Universitat de València

Facultat de Medicina i Odontologia

Departament de Medicina

Implantación de una estrategia de búsqueda para diagnosticar sujetos con hipercolesterolemia familiar en un Departamento de Salud

PROGRAMA DOCTORADO 3139 MEDICINA

TESIS DOCTORAL

Presentada por:

Carolina Cuenca Valero

Dirigida por:

Dr. Sergio Martínez Hervás

Valencia, marzo 2024

FACULTAT DE MEDICINA I ODONTOLOGIA
DEPARTAMENT DE MEDICINA

Implantación de una estrategia de búsqueda para diagnosticar sujetos con hipercolesterolemia familiar en un Departamento de Salud

Carolina Cuenca Valero

Dirigida por:

Prof. D. Sergio Martínez Hervás

Profesor Titular de Medicina. Departament de Medicina. Universitat de València

VNIVERSITAT DE VALÈNCIA Facultat de Medicina i Odontologia

Doctorado en Medicina

D. Sergio Martínez Hervás, Doctor en Medicina, Profesor Titular de Universidad, Departament de Medicina de la Universitat de València.

CERTIFICA:

Que el trabajo titulado "Implantación de una estrategia de búsqueda para diagnosticar sujetos con hipercolesterolemia familiar en un Departamento de Salud" presentado por Doña Carolina Cuenca Valero para optar al grado de Doctora por la Universitat de València ha sido realizado bajo mi dirección y reúne todos los requisitos necesarios para su presentación y lectura.

Para que así conste, firmo este informe en Valencia, 15 de febrero de 2024

Dr. Sergio Martínez Hervás

AGRADECIMIENTOS

Quisiera expresar mi más sincero agradecimiento a mi director de tesis, el Dr. Martínez Hervás, dada su profesionalidad, comprensión y enorme paciencia, que han contribuido a una magnifica experiencia en el exigente, pero satisfactorio sendero de la investigación. Su liderazgo, compromiso firme, así como su fe inquebrantable en mis habilidades ha sido clave para que nunca dejara de estar motivada y trabajara arduamente en el desarrollo de este estudio. Un estudio vinculado al ámbito de la Atención Primaria en un área fundamental para los pacientes como es el control de los factores de riesgo cardiovascular y con una temática fascinante como son los lípidos. No tengo palabras suficientes para expresar mi gratitud por su inmenso apoyo durante este maravilloso y trepidante viaje que inicié a finales del 2019 con gran ilusión.

Asimismo, quisiera agradecer la ayuda prestada por todos los profesionales del Departamento de Requena y del Hospital General Universitario de Valencia en el desarrollo de mi proyecto de investigación. Mi eterno reconocimiento a todos los compañeros de Atención Primaria, Pediatría, Medicina Interna, Endocrinología y Análisis Clínicos que remitieron pacientes a mi consulta, que recopilaron datos de los mismos que no constaban en las historias clínicas y que contribuyeron a dar visibilidad y respaldo a mi estudio. También, agradecida a los profesionales que en base a su experiencia profesional me proporcionaron comentarios de mejora, facilitaron sugerencias de bibliografía y siempre tuvieron palabras de ánimo y aliento para que el estudio siguiera adelante con los mejores resultados.

También me gustaría dirigirme a la Universidad de Valencia, especialmente al Departamento de Medicina y sus profesionales, por recibirme de nuevo como parte de la comunidad de estudiantes y brindarme la oportunidad de desarrollar una excelente formación como alumna de la Escuela de Doctorado.

Gracias infinitas a mi marido Luis, por su amor incondicional. Su fe en mí, incluso en los momentos más complicados, ha sido uno de los pilares fundamentales para alcanzar este logro. Sin duda, el mejor compañero de vida que se puede tener. También quiero agradecer a mis padres, ser mi referente de vida. Sin ellos, nada de esto habría sido posible. Su amor y sacrificio han sido siempre un faro de luz durante toda mi travesía

académica y personal. A mi hija Diana, por llegar a mi vida cuando me encontraba inmersa en esta increíble aventura y premiarme con millones de besos cuando aparecían las dificultades.

Por último, a mis amigos/as y compañeros/as de profesión, a los que me gustaría transmitirles todo mi afecto porque han cuidado con enorme generosidad a esta aprendiz de investigadora durante estos años. Porque un trabajo de investigación es el resultado del reconocimiento y del apoyo leal de los que te aprecian y cuyo cariño me ha brindado la fuerza necesaria para crecer como persona y como profesional.

Muchas gracias a todos/as

ÍNDICE

ABREVIATURAS 13
TABLAS Y FIGURAS 15
RESUMEN 19
ABSTRACT 19
I. INTRODUCCIÓN 23
1. Dislipemia como factor de riesgo cardiovascular 25
2. Hipercolesterolemia familiar 25
2.1. Antecedentes históricos 26
2.2. Epidemiología 26
2.3. Etiología de la HF 27
2.4. Diagnóstico 28
2.5. Tratamiento 34
3. Despistaje de hipercolesterolemia familiar 35
4. Justificación 36
II. HIPÓTESIS 39
III. OBJETIVOS 43
1. Objetivo general 45
2. Objetivos específicos 45
IV. MATERIAL Y MÉTODOS 47
1. Diseño del estudio 49
1.1. Tipo de estudio 49
1.2. Sujetos de estudio 49
1.2.1. Primera fase 50
1.2.1.1. Criterios de inclusión 50
1.2.1.2. Criterios de exclusión 50
1.2.2. Segunda fase 50
1.2.2.1. Criterios de inclusión 50
1.2.2.2. Criterios de exclusión 50
1.3. Procedimiento 51
2. Parámetros recogidos 52
2.1. Variables personales y exploración física. 52
2.2. Parámetros analíticos 53
2.3. Criterios de sospecha de HF 54

2.4. Estudio genético 54
3. Análisis estadístico 55
4. Consideraciones éticas. 55
V. RESULTADOS 57
1. Diseño del estudio y selección de pacientes 59
2. Características de la población estudiada 61
2.1. Características generales 61
2.2. Características de la población en función de la puntuación en base a los criterios de la DLCN. 63
3. Características de la población estudiada en función de la presencia de enfermedad cardiovascular 64
4. Características de la población estudiada en función de si estaban o no en tratamiento hipolipemiante 66
VI. DISCUSIÓN 69
1. Prevalencia de hipercolesterolemia familiar y características de la población estudiada. 71
2. Método utilizado para el despistaje de hipercolesterolemia familiar: características y eficacia. 75
3. Características de las mutaciones diagnosticadas 79
4. Limitaciones 81
VII. CONCLUSIONES 83
VIII. BIBLIOGRAFÍA 877
IX. ANEXOS 97

ABREVIATURAS

- ADN: ácido desoxirribonucleico
- ANCOVA: análisis de covarianza
- ANOVA: análisis de la varianza
- APO B: apolipoproteína B.
- cHDL: colesterol transportado por lipoproteínas de alta densidad
- cLDL: colesterol transportado por lipoproteínas de baja densidad
- cm: centímetros
- CNV: variación en el número de copias
- dl: decilitros
- DLCN: Criterios de la Red de Clínicas de Lípidos Holandesas, del inglés *Dutch Lipid Clinic Network*
- DM: diabetes mellitus
- DTO: diagnóstico
- ECV: enfermedad cardiovascular
- ESC/EAS: *siglas en inglés: *European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society*
- GGT: gamma glutamil transaminasa
- GOT: glutámico- oxalacético transaminasa
- GPT: glutámico piruvato transaminasa
- HF: hipercolesterolemia familiar
- HFHe: hipercolesterolemia familiar heterocigota
- HFHo: hipercolesterolemia familiar homocigota
- HTA: hipertensión arterial
- IDL: lipoproteína de densidad intermedia
- IMC: índice de masa corporal
- iPCSK9: inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9
- JAS: Sociedad Japonesa de Arterioesclerosis
- kg: kilogramos
- LDLRAP1: *siglas en inglés: *low density lipoprotein receptor adaptor protein 1*. Es la proteína adaptadora del receptor de lipoproteínas de baja densidad 1.
- Lp (a): lipoproteína (a)
- m^2: metros cuadrados

- MEDPED: *siglas en inglés: *Make early Diagnosis Prevent Early*. Criterios diagnósticos utilizados en pacientes con sospecha de Hipercolesterolemia familiar.
- MFHS *siglas en inglés: *The Montreal - FH- Score*.
- mg: miligramos
- MLPA: *siglas en inglés: *Multiplex Ligation- dependent Probe Amplification*. Amplificación de sondas tras ligación múltiple. Variante de la reacción en cadena de la ADN polimerasa múltiple.
- mmHg: milímetros de mercurio (unidad de presión)
- NGSS: secuenciación masiva paralela
- NLA: Asociación Nacional de Lípidos
- OMS: Organización Mundial de la Salud
- PAD: presión arterial diastólica
- PAS: presión arterial sistólica
- PCSK9: proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9.
- RLDL: receptor de lipoproteína de baja densidad.
- SB: Simon Broome. Criterios diagnósticos utilizados en pacientes con sospecha de hipercolesterolemia familiar
- SESCAM: Servicio de Salud de Castilla- La Mancha
- SSPS: *siglas en inglés: *Statistical Package for the Social Science*.
- TG: triglicéridos
- TSH: hormona estimulante de la tiroides
- T4L: forma activa de la tiroxina
- VLDL: lipoproteína de muy baja densidad

