

# IMPLANTACIÓN DE UN PROGRAMA DE CRIBADO BIOQUÍMICO Y GENÉTICO DE HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR

Colaboración entre el laboratorio clínico y las unidades de riesgo cardiovascular en la consecución de objetivos terapéuticos lipídicos

**PROYECTO ARIAN II**



## Arian

PROGRAMA DE DETECCIÓN PRECOZ DE  
HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR

# IMPLANTACIÓN DE UN PROGRAMA DE CRIBADO BIOQUÍMICO Y GENÉTICO DE HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR

Colaboración entre el laboratorio clínico y las unidades de riesgo cardiovascular en la consecución de objetivos terapéuticos lipídicos

## PROYECTO ARIAN II

### ÍNDICE

PRESENTACIÓN .....	04
<b>1.</b> REQUISITOS DE PARTICIPACIÓN EN ESTE PROYECTO .....	06
<b>2.</b> PLAN DE TRABAJO .....	06
<b>3.</b> COMUNICACIÓN CON LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ARTERIOSCLEROSIS PARA RESOLUCIÓN DE DUDAS DEL PROYECTO .....	06
<b>4.</b> INTRODUCCIÓN .....	06
<b>5.</b> JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO .....	07
<b>6.</b> HIPÓTESIS .....	08
<b>7.</b> OBJETIVOS .....	08
<b>8.</b> MATERIAL Y MÉTODOS .....	09
<b>9.</b> ESTUDIOS GENÉTICOS .....	12
<b>10.</b> ANÁLISIS DE DATOS .....	13
<b>11.</b> BIBLIOGRAFÍA .....	14
<b>12.</b> ANEXOS Y DOCUMENTOS DE APOYO .....	15

## PRESENTACIÓN

### Estimado colaborador:

La Hipercolesterolemia Familiar (HF) es la dislipemia hereditaria más común, sin diagnóstico ni tratamiento adecuado y la más grave. La confirmación de la enfermedad requiere del diagnóstico molecular, a través de la secuenciación de los genes candidatos. La Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA, [www.se-arteriosclerosis.org](http://www.se-arteriosclerosis.org)), a través de su red de Unidades de Lípidos distribuida por todo el territorio nacional, permite una atención especializada para estos pacientes. Aunque no se conoce con exactitud la prevalencia de HF en nuestro país, se tiene el convencimiento de un claro infradiagnóstico.

La SEA tiene entre sus objetivos identificar de forma correcta a aquellos pacientes con hipercolesterolemia que padecen de HF. Por ello, la SEA, con la colaboración de Sanofi, promueve el proyecto ARIAN, cuyo objetivo primordial es la anticipación del diagnóstico molecular de la HF en sujetos que han sido inicialmente identificados como hipercolesterolémicos en los distintos laboratorios clínicos, para su posterior remisión a las unidades clínicas correspondientes y completar así los estudios clínicos y familiares.

Quiero aprovechar esta oportunidad para agradecerle tu colaboración, tanto desde el lado del laboratorio clínico como de la unidad asistencial, en el proyecto ARIAN.

Un cordial saludo.



### **Dr. Pedro Valdivielso Felices**

Presidente de la Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA).  
Servicio de Medicina Interna, Hospital Virgen de la Victoria, Málaga.  
Catedrático de Medicina en la Universidad de Málaga.

## EQUIPO COORDINADOR DEL PROYECTO ARIAN



### **Dra. Teresa Arrobas Velilla**

Coordinadora de Laboratorios clínicos. FEA Bioquímica Clínica/Laboratorio de Nutrición y RCV. Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla.



### **Dr. Ramón Pérez Temprano**

Coordinador clínico. FEA Unidad de Riesgo Vascular. Medicina Interna. Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla.



### **Dr. Ángel Brea**

Coordinador de la Sociedad Española de Arteriosclerosis. Jefe del Servicio de Medicina Interna. Hospital San Pedro, Logroño.

## 1. REQUISITOS DE PARTICIPACIÓN EN ESTE PROYECTO

1. Ser miembro de una Unidad de Lípidos de la Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA), o ser socio de la misma.
2. Firma de un compromiso de colaboración por el Jefe de Servicio del Laboratorio de Análisis Clínicos y por el facultativo responsable de la validación analítica.
3. Para el correcto desarrollo del proyecto, los coordinadores informarán debidamente a cada centro del funcionamiento del mismo; asimismo, para participar en el proyecto ARIAN, cada centro debe recabar las pertinentes autorizaciones para poder llevarlo a cabo. No se podrá implementar el proyecto en ningún centro cuya gerencia no haya otorgado su consentimiento por escrito.

