mediante la inspección visual del diagrama de bosque y teniendo en cuenta la estadística de I^2 a un nivel de significación de $P < 0,10$. El nivel de inconsistencia entre los ensayos será definido por la estadística I^2 y se interpretará de la siguiente manera: 0% a 40% podría no ser importante; Del 30% al 60% puede representar una heterogeneidad moderada; Del 50% al 90% puede representar una heterogeneidad sustancial; 75% a 100% heterogeneidad considerable [11].

Evaluación de los sesgos de notificación

Cuando un número suficiente de ensayos (más de diez ensayos) contribuyan al análisis de un resultado primario, se generará un gráfico de embudo para explorar posibles sesgos de estudios pequeños. Al interpretar los gráficos en embudo, examinaremos las diferentes razones posibles para la asimetría del gráfico en embudo, como se describe en la sección 10.4 del Manual [11].

Para evaluar el sesgo de informe de los resultados, se compararán los protocolos de los ensayos con los informes publicados. Para los estudios publicados después del 1 de enero de 2010, examinaremos el Registro de Ensayos Clínicos en la Plataforma de Registro de Ensayos Clínicos Internacionales de la Organización Mundial de la Salud para el protocolo del ensayo. Cuando sea evidente que los resultados declarados a priori (p. Ej., En un protocolo de ensayo) no se han informado o se informan de forma selectiva, esto se indicará en la tabla "Riesgo de sesgo".

Síntesis de datos

Cuando se considere apropiado, se combinarán los resultados de grupos de ensayos comparables mediante los modelos de efectos fijos y de efectos aleatorios. La elección del modelo a informar se basará en una consideración cuidadosa del grado de heterogeneidad y si se puede explicar, además de otros factores, como el número y el tamaño de los estudios incluidos. Usaremos IC del 95% en todo momento. Consideraremos no agrupar los datos cuando exista una heterogeneidad considerable ($I^2 > 75\%$) que no pueda explicarse por la diversidad de características metodológicas o clínicas entre los ensayos. Cuando no sea apropiado agrupar los datos, todavía presentaremos los datos de los ensayos en los análisis o tablas con fines ilustrativos y los informaremos en el texto.

Análisis de subgrupos e investigación de heterogeneidad

Cuando los datos lo permitan, planeamos realizar los siguientes análisis de subgrupos:

1. Edad (menores de 18; 18 a 35; más de 35 años)
2. Género
3. Índice de masa corporal (menos de 25 kg / m²; más de 25 kg / m²)
4. Diagnóstico de la enfermedad (menos de tres meses; mayor o igual a tres meses)
5. Nivel de actividad física (deportistas o niveles elevados de actividad física; no deportistas o sedentarios).

Los subgrupos anteriores se analizarán en los puntos temporales principales (menos de un mes, un mes a menos de seis meses y seis meses o más) para cada tipo de intervención.

Investigaremos si los resultados de los subgrupos son significativamente diferentes mediante la inspección de la superposición de los IC y la realización de la prueba para las diferencias de subgrupos disponible en RevMan 2014.

Análisis de sensibilidad

Si hay datos suficientes, realizaremos análisis de sensibilidad sobre varios aspectos de la metodología del ensayo y la revisión. Estos incluirán análisis de sensibilidad para explorar:

1. los efectos sobre los resultados primarios de la exclusión de ensayos con riesgo alto o incierto de sesgo de selección (restringiendo así el análisis a los estudios con bajo riesgo de sesgo de selección debido al uso de métodos adecuados de ocultación de la asignación);
2. los efectos de la exclusión de ensayos informados sólo en actas de congresos u otros informes breves;
3. los efectos sobre los resultados primarios de comparar estudios con tamaños de muestra más pequeños (menos de 50 casos en cada grupo) versus más grandes;
4. los efectos de la falta de datos binarios; y
5. la elección del modelo estadístico para agrupar los datos (efectos fijos versus efectos aleatorios).