TABLAS Y FIGURAS

Figura 1. Variabilidad fenotípica en los pacientes con hipercolesterolemia familiar…...28

Tabla 1. Criterios MEDPED para el diagnóstico de hipercolesterolemia familiar…….30

Tabla 2. Criterios Simon Broome para el diagnóstico de hipercolesterolemia familiar (criterios del registro de HF de Reino Unido)……..31

Figura 2. Paciente con HF con arco corneal completo……31

Tabla 3. Diagnóstico de HF basado en los criterios DLCN (Dutch Lipid Clinic Network)……..32

Tabla 4. Consideraciones de la National Lipid Association para el despistaje y el diagnóstico de HF……33

Figura 3. Diagrama con el diseño del estudio y la selección de pacientes en base a los criterios de inclusión y exclusión…….60

Tabla 5. Características generales, antropométricas, parámetros de laboratorio y comorbilidades del grupo completo y en función del género……61

Tabla 6. Características de la población estudiada en función de la puntuación DLCN …….……63

Tabla 7. Características de la población estudiada en función de la presencia de enfermedad cardiovascular……..65

Tabla 8. Características de la población estudiada en función del tratamiento de la dislipemia ……..…….……..67

RESUMEN / ABSTRACT

RESUMEN

La hipercolesterolemia familiar (HF) es un trastorno hereditario con alta prevalencia en la población general, asociada a niveles elevados de colesterol y al desarrollo de enfermedad cardiovascular precoz. Por ello, el diagnóstico precoz es fundamental. Existen diferentes posibilidades para establecer su diagnóstico, tanto clínico como genético. Sin embargo, un porcentaje considerable de pacientes con HF no son diagnosticados. Algunos por no haber realizado ninguna determinación analítica. Otros, a pesar de presentar cifras elevadas de cLDL en diferentes análisis realizados, no se ha prestado atención a dichos hallazgos.

En este sentido, se planteó la siguiente hipótesis: "Un programa de despistaje y detección de pacientes afectados de hipercolesterolemia familiar permitiría identificar a personas que desconocen que presentan dicha enfermedad, lo cual contribuiría a administrar un tratamiento adecuado, de forma que se reduciría el desarrollo de enfermedad cardiovascular, contribuyendo a reducir la morbi-mortalidad de la población con esta enfermedad". El objetivo general fue evaluar la eficacia de un método de cribado implementado a nivel del laboratorio de un hospital comarcal para identificar sujetos con hipercolesterolemia familiar en el Departamento de Salud de Requena.

El presente proyecto de tesis doctoral se centró en el Departamento de salud de Requena. El estudio constó de dos fases. Una primera fase, transversal observacional sin intervención, en la que se realizó la búsqueda de pacientes con posible HF de entre aquellos a los que se les había realizado una determinación analítica entre el 16/06/2016 y el 31/12/2019. Una segunda fase en la que se contactó con los pacientes identificados con posible HF para valorar la posible existencia de dicha enfermedad.

Durante el período de 42 meses seleccionado, se realizaron un total de 276.843 peticiones de análisis procedentes de la población de referencia constituida por 58.500 habitantes, disponiendo de datos de cLDL en un total de 88269 peticiones. Hubo 933 pacientes que presentaban un cLDL por encima del punto de corte propuesto por la NLA. Finalmente, 85 pacientes fueron evaluados en la consulta. De los pacientes seleccionados para participar en el estudio, 71 presentaron una puntuación basada en los criterios DLCN de 3-5 puntos (HF posible), 14 presentaron 6-7 puntos (HF probable) y ninguno presentó criterios para poder establecer un diagnóstico de certeza. La prevalencia calculada de

fenotipo de HF basada en los criterios DLCN como probable/definitivo en pacientes con cLDL elevado fue del 0,02 % (1/4.178). Se realizó estudio genético a aquellos pacientes con criterio de diagnóstico probable (6-7 puntos) en base a los criterios de la DLCN, obteniendo resultado positivo en el 18,2 % de los casos. Es destacable la situación de infradiagnóstico e infratamiento en la población estudiada.

Se concluye que el método de cribado oportunístico basado en los registros de laboratorio es útil para detectar pacientes con niveles elevados de cLDL que podrían tener hipercolesterolemia familiar.

ABSTRACT

Familial hypercholesterolemia (FH) is a hereditary disorder with high prevalence in the general population, associated with high cholesterol levels and the development of early cardiovascular disease. Therefore, early diagnosis is essential. There are different possibilities to establish its diagnosis, both clinical and genetic. However, a considerable percentage of patients with FH are not diagnosed. Some for not having made any analytical determination. Others, despite presenting high levels of LDL-C, it has not paid attention to these findings.

In this sense, the following hypothesis was proposed: "A screening and detection program for patients affected by familial hypercholesterolemia would allow the identification of people who are unaware that they have the disease, contributing to administering adequate treatment, which would contribute to reduce the morbidity and mortality of the population with this disease." The general objective was to evaluate the effectiveness of a screening method implemented at the laboratory level of a regional hospital to identify subjects with FH in the Requena Health Department.

This doctoral thesis project focused on the Requena Health Department. The study consisted of two phases. A first phase, transversal observational without intervention, in which the search was carried out for patients with possible FH among those who had undergone an analytical determination between 06/16/2016 and 12/31/2019. A second phase in which patients identified with possible FH were contacted to assess the possible existence of the disease.

During the selected 42-month period, a total of 276,843 requests for analysis were made from the reference population of 58,500 inhabitants, with LDL-C data in a total of 88,269 requests. There were 933 patients who had LDL-C above the cut-off point proposed by the NLA. Finally, 85 patients were evaluated in the clinic. Of the patients selected to participate in the study, 71 presented a score based on the DLCN criteria of 3-5 points (possible FH), 14 presented 6-7 points (probable FH) and none presented criteria to establish a certain diagnosis. The calculated prevalence of FH phenotype based on DLCN criteria as probable/definite in patients with high LDL-C was 0.02% (1/4,178). A genetic study was performed on those patients with probable diagnostic criteria (6-7 points) based

on the DLCN criteria, obtaining a positive result in 18.2% of the cases. The situation of underdiagnosis and undertreatment in the population studied is notable.

It is concluded that the opportunistic screening method based on laboratory records is useful to detect patients with high levels of LDL-C who could have familial hypercholesterolemia.

I. INTRODUCCIÓN

1. Dislipemia como factor de riesgo cardiovascular

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de defunción, tanto en los países desarrollados como a nivel global. Casi 18 millones de personas fallecen anualmente en el mundo por este motivo, siendo la cardiopatía isquémica la causa más frecuente, seguida de la enfermedad cerebrovascular[1,2]. En España, lógicamente, la enfermedad cardiovascular supone también la principal causa de mortalidad. En los últimos 5 años, en torno a 30000 personas han fallecido en nuestro país anualmente por cardiopatía isquémica, y aproximadamente 25000 por enfermedad cerebrovascular, permaneciendo estas cifras más o menos estables en los últimos 10 años[3].

Múltiples factores de riesgo influyen en el desarrollo de la arteriosclerosis y su manifestación clínica, la enfermedad cardiovascular. Dentro de éstos, uno de los más importantes, y de los mejor estudiados, es la presencia de dislipemia. El papel causal de la hipercolesterolemia en el desarrollo de arteriosclerosis está bien establecido[4]. Existen múltiples evidencias de que las partículas de lipoproteínas de baja densidad (LDL) ricas en colesterol y otras lipoproteínas que contienen apolipoproteína B, incluidas las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y sus remanentes, las lipoproteínas de densidad intermedia (IDL) y la lipoproteína (a) [Lp(a)], están directamente implicados en el desarrollo de enfermedad cardiovascular arteriosclerótica[5].

Dentro de las dislipemias, son de especial interés las primarias, ya que están presentes desde el momento del nacimiento. Ese es el caso de la hipercolesterolemia familiar (HF), caracterizada por niveles plasmáticos de cLDL marcadamente elevados y arteriosclerosis precoz, especialmente en forma de enfermedad arterial coronaria. Sin embargo, muchos casos permanecen sin diagnosticar[6].

2. Hipercolesterolemia familiar

La HF supone un grupo de trastornos genéticos causados por mutaciones en alguno de los cuatro genes conocidos actualmente, asociados con la función del receptor de LDL[7]. La HF se caracteriza por una elevación considerable de los niveles plasmáticos de cLDL. Suele asociarse a enfermedad coronaria precoz, así como al depósito extravascular de colesterol que se manifiesta en forma de arco corneal y xantomas tendinosos[8].

La HF es una de las afecciones genéticas más comunes[9]. La HF existe tanto en forma heterocigota como homocigota. Los individuos con HF heterocigota tienen un aumento

de dos a tres veces en los niveles plasmáticos de LDL, y los individuos con HF homocigota tienen un aumento de seis a ocho veces. El riesgo de enfermedad coronaria fatal o no fatal para personas con HF heterocigota es superior al 50% para los hombres a los 50 años y casi al 60% para las mujeres a los 60 años. La mayoría de las personas con HF homocigótica no tratada experimentan un evento cardiovascular y la muerte en la segunda década de la vida[10,11].