## 2. PLAN DE TRABAJO

Fecha estimada para el desarrollo del proyecto ARIAN 2019:

- Fecha de inicio del proyecto: Mayo 2019.
- Fecha de finalización del proyecto: Mayo 2020.

## 3. COMUNICACIÓN CON LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ARTERIOSCLEROSIS PARA RESOLUCIÓN DE DUDAS DEL PROYECTO

Se dispone de un correo electrónico para dudas y consultas con los coordinadores:

**Email:** [proyecto.arian@se-arteriosclerosis.org](mailto:proyecto.arian@se-arteriosclerosis.org)

## 4. INTRODUCCIÓN

La hipercolesterolemia familiar (HF) es el trastorno genético más frecuente asociado con enfermedad coronaria prematura debido a la presencia de concentraciones de colesterol LDL (cLDL) incrementadas desde el nacimiento. Su mecanismo de transmisión es autosómico dominante y aproximadamente la mitad de la descendencia de las personas afectadas heredarán la enfermedad (Nordestgaard *et al.*, 2013).

Las mutaciones en el gen del receptor LDL o, menos frecuentemente, las mutaciones del gen de la apolipoproteína B (APOB) y del gen Proprotein Convertase Subtilisin/kexintype9 (PCSK9) son las principales responsables de esta patología, aunque también influyan otras alteraciones genéticas (Bourbon *et al.*, 2017; Berberich and Hegele, 2018).

La prevalencia de la HF heterocigota en la población general europea es aproximadamente 1 de cada 300-500 personas (1 de cada 250-300 en España), estimándose en 100.000 el número de españoles que padecen este trastorno. Datos recientes de población catalana estiman una prevalencia de HF heterocigota de 1 caso cada 192 habitantes (Zamora *et al.*, 2017). La HF homocigota es mucho más infrecuente. En el conjunto de nuestra nación se calcula que uno de cada 495.000 habitantes sufriría esta forma genética

(Sánchez-Hernández *et al.*, 2018) (Sánchez-Hernández *et al.*, 2016) incluyendo el receptor de LDL (LDLR); su aproximación terapéutica también es muy distinta (Ascaso *et al.*, 2015).

La introducción entre las opciones de tratamiento de los inhibidores de PCSK9 ha contribuido a mejorar el nivel de control de la hipercolesterolemia, si bien su accesibilidad no está generalizada y su prescripción está restringida no solo a ciertos niveles de colesterol de LDL sino también a la coexistencia de enfermedad vascular establecida (Masana *et al.*, 2017). La terapia con iPCSK9 no solo reduce de forma adicional los niveles de cLDL cuando se añaden a la terapia combinada convencional (estatinas + ezetimiba), sino que incluso son capaces en corto espacio de tiempo de regresar los depósitos cutáneos de colesterol (Bea *et al.*, 2017).

*El diagnóstico clínico se basa en la presencia de concentraciones elevadas de cLDL, historia familiar de hipercolesterolemia, antecedentes de ECV personal y familiar, y presencia de xantomas o arco corneal en el sujeto afecto. “El diagnóstico de precisión se realiza mediante la identificación de la mutación genética responsable de la hipercolesterolemia”* (Sturm *et al.*, 2018).

## 5. JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO

La posibilidad de realizar análisis genéticos de HF a los pacientes y sus familiares afectos, es una información con alto potencial en la investigación y el diagnóstico de esta patología, ya que es una de las pocas enfermedades que cumple los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para un cribado sistemático.

En la HF se han utilizado varias estrategias para el diagnóstico precoz, que pueden resumirse en tres tipos de cribado: poblacional, oportunista y familiar (Valdivielso, 2017). La estrategia oportunista, aquella que tiene lugar al interactuar el paciente con el sistema sanitario y, en concreto, con el laboratorio no es despreciable; varios estudios han publicado resultados al respecto (Bell *et al.*, 2012, 2014; Kirke *et al.*, 2015).