Evaluación de la calidad de la evidencia y tablas de 'Resumen de hallazgos'

Utilizaremos el enfoque Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) para evaluar la calidad del conjunto de pruebas para cada resultado enumerado en Tipos de medidas de resultado [12]. La calificación de calidad "alta" se reserva para un conjunto de pruebas basadas en ECA. Podemos degradar la calificación de calidad a "moderada", "baja" o "muy baja" según la presencia y el alcance de cinco factores: limitaciones del estudio, inconsistencia del efecto, imprecisión, indirecta y sesgo de publicación.

Cuando haya evidencia suficiente, se prepararán tablas de "Resumen de los hallazgos" para cada comparación utilizando la evidencia disponible para los tres resultados primarios. Planeamos presentar los resultados en los tres períodos de tiempo establecidos (corto, mediano y largo plazo).

Correcciones del protocolo

Para documentar las enmiendas futuras a este protocolo el plan de registro usará la Guía PROSPERO y actualización en dicha base de datos.

Resultados finales

Serán publicadas en versión resumida en el protocolo PROSPERO y enviadas en forma completa a una revista Indexada para conocimiento de la comunidad científica.

Abreviaturas

ASCVD enfermedades cardiovasculares ateroscleróticas. HF: Hipercolesterolemia familiar. LDL lipoproteínas de baja densidad. MACE: eventos cardiovasculares adversos mayores.

Contribuciones de los autores

MTV: conceptualización, adquisición de fondos, investigación, recursos, software, redacción - borrador original.

LAMA: conceptualización, investigación, validación, visualización, administración de proyecto.

FGMB: Supervisión, validación, metodología, escritura: revisión y edición.

DFBZ: Supervisión, validación, metodología.

Todos los autores leyeron y aprobaron la versión final del manuscrito.

Información de los autores

Maritza Torres Valdez, Doctora en medicina y cirugía por la Universidad Católica de Cuenca (2007), Especialista en Medicina Familiar por la Universidad del Azuay (2012), Master en endocrinología avanzada por la Universidad de Alcalá (2015). Correo Electrónico: torres.maritza78@yahoo.es Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-7038-747X>.

Lorena Alexandra Muñoz Avila, Médica por la Universidad de Cuenca (2017) Correo Electrónico: lorem1092@gmail.com, Orcid: <http://Orcid.org/0000-0001-7444-4788>

Referencias

1. Turgeon RD, Barry AR, Pearson GJ. Familial hypercholesterolemia: Review of diagnosis, screening, and treatment. *Can Fam Physician*. 2016 Jan;62(1):32-7. PMID: 26796832; PMCID: [PMC4721838](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26796832/).
2. Giammanco A, Cefalù AB, Noto D, Averna MR. Therapeutic Options for Homozygous Familial Hypercholesterolemia: The Role of Lomitapide. *Curr Med Chem*. 2020; 27(23):3773-3783. DOI: 10.2174/0929867326666190121120735. PMID: [30663562](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30663562/)
3. Chou R, Dana T, Blazina I, Daeges M, Jeanne TL. Statins for Prevention of Cardiovascular Disease in Adults: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2016 Nov 15; 316(19):2008-2024. DOI: 10.1001/jama.2015.15629. Erratum in: *JAMA*. 2020 Feb 18; 323(7):669. PMID: [27838722](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27838722/).
4. Raal FJ, Hovingh GK, Catapano AL. Familial hypercholesterolemia treatments: Guidelines and new therapies. *Atherosclerosis*. 2018 Oct;277:483-492. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.859. PMID: [30270089](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30270089/).
5. Vuorio A, Kuoppala J, Kovanen PT, Humphries SE, Tonstad S, Wiegman A, Drogari E, Ramaswami U. Statins for children with familial hypercholesterolemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Nov 7; 2019(11):CD006401. DOI: 10.1002/14651858.CD006401.pub5. PMID: 31696945; PMCID: [PMC6836374](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31696945/).
6. Mata P, Alonso R, Ruiz A, et al. Diagnóstico y tratamiento de la hipercolesterolemia familiar en España: documento de consenso [Diagnosis and treatment of familial hypercholesterolemia in Spain: Consensus document]. *Aten Primaria*. 2015; 47(1):56-65. DOI:10.1016/j.aprim.2013.12.015. PMCID: [PMC6983801](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24683801/)
7. Turgeon RD, Barry AR, Pearson GJ. Familial hypercholesterolemia: Review of diagnosis, screening, and treatment. *Can Fam Physician*. 2016; 62(1):32-37. PMCID: [PMC4721838](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26796832/).
8. Stefanutti C. Lomitapide-a Microsomal Triglyceride Transfer Protein Inhibitor for Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *Curr Athero*