2.1. Antecedentes históricos

La HF es un trastorno de herencia autosómica dominante que fue descrito por primera vez por Carl Müller en 1938 a partir del estudio de familias que presentaban xantomas tendinosos y enfermedad cardiovascular[12] . En 1960 Khachadurian, tras el estudio de una familia libanesa muy extensa determinó que existían 2 formas de HF: HF homocigota y HF heterocigota con patrón de herencia autosómica dominante[13]. En el mismo período Fredrickson estableció la relación de la enfermedad con el metabolismo del colesterol LDL (cLDL)[14]. Alrededor de 1970, varios estudios en pacientes revelaron la existencia de un defecto en el receptor de la lipoproteína de baja densidad (LDL colesterol) y culminaron con el Premio Nobel de Brown y Goldstein en 1974 por su trabajo en la regulación del metabolismo del colesterol[15,16]. Finalmente, en 1983, el ADN de este gen fue clonado y localizado en el brazo corto del cromosoma 19 (p13.1-13-3).

2.2. Epidemiología

Tradicionalmente se ha considerado que la prevalencia de la HF se situaba en torno a un individuo afectado de cada 500 personas para la HFHe y de un individuo afectado de cada 1.000.000 en la HFHo[6]. Sin embargo, la prevalencia es mayor a la descrita inicialmente, de forma que la HFHe aparece en uno de cada 200-250 individuos mientras que la HFHo afectaría a uno de cada 300.000-450.000[6,17,18]. Por tanto, se podría afirmar que a nivel mundial existen aproximadamente unos 35 millones de individuos con HF[6]. Incluso hay regiones en las que la prevalencia sería muy superior con cifras de 1 individuo afectado por cada 70 personas. Estas cifras son el resultado de un fenómeno de aislamiento genético existente en algunas poblaciones. Son un claro ejemplo de este hecho: la población canadiense de origen francés (Quebec)[19], las poblaciones finlandesa[20] y libanesa[21] (12), los judíos Askenazi[22] o los afrikáners de Sudáfrica[23].

2.3. Etiología de la HF

En la mayoría de los casos, la HF tiene herencia dominante o codominante con más del 90 % de penetrancia[24]. La HF se produce por mutaciones que afectan a genes clave en el metabolismo del cLDL. Existe una gran heterogeneidad genética y molecular en la HF, con la existencia de varios locis responsables. Se han descrito mutaciones en el gen del receptor de LDL (RLDL), el gen que codifica la apolipoproteína B-100 (Apo B), el gen que codifica la proproteína convertasa subtilina/kexina 9 (PCSK9) y el gen que codifica la proteína adaptadora del receptor de lipoproteínas de baja densidad 1 (LDLRAP1)[25].

Las mutaciones en el RLDL son las más frecuentes. Se identifican en más del 70 % de los pacientes con HF[24,26]. El gen del RLDL se encuentra en el brazo corto del cromosoma 19 (19p13.1–13.3). El tipo y la ubicación de las mutaciones del gen LDLR se relacionan con la actividad del receptor. Clásicamente se han clasificado en cinco categorías: unión defectuosa al ligando, transporte defectuoso, internalización defectuosa, reciclaje y ausencia total de receptores[27].

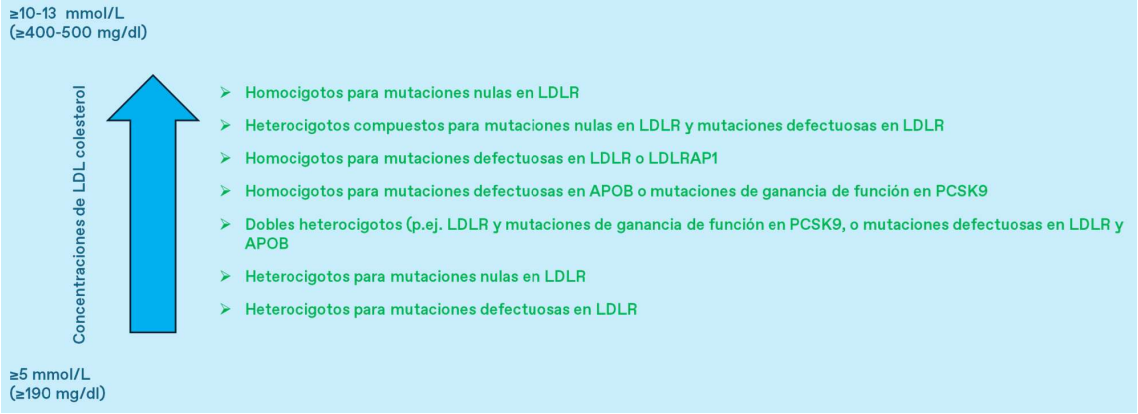
En la HF también se han identificado mutaciones en Apo B (cromosoma 2p23-24) en alrededor del 2 al 5%, fundamentalmente en población europea. La Apo B-100 está presente en la superficie de las partículas de LDL y sirve como ligando para el RLDL. La mutación de Apo B que se ha detectado con mayor frecuencia en Europa es Arg35000Gln[28].

Otro de los genes implicados es el que codifica PCSK9. Ésta, abarca aproximadamente 25 kb en la región cromosómica 1p32 y codifica una proteína que induce la degradación del RLDL. Las mutaciones que conducen a una "ganancia" de la función de la actividad de PCSK9 representan <5% de los casos de HF[29]. Las mutaciones de “pérdida” de función se asocian con niveles muy bajos de colesterol y protegen contra la arteriosclerosis[30].

Además, también existe una forma autosómica recesiva de HF, identificada por primera vez en la década de 1970[31]. Se debe a la alteración de la expresión, ausente o no funcional, de la proteína accesoria 1 del receptor de LDL (LDLRAP1, gen en 1p36-p35)[32]. La LDLRAP1 desempeña un papel fundamental en la internalización del RLDL y del ligando de cLDL. Esta forma de HF es rara[33]. Los heterocigotos para mutaciones en LDLRAP1 tienen niveles normales de lípidos.

Existe una correlación genotipo-fenotipo, de forma que las mutaciones en los diferentes genes muestran un efecto de "dosis genética". Los niveles de cLDL se relacionan aproximadamente de mayor a menor gravedad con el genotipo de la siguiente manera: mutación homocigótica LDLR negativa (nula) > heterocigoto compuesto: LDLR defectuoso más LDLR negativo (nulo) mutación > mutaciones defectuosas de LDLRAP1 o LDLR homocigoto > mutación de ganancia de función APOB o PCSK9 homocigoto > heterocigoto doble > HF heterocigoto único[34,35] (Figura 1).

Figura 1. Variabilidad fenotípica en los pacientes con hipercolesterolemia familiar.



Adaptada de Santos et al 2016[34].

Apo B: apolipoproteína B; LDLR: receptor de LDL; LDLRAP1: proteína adaptadora del receptor de lipoproteínas de baja densidad 1; PCSK 9: proproteína convertasa subtilina/kexina 9.

No obstante, entre el 20-30% de pacientes con criterios diagnósticos de HF no presentan mutación en ninguno de estos genes pese a cumplir todos los criterios y existir una herencia autosómica dominante clara en la familia[36].

2.4. Diagnóstico

Dadas las repercusiones clínicas de la HF, el diagnóstico precoz es fundamental. A mayor exposición temporal a los niveles elevados de cLDL mayor riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular. Además, no se debe olvidar que la utilización de hipolipemiantes a edades tempranas retrasa o evita la aparición de complicaciones arterioscleróticas en estos sujetos.

El diagnóstico de HF se basa en cinco aspectos: antecedentes familiares, antecedentes clínicos de enfermedad coronaria precoz, presencia de xantomas y arco corneal, cLDL

muy elevado de forma mantenida y/o una mutación causal detectada mediante estudio genético.

Se debe sospechar que un paciente presenta HF si tiene concentraciones plasmáticas de colesterol muy elevadas junto con la presencia de hipercolesterolemia en familiares de primer grado, especialmente en niños. Es fundamental considerar el diagnóstico de HF en niños con cLDL >160 mg/dL y adultos con cLDL >190 mg/dL, especialmente si hay antecedentes familiares de cardiopatía isquémica precoz. También se debería considerar en todos los pacientes que presenten enfermedad coronaria precoz.

El diagnóstico diferencial se debe establecer con las dislipemias secundarias (hipotiroidismo, síndrome nefrótico, colestasis, …), así como con otras causas de dislipemia primaria como son la hipercolesterolemia poligénica, la hiperlipemia familiar combinada con fenotipo IIa, la sitosterolemia y el déficit de lipasa ácida lisosomial, fundamentalmente[37]. La presencia de hipertrigliceridemia, en un paciente con cifras muy elevadas de cLDL no excluye el diagnóstico de HF. Así mismo, sí es fundamental el análisis de las diferentes causas responsables de la hipertrigliceridemia[38].