En el conjunto del Sistema Sanitario Español y con los procedimientos de identificación y asistenciales actuales, la HF es una enfermedad a menudo infratratada, y quienes la padecen frecuentemente no consiguen alcanzar los objetivos terapéuticos marcados por las guías de práctica clínica: menos del 5% de los casos con confirmación genética de HF están en objetivo terapéutico óptimo y menos del 15% de ellos están recibiendo el máximo tratamiento combinado (Mata *et al.*, 2011), aunque más recientemente la terapia combinada con iPCSK9 ha contribuido a mejorar estas cifras (Kastelein *et al.*, 2015).

En un intento de revertir este panorama surge esta iniciativa, **que propone la implicación del laboratorio clínico en la estrategia de cribado poblacional de la HF y en la consecución de objetivos terapéuticos de los pacientes afectados por esta enfermedad.** La ampliación por parte del Laboratorio de Análisis Clínicos (LAC) o Bioquímica Clínica (LBC) de determinaciones bioquímicas, junto con el empleo de determinados marcadores bioquímicos y cocientes de riesgo aterogénico, así como la aplicación de diferentes algoritmos diagnósticos en el procedimiento de validación de las analíticas de atención primaria, permitiría al LAC/LBC la realización de un informe clínico con los resultados obtenidos, aportando orientaciones diagnósticas o posibles determinaciones genéticas existentes para cada patología, que facilitarían al clínico la toma de decisiones.

Este informe de laboratorio personalizado para cada paciente de Atención Primaria ofrecería al médico peticionario una herramienta muy útil para contribuir al correcto diagnóstico y tratamiento de las diferentes dislipemias. Además, favorecería un ahorro en derivaciones al especialista, y facilitaría un cribado de aquellas personas con alteraciones lipídicas muy acusadas, a los cuales se les priorizaría una consulta con el médico especialista en la Unidad de Lípidos (UL) o de Riesgo Cardiovascular (RCV) de cada centro. Complementariamente, si el LAC/LBC contactara por teléfono o correo electrónico con el médico de atención primaria para informarle de la conveniencia de que remita al paciente a la UL correspondiente para proceder a su estudio, se incrementaría la posibilidad de identificación de la gran mayoría de pacientes con HF así como de un diagnóstico y tratamiento óptimos.

Por otra parte, el médico de atención primaria al recibir un informe del laboratorio -en la analítica previamente solicitada- alertando de que el paciente presenta valores superiores de cLDL a los rangos de normalidad, o alteraciones en los marcadores bioquímicos ampliados y cocientes de riesgo, junto a la posibilidad de un contacto telefónico con el analista o clínico experto en lípidos, le permitirá disponer de otras herramientas facilitadoras del diagnóstico clínico de HF y de un protocolo de actuación.

El listado de pacientes cribados con una posible HF será remitido también a la UL correspondiente, reseñando aquellos pacientes en los que se ha contactado con su médico de atención primaria. Pasado un tiempo prudencial - 15 días -, si no tuvieran en la UL una petición de consulta por parte del médico de atención primaria, sería ésta la encargada de intentar comunicar directamente con el médico responsable.

Por lo tanto, desde la SEA se propone llevar a cabo un proyecto que evalúe la **creación de un binomio bioquímico/analista de laboratorio y clínico especialista de UL** como una herramienta de identificación de la HF y la consecución del cumplimiento de los objetivos terapéuticos de estos pacientes, así como la prevención de la enfermedad cardiovascular en ellos.

## 6. HIPÓTESIS

Existe un alto porcentaje de pacientes afectados de HF no identificados. Si el analista del LAC/LBC alertara al médico peticionario y a los facultativos pertenecientes a las unidades de RCV de los valores de cLDL muy superiores a los rangos de normalidad, se aumentaría el porcentaje de afectos conocidos de esta patología, así como la consecución de los objetivos lipídicos marcados por las guías de práctica clínica.

## 7. OBJETIVOS

### 7.1 OBJETIVO PRIMARIO

Determinar el número de pacientes diagnosticados de HF tras implantar un nuevo procedimiento de cribado desde el LAC/LBC y la creación de binomios bioquímicos o analista de laboratorio / clínico experto en RCV.

### 7.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Valorar el rendimiento de esta estrategia de cribado mediante el cálculo del porcentaje de pacientes estudiados con diagnóstico de certeza de HF.
- Analizar la repercusión de este procedimiento en la actividad clínica de los médicos de las Unidades de Lípidos.
- Establecer el porcentaje de pacientes de la población estudiada que logran los objetivos terapéuticos lipídicos establecidos por la Guía europea para el manejo de las dislipemias.