Carlos Enrique Ortega Espinoza, Médico por la Universidad Central del Ecuador (2014). Correo Electrónico: carlos.ortega.espinoza@gmail.com, Orcid: <http://orcid.org/0000-0001-7667-7761>

Franklin Geovany Mora Bravo, Doctor en medicina y cirugía (Universidad de Cuenca, 2003), Especialista en Medicina Interna (Universidad Nacional de Loja, 2003), Especialista en Nefrología (Universidad Nacional Autónoma de México, 2008), Diploma Superior en Educación Universitaria por Competencias (Universidad del Azuay, 2013), Magister en Investigación de la salud (Universidad de Cuenca, 2017). Correo electrónico: franklin.mora@ucuenca.edu.ec, Orcid: <http://orcid.org/0000-0002-5978-3420>

Diego Fernando Barzallo Zeas, Médico por la Universidad del Azuay (2018). Correo Electrónico: diego.barzallo93@hotmail.com, Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-6038-610X>

Financiamiento

Los autores financiaran los gastos incurridos en la producción de esta investigación.

Disponibilidad de datos y materiales

Los conjuntos de datos generados y / o analizados durante el estudio actual no están disponibles públicamente debido a la confidencialidad de los participantes, pero están disponibles a través del autor de correspondencia bajo una solicitud académica razonable.

Declaraciones éticas

No aplica a revisiones sistemáticas.

Protección de personas

No aplica a revisiones sistemáticas.

Confidencialidad de los datos

No aplica a revisiones sistemáticas.

Consentimiento de publicación

No aplica a revisiones sistemáticas.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de intereses. No existen entidades patrocinadoras o financieras en esta investigación.

- scler Rep. 2020 Jun 18;22(8):38. DOI: 10.1007/s11883-020-00858-4. Erratum in: Curr Atheroscler Rep. 2020 Jul 15;22(8):41. PMID: [32557261](#); PMCID: PMC7303073..
9. D'Erasmus L, Minicocci I, Nicolucci A, Pintus P, Roeters Van Lennep JE, Masana L, et al. Autosomal Recessive Hypercholesterolemia: Long-Term Cardiovascular Outcomes. J Am Coll Cardiol. 2018 Jan 23;71(3):279-288. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.11.028. Erratum in: J Am Coll Cardiol. 2018 Mar 6;71(9):1058. PMID: [29348020](#).
10. Leopold R, Raal F, Ishak J, Hovingh K, Phillips H. The effect of lomitapide on cardiovascular outcome measures in homozygous familial hypercholesterolemia: A modelling analysis. Eur J Prev Cardiol. 2017 Nov;24(17):1843-1850. DOI: 10.1177/2047487317730473. Epub 2017 Sep 19. PMID: [28925748](#).
11. Higgins JPT, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews Of Interventions. Version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration, 2011. SU: cochrane-handbook.org
12. Balshem H, Helfand M, Schünemann H. GRADE guidelines: Rating the quality of evidence. Clin Epidemiol. 2011 Apr;64(4):401-6. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2010.07.015. Epub 2011 Jan 5. PMID: [21208779](#)

DOI: Digital Object Identifier

PMID: PubMed Identifier

SU: Short URL

Nota del Editor

La Revista Ecuatoriana de Pediatría permanece neutral con respecto a los reclamos jurisdiccionales en mapas publicados y afiliaciones institucionales.