Sin embargo, excepto la HFHo, la HFHe es generalmente asintomática. La HFHo típicamente se presenta con xantelasmas, xantomas tendinosos y arco corneal en la infancia, hallazgos todos ellos patognomónicos. Por el contrario, estos hallazgos no siempre están presentes en la HFHe. En el estudio SAFEHEART, en población española con HF, menos del 15% de los pacientes con HFHe presentaban xantomas y menos del 30% arco corneal[39]. La prevalencia de estos hallazgos aumenta con la edad en individuos no tratados. Por tanto, existen diferentes criterios para establecer el diagnóstico de HF, siendo muy sugestivos la presencia de xantomas o de arco corneal (Figura 2). No obstante, el diagnóstico definitivo vendrá dado por la identificación de una mutación responsable de HF.

Así, el diagnóstico se basará en criterios clínico-biológicos de certeza o confirmación con criterios genéticos. Existen diferentes criterios clínico-bioquímicos para establecer el diagnóstico de HF. Aunque no existe un criterio aceptado internacionalmente, sí se han desarrollado diferentes criterios diagnósticos que pueden resultar útiles, como son: los criterios del programa MEDPED (*Make Early Diagnosis Prevent Early Deaths*)[40], los criterios del Registro Simon Broome (SB)[41], los criterios de la Red Holandesa de Lípidos (DLCN)[42] y los criterios del panel de expertos de la Asociación Nacional de Lípidos

(NLA)[43]. En todos ellos se establece un diagnóstico de probabilidad en función de los criterios que cumple el paciente. Estos criterios facilitan el diagnóstico de HF, aunque las pruebas genéticas siguen siendo el patrón oro para el diagnóstico. No obstante, es posible que el estudio genético no esté disponible o no sea rentable.

El objetivo principal del programa MEDPED fue identificar, diagnosticar y promover el tratamiento de pacientes que padecen HF. Proponen límites de colesterol total derivados de modelos matemáticos construidos utilizando los niveles de colesterol publicados para personas con HF en Estados Unidos y Japón (Tabla 1). Para estimar el riesgo de HF, además de la concentración de colesterol, se tienen en cuenta parámetros específicos de la edad (ya que los niveles de colesterol aumentan con la edad) y los antecedentes familiares de HF. En una cohorte de validación de Utah, se encontró que los criterios tenían una sensibilidad del 87 % y una especificidad del 98 % para familiares de primer grado con HF[40].

Tabla 1. Criterios MEDPED para el diagnóstico de hipercolesterolemia familiar.

Edad (años)	Familiar primer grado con HF	Familiar segundo grado con HF	Familiar tercer grado con HF	Población general
<20	220 mg/dL (5.7 mmol/L)	230 mg/dL (5.9 mmol/L)	240 mg/dL (6.2 mmol/L)	270 mg/dL (7.0 mmol/L)
20-29	240 mg/dL (6.2 mmol/L)	250 mg/dL (6.5 mmol/L)	260 mg/dL (6.7 mmol/L)	290 mg/dL (7.5 mmol/L)
30-39	270 mg/dL (7.0 mmol/L)	280 mg/dL (7.2 mmol/L)	290 mg/dL (7.5 mmol/L)	340 mg/dL (8.8 mmol/L)
>40	290 mg/dL (7.5 mmol/L)	300 mg/dL (7.8 mmol/L)	310 mg/dL (8.0 mmol/L)	360 mg/dL (9.3 mmol/L)

MEDPED: *Make Early Diagnosis to Prevent Early Death*; HF: hipercolesterolemia familiar.
La HF se diagnostica si el colesterol total excede los puntos de corte propuestos en mg/dL (mmol/L).
Los puntos de corte de colesterol total para la HF dependen de los casos confirmados de HF en la familia. Si la HF no se diagnostica en la familia, entonces el punto de corte para el diagnóstico es el de la "población general".

Los criterios de Simon Broome (Tabla 2) se obtuvieron de un registro de pacientes con HF de Reino Unido. Tienen en cuenta una combinación de antecedentes familiares, signos clínicos (específicamente xantomas tendinosos), concentración de colesterol y estudios genéticos[41].

Tabla 2. Criterios Simon Broome para el diagnóstico de hipercolesterolemia familiar (criterios del registro de HF de Reino Unido).

Colesterol total > 290 mg/dL (o cLDL > 190 mg/dL) en adultos o Colesterol total > 260 mg/dL (o cLDL > 155 mg/dL) en pediatría (edad < 16 años) **Y**	
HF posible	Antecedentes familiares de IM a edad < 50 años en familiar de segundo grado o con edad < 60 años en familiar de primer grado **O** Antecedentes familiares de colesterol total >290 mg/dL en familiares de primer o segundo grado
HF probable	Xantomas tendinosos en el paciente o en un familiar de primer o de segundo grado
HF definitivo	Mutación en RLDL, ApoB o PCSK9.

Apo B: apolipoproteína B; HF: hipercolesterolemia familiar; RLDL: receptor de LDL; PCSK 9: proproteína convertasa subtilina/kexina 9.

Los criterios de la DLCN (Tabla 3) incluyen 5 aspectos: antecedentes familiares, antecedentes personales, exploración física, niveles de colesterol y estudio genético. Estos criterios fueron adoptados en Ginebra en 1998 por la OMS[42].

Figura 2. Paciente con HF con arco corneal completo.

Por último, el panel de expertos de la NLA incluye los niveles de cLDL que recomendarían realizar el despistaje de HF, tanto en la infancia y adolescencia, como en la edad adulta (Tabla 4). La intención de las recomendaciones dela *National Lipid Association* no fue sustituir los criterios MEDPED, los criterios del registro de Simon Broome ni los criterios de la Red Holandesa de Clínicas de Lípidos, sino que sugieren la

aplicación de alguno de los tres criterios en aquellos pacientes en los que exista sospecha de HF en base a los niveles de cLDL[43].

Tabla 3. Diagnóstico de HF basado en los criterios DLCN (*Dutch Lipid Clinic Network*).

Criterios	Puntos
HISTORIA FAMILIAR	
Familiar de primer grado con ECV precoz (hombre < 55 años, mujer < 60 años) O	1
Familiar de primer grado con cLDL ≥ 210 mg/dl Y/O	1
Familiar de primer grado con xantoma y/o arco corneal O	2
Niño <18 años con cLDL ≥ 150 mg/dl	2
HISTORIA PERSONAL	
Enfermedad coronaria precoz (hombre < 55 años, mujer < 60 años)	2
Enfermedad vascular periférica o cerebral precoz (hombre < 55 años, mujer < 60 años)	1
EXPLORACIÓN CLÍNICA	
Xantomas tendinosos	6
Arco corneal antes de los 45 años	4
cLDL	
> 330 mg/dL (8,5 mmol/L)	8
250 – 329 mg/dL (6,5 – 8,5 mmol/L)	5
190 – 249 mg/dL (4,9 – 6,4 mmol/L)	3
155 – 189 mg/dL (4,0 – 4,9 mmol/L)	1
ANÁLISIS DEL ADN	
Mutación functional en RLDL, Apo B o PCSK9	8
Diagnóstico basado en la puntuación total obtenida	
Definitivo	≥ 8
Probable	6 – 7
Posible	3 – 5
Improbable	<3

Apo B: apolipoproteína B; DLCN: Dutch Lipid Clinic Network; HF: hipercolesterolemia familiar; RLDL: receptor de LDL; PCSK 9: proproteína convertasa subtilina/kexina 9.

Recientemente, han aparecido otros criterios para la identificación de HF, como son una definición canadiense simplificada de HF, The Montreal-FH-Score (MFHS)[44], y el criterio HF de la Sociedad Japonesa de Aterosclerosis (JAS) de 2017[45].

En Canadá, se utiliza una definición simplificada para diagnosticar la HF que es comparable a los criterios preexistentes. El paso inicial implica identificar individuos con

concentraciones elevadas de cLDL en función de su edad, estableciendo un diagnóstico de probabilidad. Se puede hacer un diagnóstico definitivo de HF si el paciente presenta niveles de cLDL ≥8,50 mmol/L, xantomas tendinosos o si se identifica una mutación causal en los genes implicados (tanto en el propio paciente, como en un familiar de primer grado). Si no se cumplen criterios suficientes para establecer el diagnóstico como probable o definitivo, se considera que se trata de una hipercolesterolemia grave. Además, la MFHS es una herramienta adecuada para evaluar el riesgo de enfermedad cardiovascular en individuos con hipercolesterolemia familiar. Esta puntuación establece que se deben considerar múltiples factores de riesgo independientes, como edad, sexo, colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad, tabaquismo e hipertensión[44].

Por lo que respecta a los criterios de HF de la Sociedad Japonesa de Aterosclerosis, se centran en sólo tres manifestaciones clínicas esenciales: niveles elevados de cLDL, la presencia de xantomas tendinosos y los antecedentes familiares de HF o cardiopatía isquémica precoz. Si existe una sospecha de HF heterocigótica, se recomienda utilizar pruebas genéticas para el diagnóstico[45].

Tabla 4. Consideraciones de la *National Lipid Association* para el despistaje y el diagnóstico de HF.