## 8. MATERIAL Y MÉTODOS

### 8.1 METÓDICA DE CRIBADO: ANÁLISIS RETROSPECTIVO

Con el fin de realizar un cribado de hipercolesterolemias familiares en el área sanitaria de Atención Primaria, se realizará en cada LAC/LBC un análisis retrospectivo mediante una consulta al sistema informático disponible en cada laboratorio (SIL), así como análisis prospectivos en el procedimiento diario de validación facultativa de analíticas.

En primer lugar, se seleccionarán de las bases de datos pertenecientes a los SIL aquellos pacientes que presenten valores de cLDL directos o calculados en adultos superiores a 250 mg/dL desde el 1 de enero de 2017 hasta el 31 de diciembre de 2018 (24 meses). Los posibles casos pediátricos, es decir, pacientes menores de 4 a 18 años con cLDL directos o calculados superiores a 160 mg/dL, se excluirán de esta primera fase del proyecto, dado que se ha decidido por parte de los coordinadores, de acuerdo con la SEA, centrar el presente proyecto solo en población adulta. En una fase posterior, se lanzará el proyecto "ARIAN NIÑOS" donde se procederá a estudiar la población infantil de forma similar a los adultos.

La consulta al SIL deberá **incluir Nombre y Apellidos del paciente, área sanitaria u hospital al que pertenece** (importante en el caso de laboratorios donde se centralizan analíticas de atención primaria), **número de historia clínica, edad** o, si la analítica contuviera los siguientes parámetros bioquímicos (no son parámetros obligatorios para la selección del paciente), **glucosa, HbA1c, TSH, triglicéridos, GOT, GPT, GGT**.

Una vez realizada la consulta, el analista de laboratorio descartará, consultando cada historia clínica o los parámetros complementarios de la analítica resultante de la búsqueda, aquellos pacientes que puedan presentar incrementos de cLDL secundarios a otras patologías (alteraciones de TSH, hepatopatías, gestantes...). Además, se revisará siempre la última analítica de cada paciente para comprobar si se ha normalizado o no la concentración de colesterol de la cifra que se ha obtenido en la consulta al SIL. Si es así, se adjuntará un comentario con la nueva concentración de cLDL y la fecha de dicha analítica. En caso contrario, como se expuso anteriormente, se comunicará al médico de atención primaria solicitante de la analítica -mediante el correo electrónico corporativo y/o telefónicamente- la sospecha de que su paciente pudiera portar una HF, y se le detallarán los pormenores del proyecto ARIAN, sugiriéndole que informe del mismo al paciente y de la necesidad de su remisión a la UL correspondiente para ser revisado por el especialista y poder participar en el proyecto.

Paralelamente, el analista de laboratorio facilitará la información al clínico correspondiente por correo corporativo y este revisará la documentación recibida y comenzará a citar en su consulta a los pacientes, comenzando por aquellos con concentraciones de cLDL más elevadas. El proceso de citación en las UL/RCV se valorará en cada centro hospitalario, atendiendo a la solicitud de consulta por parte del médico de atención primaria una vez informado por el LAC/LBC. En el orden de citación se dará prioridad a aquellos con niveles de cLDL más elevados. Si pasado un tiempo prudencial – 15 días – no tuvieran en la UL una petición de consulta por parte del médico de atención primaria, será ésta la encargada de intentar comunicar directamente con el médico responsable, exponiéndole el caso del paciente y acordando con él una cita prioritaria. El médico de atención primaria informará al paciente y le transmitirá el lugar y hora de su nueva cita. **No se debe llamar a los pacientes directamente desde el listado sin haber informado a su médico de atención primaria y que éste haya puesto en conocimiento del paciente la cita prioritaria en la UL/RCV.**

**IMPORTANTE**

Una vez que el paciente acude a la consulta de la UL/RCV, se le explicará en primer lugar que se le ha contactado debido a sus altos valores plasmáticos de c-LDL para solicitarle su participación en el proyecto ARIAN promovido por la SEA, el cual tiene como objetivo la detección precoz de la HF. Se le realizará una consulta convencional de valoración de sus factores de riesgo, antecedentes familiares y personales.