Niños, adolescentes y adultos jóvenes < 20 años	Adultos ≥ 20 años
cLDL ≥ 160 mg/dL (4,1 mmol/L) cNO-HDL ≥ 190 mg/dL (4,9 mmol/L)	cLDL ≥ 190 mg/dL (4,9 mmol/L) cNO-HDL ≥ 220 mg/dL (5,7 mmol/L)
Con los niveles de cLDL que se enumeran a continuación, la probabilidad de HF es del 80% en el contexto de pruebas de detección en la población general. Estos niveles de cLDL deberían incitar al médico a considerar seriamente un diagnóstico de HF y obtener más información familiar:	
cLDL ≥ 250 mg/dL (6,5 mmol/L) en un paciente ≥ 30 años	
cLDL > 220 mg/dL (5,7 mmol/L) en un paciente de 20 a 29 años	
cLDL ≥ 190 mg/dL (4,9 mmol/L) en un paciente < 20 años	

cLDL: colesterol LDL; cNO-HDL: colesterol NO HDL; HF: hipercolesterolemia familiar.

Sin embargo, como ya se ha comentado con anterioridad, el diagnóstico de certeza definitivo viene dado por la confirmación de una mutación responsable. Dicho estudio se puede realizar mediante secuenciación, o bien, lo más habitual actualmente, mediante DNA arrays (micromatriz de ADN o biochips). Sin embargo, no puede excluirse en ausencia de una mutación causal. El diagnóstico genético de HF puede implicar pruebas de variantes patogénicas conocidas en los genes RLDL, Apo B, PCSK9 y LDLRAP1, o

la secuenciación del gen completo. Dependiendo del entorno, un porcentaje sustancial de pacientes con un diagnóstico clínico definitivo de HF puede no tener una mutación identificable, incluso con la secuenciación del gen completo de nueva generación. En pacientes con mutación negativa, la hipercolesterolemia puede ser secundaria a una mutación no identificada o puede ser de naturaleza poligénica[46].

Además, no se debe olvidar que, dado que la HF es un trastorno autosómico dominante, un individuo heterocigoto para HF tiene un 50% de posibilidades de transmitir la mutación a sus hijos. Los individuos homocigotos que tienen mutaciones idénticas en ambos alelos, los heterocigotos compuestos que heredaron diferentes mutaciones en ambos alelos del mismo gen, o los heterocigotos dobles que tienen mutaciones en 2 genes diferentes, tendrán una descendencia que será de todos los sujetos heterocigotos obligados, suponiendo que su pareja no tenga mutaciones para HF. Por tanto, una vez diagnosticados los pacientes, se debe proceder a consejo genético, y a estudio de los familiares mediante despistaje en cascada[47].

2.5. Tratamiento

La HF es una enfermedad hereditaria caracterizada por la presencia de niveles elevados de cLDL, y muy alto riesgo cardiovascular, por lo que es fundamental el tratamiento farmacológico hipolipemiante. Éste, debe iniciarse de forma temprana para reducir el daño vascular producido por los depósitos de cLDL. En la mayor parte de casos es necesario un tratamiento combinado.

Todos los pacientes con HF y sus familias deberían recibir información adecuada dirigida al manejo del estilo de vida, incluida intervención sobre el tabaquismo, los hábitos dietéticos y la realización de actividad física. Es fundamental que los fumadores dejen de fumar y, cuando sea necesario, dichas personas deben ser remitidas a una unidad o programa especializado en tabaco. Es especialmente importante aconsejar a los niños y adultos jóvenes que no empiecen a fumar.

También es necesario que un dietista/nutricionista apoye la implementación de una dieta saludable con la participación de toda la familia. Se debe obtener un registro completo de los hábitos alimentarios y se deben individualizar las recomendaciones para una dieta saludable. Se pueden considerar los alimentos funcionales que se sabe que reducen el cLDL, como los esteroles y estanoles vegetales. El principal objetivo del consejo nutricional es evitar el sobrepeso y reducir la cantidad de alimentos y bebidas con alto

contenido en colesterol, grasas saturadas y grasas trans. Se debe incorporar también el ejercicio físico regular en la rutina de los pacientes.

Los medicamentos para reducir el colesterol deben iniciarse inmediatamente después del diagnóstico en adultos, y deben considerarse seriamente a partir de los 8 a 10 años en la niñez, junto con el control del estilo de vida. Los principales fármacos utilizados son las estatinas, generalmente de alta intensidad y a elevadas dosis, ezetimibe, resinas y los inhibidores de PCSK9 (aliro y evolocumab). Además, en los casos en los que no se consiga el objetivo de cLDL, especialmente en la HFHo, se puede indicar también aféresis de LDL[47]. Como ya se ha mencionado, en la mayoría de casos será necesario un tratamiento combinado.

3. Despistaje de hipercolesterolemia familiar

El enfoque más rentable para la identificación de nuevos sujetos con HF es la detección en cascada de familiares de los casos índice conocidos. Los casos índices pueden detectarse mediante cribado sistemático oportunista o dirigido en atención primaria guiado por antecedentes familiares de enfermedad coronaria prematura e hipercolesterolemia, y entre pacientes con enfermedad coronaria precoz en entornos hospitalarios. En nuestro ámbito se deben utilizar los criterios de DLCN para establecer el diagnóstico clínico, ya que dichos criterios están validados para población española. (Tabla 3)[37].

El cribado en cascada es factible y aceptable para los sujetos con HF y para los médicos. Para que sea lo más rentable posible, el cribado en cascada debe ser sistemático y coordinado a nivel central en un centro especializado. Dibujar un pedigrí familiar es esencial para evaluar la probabilidad de HF. En casos de HF probable o definitiva, se debe realizar una detección en cascada utilizando la medición del cLDL en la familia y derivar al sujeto para pruebas genéticas, si están disponibles, con pruebas en cascada posteriores en la familia si se encuentra una mutación causante. Los primeros miembros de la familia que se someterán a la prueba son parientes biológicos de primer grado, es decir, padres, hermanos e hijos. También se deben considerar los parientes biológicos de segundo grado, incluidos abuelos, nietos, tíos, tías, sobrinos, sobrinas y “medios hermanos”. Sin embargo, si se desconoce la mutación causante o no se dispone de pruebas genéticas, se puede realizar la detección utilizando únicamente el perfil de lípidos plasmáticos[47].

No obstante, para poder realizar el despistaje en cascada es necesario identificar el caso índice. A menudo, se ha sugerido la detección universal de los niños, pero hasta ahora sólo se ha implementado en muy pocas regiones[48,49]. Un comité de expertos en HF de la NLA ya recomendó en 2011 la detección universal de niveles elevados de colesterol entre los 9 y los 11 años de edad, recomendando que la edad ideal sería en torno a los 2 años de edad, en niños con antecedentes familiares de colesterol alto o enfermedad coronaria precoz. Se recomendaba la detección temprana en la vida, ya que los adultos jóvenes son los que más ganarán en términos de prevención de la exposición de por vida al colesterol alto[50]. Los niveles de lípidos durante la infancia predicen de forma adecuada las concentraciones de colesterol en la edad adulta. Sin embargo, no se recomienda el cribado a menores de 2 años de edad, ya que los niveles de lípidos y lipoproteínas aumentan hasta aproximadamente los 2 años de edad y luego tienden a estabilizarse[51].

Tampoco se debe olvidar la posibilidad de despistaje oportunístico, de forma que cuando se valore a un paciente, independientemente del motivo, se evalúe su perfil lipídico.

4. Justificación

La HF es un trastorno hereditario con alta prevalencia en la población general, asociada a niveles elevados de colesterol y al desarrollo de enfermedad cardiovascular precoz. Por ello, el diagnóstico precoz es fundamental. Existen diferentes posibilidades para establecer su diagnóstico, tanto clínico como genético. Sin embargo, un porcentaje considerable de pacientes con HF no son diagnosticados. Algunos por no haber realizado ninguna determinación analítica. Otros, a pesar de presentar cifras elevadas de cLDL en diferentes análisis realizados, no se ha prestado atención a dichos hallazgos.

El presente proyecto de tesis doctoral se centra en el Departamento de salud de Requena. Este Departamento es el de mayor dispersión de la Comunidad Valenciana dado que presenta una extensión de 3047,50 km^2. Sin embargo, sufre una notable despoblación y sólo los municipios de Requena y Utiel superan los 10000 habitantes.

La prevalencia de la enfermedad objeto de estudio, la HF, queda establecida en 1/250-300 habitantes, aproximadamente. La población fija del departamento es de unos 58500 habitantes. Por tanto, en base a estos datos sería esperable que entre 195 y 234 pacientes presentaran HF.

En el departamento de Requena, su personal administrativo ha facilitado inicialmente a través del programa ALUMBRA (que se encuentra dentro del sistema operativo utilizado en Atención Primaria conocido como Abucasis) los pacientes con diagnóstico de HF. Únicamente se han encontrado 9 pacientes diagnosticados de HF (7 de ellos adultos y 2 de ellos pediátricos). Por tanto, la prevalencia teórica sería 195/58500: 0.3% y según los datos obtenidos con el sistema ALUMBRA y facilitados por el Departamento de Requena, existiría día de hoy una prevalencia real de: 9/58500: 0.015%. Por este motivo consideramos que puede existir un infradiagnóstico de esta enfermedad en el Departamento de Salud.

Dado que se trata de una enfermedad con importantes implicaciones clínicas, sería fundamental poder identificar a estos pacientes de forma proactiva para poder establecer el diagnóstico, y así iniciar un tratamiento adecuado, lo cual redundaría en una reducción del desarrollo de enfermedad cardiovascular. Además, la identificación de los casos índice permitiría el estudio familiar, con los beneficios que esto conllevaría.

En este sentido, se plantea evaluar la utilidad de una estrategia de búsqueda activa de pacientes con posible HF a partir de los registros de laboratorio de un hospital para identificar pacientes con HF.

II. HIPÓTESIS

La hipercolesterolemia familiar es una enfermedad relativamente frecuente, que puede suponer el desarrollo de complicaciones importantes, e incluso ocasionar la muerte anticipada del paciente. Sin embargo, un tratamiento temprano permite reducir el riesgo de estos pacientes para desarrollar enfermedad cardiovascular.

A pesar de todos estos conocimientos, y de las posibilidades técnicas existentes, un porcentaje considerable de pacientes no están identificados y diagnosticados de HF. Incluso, muchos de ellos tienen resultados analíticos con cifras elevadas de cLDL y siguen sin estar catalogados. Se han utilizado varias estrategias para el diagnóstico precoz, que pueden resumirse en tres tipos de cribado: poblacional, oportunista y familiar. La estrategia oportunista, aquella que tiene lugar al interactuar el paciente con el sistema sanitario y, en concreto, con el laboratorio podría resultar de gran utilidad.

En este sentido, se plantea la siguiente hipótesis:

"Un programa de despistaje y detección de pacientes afectados de hipercolesterolemia familiar permitiría identificar a personas que desconocen que presentan dicha enfermedad, lo cual contribuiría a administrar un tratamiento adecuado, de forma que se reduciría el desarrollo de enfermedad cardiovascular, contribuyendo a reducir la morbi-mortalidad de la población con esta enfermedad".

III. OBJETIVOS

1. Objetivo general

Evaluar la eficacia de un método de cribado implementado a nivel del laboratorio de un hospital comarcal para identificar sujetos con hipercolesterolemia familiar en el Departamento de Salud de Requena.

2. Objetivos específicos

1. Implantar una estrategia de búsqueda de sujetos con hipercolesterolemia familiar para conocer la prevalencia y características clínico-biológicas de la enfermedad en el Departamento de Salud de Requena.

2. Valorar la utilidad de esta estrategia de cribado mediante el cálculo del porcentaje de pacientes estudiados con posible diagnóstico de hipercolesterolemia familiar.

3. Conocer las mutaciones responsables de la enfermedad en nuestra población mediante la realización de estudio genético a aquellos con alta probabilidad de presentar hipercolesterolemia familiar.

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

1. Diseño del estudio

1.1. Tipo de estudio

El estudio constó de dos fases. Una primera fase, transversal observacional sin intervención, en la que se realizó la búsqueda de pacientes con posible HF de entre aquellos a los que se les había realizado una determinación analítica en el Departamento de Salud de Requena entre el 16/06/2016 y el 31/12/2019. Una segunda fase, que se realizó una vez finalizada la anterior, en la que se contactó con los pacientes identificados con posible HF para valorar la posible existencia de dicha enfermedad.

El Departamento de Salud de Requena ofrece asistencia sanitaria a 18 municipios a través de una red de centros de salud y consultorios auxiliares que tienen al Hospital General de Requena como hospital de referencia. La población fija del Departamento es aproximadamente de 58.500 habitantes. Está situado al oeste de la provincia de Valencia. Se corresponde, administrativamente, con las comarcas La Plana de Utiel-Requena, Valle de Ayora-Cofrentes, el municipio de Siete Aguas de la Hoya de Buñol y el municipio de Benagéber de los Serranos. Tiene una extensión de 3047,50 Km^2, lo que lo convierte en el departamento con más dispersión de los que forman el mapa sanitario de la Comunidad Valenciana. En contraposición, es el departamento más despoblado con sólo 2 municipios con más de 10.000 habitantes: Requena (aprox. 21.000 hab.) y Utiel (aprox. 14.500 hab.)[52].

1.2. Sujetos de estudio

Se define como sujeto del estudio a todo aquel sujeto que cumpla los criterios de inclusión, no tenga ningún criterio de exclusión y firme el consentimiento informado.

El origen de los participantes en el presente trabajo es el Departamento de Salud de Requena a los que se les ha realizado una determinación analítica durante el período de estudio establecido.

Los criterios de inclusión y exclusión serán diferentes en función de la fase de estudio.

.

1.2.1. Primera fase

1.2.1.1. Criterios de inclusión

- Pacientes a los que se les haya realizado una determinación analítica coincidente con el período de estudio.

1.2.1.2. Criterios de exclusión

- Pacientes a los que no se les haya realizado una determinación analítica coincidente con el período de estudio.

1.2.2. Segunda fase

1.2.2.1. Criterios de inclusión

Debe cumplir todos los siguientes:

- Todo sujeto con posible HF en base a las cifras de cLDL de sospecha propuestas por la NLA (Tabla 4)[43]:

  - En el caso de los niños, adolescentes y menores de 20 años se considerará una cifra de cLDL ≥ 160 mg/dl.
  - En el caso de los mayores de 20 años se considerará una cifra de cLDL ≥ 190 mg/dl.

- Aceptación de participación en el estudio y firma de consentimiento informado.

1.2.2.2. Criterios de exclusión

No debe cumplir ninguno de los siguientes:

- Ausencia de determinación de cLDL o cLDL fuera del rango establecido como criterio de inclusión.

- Triglicéridos ≥ 200 mg/dl.

- Gestación en el momento de la determinación analítica.

- Pacientes con hipercolesterolemia secundaria: hipotiroidismo, síndrome nefrótico, insuficiencia renal, diabetes mellitus, consumo de alcohol, colestasis, insuficiencia hepática, dieta rica en grasa saturada y colesterol, fármacos: amiodarona, andrógenos, retinoico, ciclosporina y esteroides, …

- Pacientes no empadronados en el Departamento de Salud de Requena.

- Imposibilidad de contactar con el paciente.

- Fallecimiento.

- No aceptación de participación en el estudio y/o ausencia de firma de consentimiento informado.

1.3. Procedimiento

Para realizar el cribado de posible HF en el Departamento de Salud de Requena se realizó un análisis retrospectivo mediante el programa informático disponible en el Servicio de Análisis Clínicos del Hospital General de Requena de las determinaciones analíticas con cLDL realizadas entre el 16/06/2016 y el 31/12/2019.

Una vez obtenido el listado de pacientes con posible HF, se analizó cada posible caso de forma individualizada. Se consultó la historia clínica para descartar a aquellos pacientes que pudieran tener una dislipemia secundaria. En el caso de que tras revisar la historia clínica persistiera la sospecha de HF (6 o más puntos en los criterios de la DLCN, diagnóstico probable), se intentó contactar con el paciente para explicarle el proyecto de tesis doctoral, y solicitar su participación en la misma. En primer lugar, se le explicó que el motivo de haberle contactado había sido el hallazgo de cifras elevadas de cLDL en un análisis. En caso de que el paciente aceptara la participación, se procedió a citar al paciente en uno de los centros sanitarios del Departamento de Salud de Requena para explicar el proyecto. Si tras esto aceptaba la participación, se procedió a la firma del consentimiento informado. Una vez firmado, se llevó a cabo una anamnesis, con especial interés en los antecedentes personales y familiares de dislipemia y de enfermedad cardiovascular. También se elaboró el árbol genealógico de cada paciente con el objetivo de detectar otros posibles familiares con HF. Además, se realizó una exploración física completa. Así mismo, se ofertó la posibilidad de realizar estudio genético. En caso de aceptar, se procedió a la firma de consentimiento informado específico para la realización de estudio genético de los genes implicados en el desarrollo de HF. Posteriormente, se contactó con el paciente para informar del resultado. Así mismo, aunque ya no formaba parte del presente proyecto de tesis doctoral, si resultaba positivo el test genético y se confirmaba la presencia de HF, se recomendó el estudio familiar y se remitió al paciente a la Unidad de Lípidos del Servicio de Medicina Interna en el caso de los pacientes

adultos, y a la Unidad de Endocrinología Pediátrica si se trataba de pacientes pediátricos, con el objetivo de que se beneficiaran del tratamiento más adecuado y se llevara a cabo un seguimiento más exhaustivo.

Además, independientemente de si el paciente aceptaba o no participar en el proyecto de tesis doctoral, se le indicó que debía acudir a su Médico de Atención Primaria para seguimiento, así como para valorar la necesidad de tratamiento hipolipemiante.

Los resultados analíticos que se revisaron pertenecen a controles analíticos que se habían realizado los pacientes por indicación de sus Médicos de Atención Primaria o Atención Especializada. Son análisis que se realizaron cumpliendo un ayuno de 8 horas y cuya extracción se realizó en los centros de atención primaria del Departamento de Requena o en el laboratorio del Hospital General de Requena por personal de enfermería.

2. Parámetros recogidos

2.1. Variables personales y exploración física.

Se recogieron las siguientes variables:

- Antecedentes familiares:

- Familiar de primer grado con enfermedad coronaria y/o vascular precoz.
- Familiar de primer grado con cLDL ≥ 220 mg/dl.
- Familiar de primer grado con xantomas y/o arco corneal.
- Niño <18 años con cLDL ≥ 150mg/dl.