Se emitirá un diagnóstico de sospecha de HF si el paciente alcanza 6 o más puntos en los “Criterios de la red de clínicas de lípidos holandesas para el diagnóstico de hipercolesterolemia familiar” (WHO publication No. WHO7HGN/FH/CONS/99.) (Figura 1). En tales casos, se facilitará al paciente una HOJA INFORMATIVA SOBRE LA HF (Anexo 1), y los documentos necesarios para la realización de un test genético.

Cada centro deberá realizar una prueba genética en este proyecto ARIAN a un mínimo de 5 casos índice con sospecha diagnóstica de HF (6 o más puntos en los criterios de la red de clínicas de lípidos holandesas). Los test genéticos se realizarán conforme a la práctica clínica habitual, considerando que se está respondiendo a una solicitud de estudio por parte de la atención primaria.

<b>Historia familiar</b>	
Familiar de primer grado con enfermedad coronaria prematura (hombres <55 años y mujeres < 60 años) y/o	1
Familiar de primer grado con niveles de cLDL > 210 mg/dl	
Familiar de primer grado con xantomas tendinosos y/o arco corneal < 45 años y/o	2
Familiar < 18 años con cLDL ≥ 150 mg/dl	
<b>Antecedentes personales</b>	
Paciente con enfermedad coronaria prematura (hombres < 55 años y mujeres < 60 años)	2
Paciente con enfermedad cerebrovascular o arterial periférica prematura (hombres < 55 años y mujeres < 60 años)	1
<b>Examen físico</b>	
Xantomas tendinosos	6
Arco corneal < 45 años	4
<b>Análisis de laboratorio</b>	
cLDL ≥ 330 mg/dl	8
cLDL 250-329 mg/dl	5
cLDL 190-249 mg/dl	3
cLDL 155-189 mg/dl	1
<b>Análisis genético</b>	
Mutación funcional en el gen del RLDL, APOB o PCSK9	8
<b>Diagnóstico de HF:</b>	
Certeza: ≥ 8 puntos; probable: 6-7 puntos; posible: 3-5 puntos	

**Figura 1.** Criterios de la red de clínicas de lípidos holandesas para el diagnóstico de hipercolesterolemia familiar.

Todos los pacientes remitidos a las UL, independientemente de su entrada o no en el proyecto ARIAN, recibirán los cuidados, consejos y tratamientos que habitualmente éstas ofrecen en el manejo de las hipercolesterolemias. En aquellos pacientes con diagnóstico clínico o genético de HF, se procederá al cribado en cascada de familiares, comenzando por los de primer grado, a fin de identificar otras personas con posibilidad de padecer una HF.

Complementariamente, buscando una mayor sensibilización de los médicos de Atención Primaria, animamos a los LAC/LBC que incluyan durante el año 2019 dos tipos de alerta en sus informes de laboratorio:

- A)** Una alerta específica de paciente en riesgo de padecer una Hipercolesterolemia Familiar: adultos mayores de 18 años, colesterol LDL > 250 mg/dL o niños colesterol LDL > 160 mg/dL sugiriendo remitir al paciente a una Unidad de Lípidos para confirmar diagnóstico clínico, confirmación genética en su caso y cribado familiar en cascada.
- B)** Una alerta recordando los distintos niveles de colesterol de LDL según el riesgo vascular del paciente, de acuerdo a las recomendaciones del Comité Español Interdisciplinar para la Prevención Cardiovascular (CEIPC) (Royo-Bordonada et al., 2017).

Ejemplo de comentario de la alerta:

*Objetivos terapéuticos de cLDL para la prevención de las enfermedades cardiovasculares, según las recomendaciones del Comité Español Interdisciplinar para la Prevención Cardiovascular (CEIPC):*

- Paciente de muy alto riesgo (SCORE =10 %) o Enfermedad Cardiovascular previa: c-LDL <70mg/dl o una reducción del 50% cuando el valor basal estuviera entre 70-135mg/dl.
- Paciente de alto riesgo (SCORE=5% y <10 %) c-LDL <100mg/dl o una reducción del 50%, cuando el valor basal estuviera entre 100-200mg/dl.
- Paciente de riesgo moderado (SCORE=1% y <5 %) o bajo (SCORE<1%): c-LDL <115 mg/dl.