- Antecedentes personales

- Edad: tiempo en años trascurrido desde el nacimiento hasta la fecha de inclusión.
- Sexo: clasificado en 2 categorías: hombre y mujer.
- Antecedentes de enfermedad cardiovascular (angina de pecho, infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio, enfermedad arterial periférica).
- Diagnóstico previo de dislipemia.
- Diagnóstico previo de HF.

- Otras patologías del paciente.
- Tratamiento farmacológico del paciente, con especial interés en los fármacos hipolipemiantes (estatinas, ezetimibe, resinas, inhibidores de PCSK9). Se recogerá el fármaco y la dosis.
- Hábito tabáquico. Se recogió si el paciente fumaba. En caso afirmativo, se cuantificó el número de cigarrillos/día. También se recopiló si era exfumador (al menos 1 año sin fumar).
- Hábito enólico: en gramos de alcohol/día.
- Actividad física.

- Exploración física:

- Peso en kg.
- Talla en metros.
- Índice de masa corporal (IMC). Para el cálculo se utilizó la siguiente fórmula: IMC= peso (kg)/talla (m^2).
- Perímetro de cintura en cm.
- Presión arterial en mmHg mediante tensiómetro automático Omron.
- Presencia de arco corneal. El arco corneal es un anillo blanco parcial o completo en la periferia del iris. Tiene valor como criterio diagnóstico de HF cuando se presenta antes de los 45 años.
- Presencia de xantomas. Son engrosamientos, tumefacciones o irregularidades de los tendones. Los más frecuentes se encuentran en el tendón de Aquiles y en los tendones extensores de las manos.

2.2. Parámetros analíticos

Se recogieron los siguientes parámetros lipídicos, determinados mediante metodología estándar:

- Colesterol total (mg/dl).

- Triglicéridos (mg/dl).

- cHDL (mg/dl).

- cLDL: se obtuvo mediante la fórmula de Friedewald (mg/dl).

2.3. Criterios de sospecha de HF

La sospecha inicial de HF (primera fase) se basó en los niveles de cLDL propuestos por la NLA (Tabla 4)[43]:

- En el caso de los niños, adolescentes y menores de 20 años se considerará una cifra de cLDL ≥ 160 mg/dl.

- En el caso de los mayores de 20 años se considerará una cifra de cLDL ≥ 190 mg/dl.

Posteriormente, a todos aquellos pacientes con posible HF por presentar niveles de lípidos superiores a los anteriormente comentados, se les aplicó los criterios diagnósticos de las DLCN[42], recogidos en la tabla 3. En base a la puntuación obtenida, se consideró:

- HF muy poco probable: 0-2 puntos.

- HF posible: 3-5 puntos.

- HF probable: 6-7 puntos.

- Diagnóstico de certeza: 8 o más puntos.

2.4. Estudio genético

Se realizó en todos aquellos pacientes con diagnóstico probable de HF (≥ 6 puntos) tras aplicar los criterios de las DLCN[42], debido a las limitaciones económicas.

Para la realización del estudio genético se utilizaron los kits facilitados por el Laboratorio GEN inCode al Hospital General Universitario, concretamente al servicio de análisis clínicos, y a los que se aplicó el algoritmo LIPID inCode. Se trata de un análisis por secuenciación masiva de los genes de interés: RLDL, PCSK9, LDLRAP1 y apo B[53].

El análisis de las secuencias de ADN promotoras, codificantes y regiones de unión exón-intrón se realizó mediante secuenciación masiva paralela (NGSS). Las variantes encontradas en todos estos genes se confirmaron por Sanger y las señales compatibles en presencia de CNV en el gen del RLDL fueron confirmadas con tecnología MLPA.

3. Análisis estadístico

El paquete estadístico utilizado para los análisis fue el programa SSPS v.15 (SSPS, Inc., Chicago, Illinois, EE.UU.). Las variables cuantitativas continuas se describieron como media y desviación estándar; las variables cualitativas, como número total y porcentaje. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$ (bilateral). Para la comparación de las variables cuantitativas entre grupos se utilizó la prueba t de Student y ANOVA (2 o más grupos, respectivamente) para variables con distribución normal. Para la comparación de las variables cuantitativas sin distribución normal se ha utilizado el test de U de Mann-Whitney y la prueba H de Kruskal-Wallis (2 o más grupos, respectivamente). Para corregir factores de confusión en algunos estudios de comparación se ha utilizado el análisis por ANCOVA.

La comparación de las variables cualitativas entre grupos se realizó con el test de Chi cuadrado o el test de Fisher cuando la n era < 5.

4. Consideraciones éticas.

El estudio se llevó a cabo de acuerdo con las directrices establecidas por la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki, Los procedimientos fueron aprobados por El Comité de Ética del Hospital Arnau de Vilanova, de referencia para el Hospital de Requena, al no existir un Comité de Ética propio en dicho Centro (Anexo I). Todos los sujetos incluidos firmaron el consentimiento informado (Anexo II).