## 8.2 ESQUEMA DEL PROCEDIMIENTO DEL TRABAJO

A continuación, se muestra el esquema del procedimiento a seguir (Figura 2):

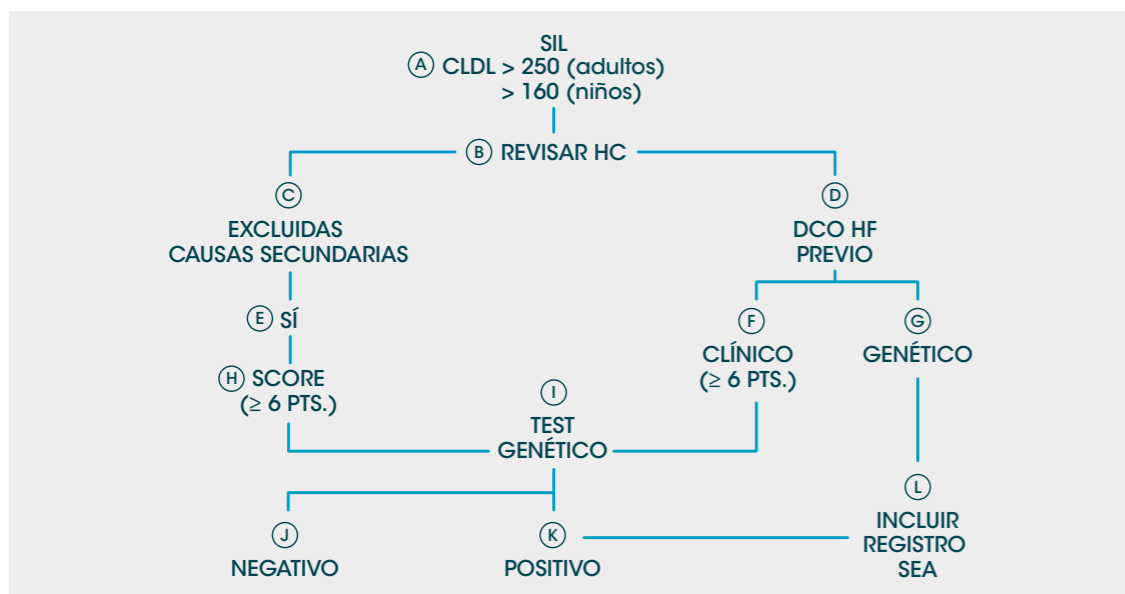


Figura 2. Procedimiento de trabajo en el proyecto ARIAN

## 9. ESTUDIOS GENÉTICOS

### 9.1 PROCEDIMIENTO

Sólo cuando la sospecha diagnóstica sea de HF “posible o probable”, con al menos 6 o más puntos en los criterios de la red de clínicas de lípidos holandesas, se valorará el realizar un test genético, procediendo de la siguiente manera:

- El clínico en su consulta solicitará la firma para la realización del test genético al paciente que figura en el consentimiento informado, y una vez firmado, lo archivará.
- El médico de la UL facilitará al analista de laboratorio un listado con los datos de los pacientes candidatos a realizar el estudio genético.

El analista de laboratorio citará al paciente para la toma de muestra.

## 10. ANÁLISIS DE DATOS

Cada centro deberá aportar la información referida en la Tabla 1, en formato EXCEL al correo electrónico del proyecto ARIAN: [proyecto.arian@se-arteriosclerosis.org](mailto:proyecto.arian@se-arteriosclerosis.org) para su tabulación conjunta con los datos aportados por el resto de participantes. Para ello, dentro de la documentación que se adjuntará a los centros participantes, habrá una hoja Excel preconfigurada. (DOCUMENTO DE APOYO 2).

Tabla 1. Datos específicos a aportar por las Unidades de Lípidos.

CENTRO PARTICIPANTE	
POBLACIÓN DE REFERENCIA	
NÚMERO DE PACIENTES ADULTOS MAYOR O IGUAL A 18 AÑOS ANALIZADOS EN EL PERIODO DE ESTUDIO	
NÚMERO DE PACIENTES 4-18 AÑOS ANALIZADOS EN EL PERIODO DE ESTUDIO	
NÚMERO DE ADULTOS C-LDL > 250 mg/dL	
NÚMERO DE NIÑOS 4-18 AÑOS C-LDL > 160 mg/dL	
NÚMERO DE PACIENTES CON CAUSAS SECUNDARIAS	
NÚMERO DE PACIENTES CON HF CONOCIDA SIN DIAGNÓSTICO GENÉTICO	
NÚMERO DE PACIENTES CON HF CONOCIDA CON DIAGNÓSTICO GENÉTICO	
NÚMERO DE PACIENTES CONTACTADOS	
NÚMERO DE PACIENTES QUE ACUDEN A LA UL	
NÚMERO DE PACIENTES CON SCORE HOLANDES ≥ 6	
NÚMERO DE PACIENTES A LOS QUE SE HA SOLICITADO TEST GENÉTICO	
NÚMERO DE PACIENTES CON MUTACIÓN PATOGENICA IDENTIFICADA	
NÚMERO DE CONSULTAS GENERADAS A LA UL POR EL CASO ÍNDICE	
NÚMERO DE ALERTAS IMPLEMENTADAS EN EL SIL DESDE EL LABORATORIO	

Los datos proporcionados por el proyecto ARIAN permitirán identificar el número de pacientes diagnosticados de HF tras implantar un procedimiento de cribado desde el Laboratorio Clínico, de tal manera que se pueda valorar el rendimiento de esta estrategia mediante el cálculo del porcentaje de pacientes estudiados con diagnóstico de certeza de HF.

Con los datos obtenidos se realizará una publicación científica así como diversas divulgaciones en conferencias, debates o congresos de la SEA y de otras sociedades científicas. Así mismo, se realizará un informe de los resultados obtenidos para presentarlo a las autoridades sanitarias correspondientes para la valoración de su implementación en los sistemas autonómicos de salud.

Se comprobará el porcentaje de pacientes diagnosticados de HF mediante la estrategia de cribado por el laboratorio que logran los objetivos terapéuticos lipídicos establecidos por las Guía europea para el manejo de las dislipemias. Se compararán estos datos con los ya existentes en el Registro de Dislipemias de la SEA.

## 11. BIBLIOGRAFÍA

Ascaso, J. F., P. Mata, C. Arbona, F. Civeira, P. Valdivielso y L. Masana, 2015, *Hipercolesterolemia familiar homocigota: adaptación a España del documento de posición del grupo de consenso sobre hipercolesterolemia familiar de la Sociedad Europea de Arteriosclerosis. Documento de Consenso de la Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA) y la Fundación Hipercolesterolemia Familiar (FHF): Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*, v. 27, no. 2, p. 80-96, doi:10.1016/J.ARTERI.2015.01.002.

Bea, A. M., S. Pérez-Calahorra, V. Marco-Benedi, I. Lamiquiz-Moneo, E. Jarauta, R. Mateo-Gallego y F. Civeira, 2017, Effect of intensive LDL cholesterol lowering with PCSK9 monoclonal antibodies on tendon xanthoma regression in familial hypercholesterolemia: *Atherosclerosis*, v. 263, p. 92-96, doi:10.1016/J.ATHEROSCLEROSIS.2017.06.009.

Bell, D. A., A. J. Hooper, R. Bender, J. McMahon, G. Edwards, F. M. van Bockxmeer, G. F. Watts y J. R. Burnett, 2012, Opportunistic screening for familial hypercholesterolaemia via a community laboratory: *Annals of Clinical Biochemistry*, v. 49, no. 6, p. 534-537, doi:10.1258/acb.2012.012002.

Bell, D. A., A. J. Hooper, G. Edwards, L. Southwell, J. Pang, F. M. van Bockxmeer, G. F. Watts y J. R. Burnett, 2014, Detecting familial hypercholesterolaemia in the community: Impact of a telephone call from a chemical pathologist to the requesting general practitioner. *Atherosclerosis*, v. 234, no. 2, p. 469-472, doi:10.1016/j.atherosclerosis.2014.04.002.

Berberich, A. J. y R. A. Hegele, 2018, The complex molecular genetics of familial hypercholesterolaemia: *Nature Reviews Cardiology*, v. 250, p. 1-12, doi:10.1038/s41569-018-0052-6.

Bourbon, M., A. C. Alves, R. Alonso, N. Mata, P. Aguiar, T. Padró, y P. Mata, 2017, Mutational analysis and genotype-phenotype relation in familial hypercholesterolemia: The SAFEHEART registry. *Atherosclerosis*, v. 262, p. 8-13, doi:10.1016/J.ATHEROSCLEROSIS.2017.04.002.

Kastelein, J. J. P. et al., 2015, ODYSSEY FHI and FHI: 78 week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia: *European Heart Journal*, v. 36, no. 43, p. ehv370, doi:10.1093/eurheartj/ehv370.

Kirke, A. B., R. A. Barbour, S. Burrows, D. A. Bell, A. W. Vickery, J. Emery y G. F. Watts, 2015, Systematic Detection of Familial Hypercholesterolaemia in Primary Health Care: A Community Based Prospective Study of Three Methods: *Heart, Lung and Circulation*, v. 24, no. 3, p. 250-256, doi:10.1016/J.HLC.2014.09.011.

Masana, L., N. Plana, S. Pérez-Calahorra, D. Ibarretxe, I. Lamiquiz-Moneo, J. Pedro-Botet, M. Suárez-Tembra, P. Valdivielso, E. Ortega, y F. Civeira, 2017, How many familial hypercholesterolemia patients are eligible for PCSK9 inhibition? *Atherosclerosis*, v. 262, p. 107-112, doi:10.1016/j.atherosclerosis.2017.05.013.

Mata, N. et al., 2011, Clinical characteristics and evaluation of LDL-cholesterol treatment of the Spanish Familial Hypercholesterolemia Longitudinal Cohort Study (SAFEHEART): *Lipids in Health and Disease*, v. 10, no. 1, p. 94, doi:10.1186/1476-511X-10-94.

Nordestgaard, B. G. et al., 2013, Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: Guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: *European Heart Journal*, v. 34, no. 45, p. 3478-3490, doi:10.1093/eurheartj/ehz273.

Pérez-Calahorra, S., R. M. Sánchez-Hernández, N. Plana, P. Valdivielso y F. Civeira, 2017, Registro Nacional de Dislipemias de la Sociedad Española de Arteriosclerosis: situación actual. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*, v. 29, no. 6, p. 248-253, doi:10.1016/J.ARTERI.2017.09.001.

Plana, N., C. Rodríguez-Borjabad, D. Ibarretxe, R. Ferré, A. Feliu, A. Caselles y L. Masana, 2018, Valor de los parámetros lipídicos y apoproteicos para la detección de hipercolesterolemia familiar en la infancia. Proyecto DECOPIN: *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*, v. 30, no. 4, p. 170-178, doi:10.1016/j.arteri.2017.12.003.

Royo-Bordonada, M. Á. et al., 2017, Adaptación española de las guías europeas de 2016 sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica. *SEMERGEN - Medicina de Familia*, v. 43, no. 4, p. 295-311, doi:10.1016/j.semerg.2016.11.012.

Sánchez-Hernández, R. M. et al., 2018, Autosomal recessive hypercholesterolemia in Spain. *Atherosclerosis*, v. 269, p. 1-5, doi:10.1016/J.ATHEROSCLEROSIS.2017.12.006.

Sánchez-Hernández, R. M. et al., 2016, Homozygous Familial Hypercholesterolemia in Spain CLINICAL PERSPECTIVE: *Circulation: Cardiovascular Genetics*, v. 9, no. 6, p. 504-510, doi:10.1161/CIRCGENETICS.116.001545.

Sturm, A. C. et al., 2018, Clinical Genetic Testing for Familial Hypercholesterolemia: JACC Scientific Expert Panel. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 72, no. 6, p. 662-680, doi:10.1016/j.jacc.2018.05.044.

Valdivielso, P., 2017, No Title, in L. Masana Marín, y N. Plana Gil, eds., *Hipercolesterolemia Familiar*. Barcelona, Esmo Publicidad, SA, p. 47-58.

World Health Organization. Familial Hypercholesterolemia: Report of a second WHO consultation, World Health Organization, Human Genetics programme, Division of Non-communicable Diseases. World Health Organization, Geneva, Switzerland (1999) (WHO publication no. WHO7HGN/FH/CONS/99.2).

Zamora, A. et al., 2017, Familial hypercholesterolemia in a European Mediterranean population —Prevalence and clinical data from 2.5 million primary care patients. *Journal of Clinical Lipidology*, v. 11, no. 4, p. 1013-1022, doi:10.1016/j.jacl.2017.05.012.

## 12. ANEXOS Y DOCUMENTOS DE APOYO

**Anexo 1:** Hoja informativa para el paciente sobre la HF (entregar en la consulta)





**sea**  
Sociedad Española  
de Arteriosclerosis

**SANOFI** 