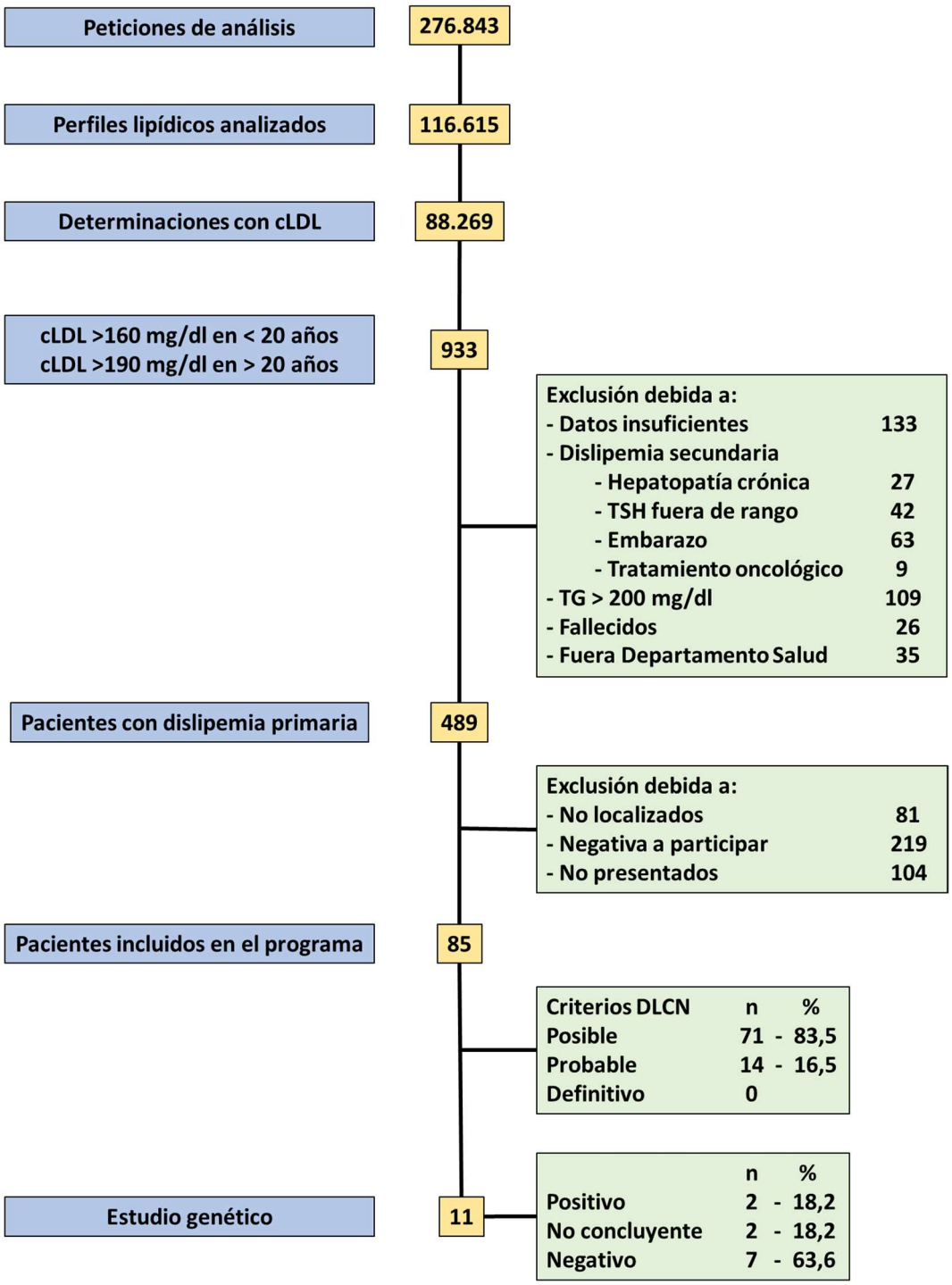
V. RESULTADOS

1. Diseño del estudio y selección de pacientes

En la figura 3 se recoge el diseño del estudio y la selección de los pacientes participantes. Durante el período de 42 meses seleccionado, se realizaron un total de 276843 peticiones de análisis procedentes de la población de referencia constituida por 58.500 habitantes. De éstas, 116615 tenían perfil lipídico solicitado, habiendo datos de cLDL en un total de 88269 peticiones. Hubo 933 pacientes que presentaban un cLDL por encima del punto de corte propuesto por la NLA[43] (cLDL ≥ 160 mg/dl en el caso de los menores de 20 años y cLDL ≥ 190 mg/dl en el caso de los mayores de 20 años). Un total de 444 pacientes fueron excluidos porque cumplían alguno de los criterios de exclusión establecidos. Los restantes 489 pacientes (0,84 %) fueron diagnosticados de hipercolesterolemia primaria y fueron contactados e invitados a formar parte del estudio. De los pacientes seleccionados para participar en el estudio, 81 no fueron localizados y 323 rechazaron participar o no se presentaron el día de la cita concertada. Finalmente, 85 pacientes (0,15 % del total inicial estudiados) con niveles de cLDL por encima de los valores preestablecidos fueron evaluados en la consulta. De los pacientes seleccionados para participar en el estudio, 71 presentaron una puntuación basada en los criterios DLCN de 3-5 puntos (HF posible), 14 presentaron 6-7 puntos (HF probable) y ninguno presentó criterios para poder establecer un diagnóstico de certeza. La prevalencia calculada de fenotipo de HF basada en los criterios DLCN como probable/definitivo en pacientes con cLDL elevado fue del 0,02 % (1/4.178).

El estudio genético de HF se ofertó a aquellos pacientes con criterio de diagnóstico probable (6-7 puntos) en base a los criterios de la DLCN. De un total de 14 pacientes que presentaban esta puntuación, 11 accedieron a la realización del estudio genético, obteniendo resultado positivo en el 18,2 % de los casos. Además, otro 18,2% obtuvo un resultado no concluyente dado que se trataba de mutaciones no descritas previamente, siendo necesario el estudio familiar para confirmar la positividad de dichos hallazgos.

Figura 3. Diagrama con el diseño del estudio y la selección de pacientes en base a los criterios de inclusión y exclusión.



2. Características de la población estudiada

En las tablas que se exponen a continuación se muestran las características generales y las características en base a los criterios de las DLCN.

2.1. Características generales

En la tabla 5 se muestran las características generales, las características antropométricas, los parámetros de laboratorio y las comorbilidades asociadas del grupo completo, y en función del género.

Se incluyeron en el programa 85 pacientes, de los cuales el 62,4 % fueron de sexo femenino. No se observan diferencias estadísticamente significativas en la edad, ni en los niveles plasmáticos de cLDL. Sí se observan diferencias significativas en los niveles de cHDL y triglicéridos. En lo que se refiere a la puntuación de los criterios DLCN entre ambos géneros no se detectan diferencias significaticas, tampoco en el porcentaje en tratamiento con fármacos hipolipeminates, ni en el tipo de fármaco.

Tabla 5. Características generales, antropométricas, parámetros de laboratorio y comorbilidades del grupo completo y en función del género.

	Grupo completo (n=85)	Mujeres (n=53)	Hombres (n=32)
Edad (años)	54,6 ± 14,9	55,6 ± 14,2	53,1 ± 16,2
Peso (kg)	71,1 ± 16,0	68,0 ± 12,7	78,1 ± 19,1*
Talla (cm)	164,6 ± 11,8	161,0 ± 5,7	170,8 ± 16,4*
IMC (kg/m^2)	26,5 ± 4,7	26,6 ± 4,9	26,5 ± 4,5
Perímetro abdominal (cm)	84,0 ± 11,0	81,8 ± 10,6	87,9 ± 10,7*
PAS (mmHg)	123,5 ± 11,5	121,5 ± 9,6	126,8 ± 13,5
PAD (mmHg)	71,2 ± 9,2	69,4 ± 8,5	74,3 ± 9,5*
Colesterol total (mg/dl)	268,8 ± 50,8	267,9 ± 48,5	270,2 ± 55,0
TG (mg/dl)	132,0 ± 57,7	118,6 ± 41,1	153,7 ± 73,4*
cHDL (mg/dl)	57,2 ± 17,5	60,4 ± 17,8	51,8 ± 15,9*
cLDL (mg/dl)	186,8 ± 46,1	187,9 ± 40,0	185,0 ± 55,3

Glucosa (mg/dl)	94,8 ± 16,8	92,4 ± 12,8	99,0 ± 21,8
Creatinina (mg/dl)	0,8 ± 0,2	0,7 ± 0,1	0,9 ± 0,2*
GOT (UI/L)	50,5 ± 50,7	72,0 ± 69,7	32,1 ± 15,4
GGT (UI/L)	92,0 ± 131,0	154,2 ± 203,0	50,5 ± 31,3
GPT (UI/L)	28,7 ± 37,2	28,1 ± 44,2	29,9 ± 16,7
TSH (µU/ml)	2,6 ± 1,3	2,6 ± 1,3	2,8 ± 1,2
T4L (µU/ml)	1,1 ± 0,3	1,1 ± 0,4	1,1 ± 0,1
DLCN (puntuación)	4,3 ± 1,1	4,3 ± 1,0	4,5 ± 1,3
Tabaco (n/%)			
No fuman	43 (50,6)	34 (64,1)	9 (28,1)*
Fuman	18 (21,2)	11 (20,7)	7 (22,0)
Exfumadores	24 (28,2)	8 (15,1)	16 (50,0)*
Alcohol (n/%)	16 (18,8)	3 (5,7)	13 (40,6)*
DM (n/%)	12 (14,1)	5 (9,4)	7 (21,9)
HTA (n/%)	16 (18,8)	8 (15,1)	8 (25,0)
ECV (n/%)	8 (9,4)	2 (3,7)	6 (18,7)
Diagnóstico dislipemia (n/%)	52 (61,2)	31 (58,5)	21 (65,6)
Estatinas (n/%)	51 (60,0)	34 (64,1)	17 (53,1)
Estatinas alta intensidad (n/%)	43 (50,6)	26 (49,1)	17 (53,1)
Ezetimiba (n/%)	7 (8,2)	4 (7,5)	3 (9,3)
iPCSK9 (n/%)	6 (7,0)	5 (9,4)	1 (3,1)

*p<0,05 entre mujeres y hombres

Los datos se expresan como media ± desviación estándar o como n (%).

cHDL: colesterol transportado por lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol transportado por lipoproteínas de baja densidad; DLCN: criterios de la Red de Clínicas de Lípidos Holandesas; DM: diabetes mellitus; ECV: enfermedad cardiovascular; GGT: gamma glutamil transaminasa; GOT: glutámico-oxalacético transaminasa; GPT: glutámico piruvato transaminasa; HTA: hipertensión arterial; IMC: índice masa corporal; iPCSK9: inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; TG: triglicéridos; TSH: hormona estimulante de la tiroides; y T4L: forma activa de la tiroxina.

2.2. Características de la población en función de la puntuación en base a los criterios de la DLCN.

En la tabla 6 se presentan los resultados de las características de la población según la puntuación obtenida en base a los criterios DCLN. Un total de 71 pacientes tuvieron diagnóstico posible de HF y 14 pacientes con diagnóstico probable en base a estos criterios. No se observan diferencias estadísticamente significativas en la edad, ni en los niveles plasmáticos de cLDL, aunque sí son ligeramente superiores en el grupo de pacientes con diagnóstico probable. Tampoco se objetivan diferencias significativas en el porcentaje de pacientes en tratamiento con fármacos hipolipemiantes ni en el tipo de fármaco. Lógicamente, sí se observan diferencias estadísticamente significativas en la puntuación de los criterios DLCN entre ambos grupos, debido a los criterios de inclusión.

Tabla 6. Características de la población estudiada en función de la puntuación DLCN.

	HF Posible (n=71)	HF Probable (n=14)
Edad (años)	55,3 ± 14,5	51,2 ± 17,1
Peso (kg)	70,9 ± 14,3	75,7 ± 23,4
Talla (cm)	165,2 ± 9,2	161,8 ± 21,3
IMC (kg/m^2)	26,2 ± 4,5	28,2 ± 5,7
Perímetro abdominal (cm)	83,2 ± 10,1	88,5 ± 14,6
PAS (mmHg)	123,0 ± 11,5	125,9 ± 11,1
PAD (mmHg)	70,5 ± 9,1	74,8 ± 9,3
Colesterol total (mg/dl)	266,4 ± 46,0	281,0 ± 70,9
TG (mg/dl)	127,2 ± 54,4	155,4 ± 69,8
cHDL (mg/dl)	58,5 ± 17,4	51,5 ± 17,4
cLDL (mg/dl)	183,8 ± 40,1	201,8 ± 69,0
Glucosa (mg/dl)	93,2 ± 15,6	102,8 ± 20,9
Creatinina (mg/dl)	0,8 ± 0,1	0,9 ± 0,2*
GOT (UI/L)	57,3 ± 56,6	28,0 ± 7,0

GGT (UI/L)	92,0 ± 131	0
GPT (UI/L)	29,1 ± 40,0	28,2 ± 17,1
TSH (µU/ml)	2,5 ± 1,1	3,2 ± 1,8
T4L (µU/ml)	1,1 ± 0,4	1,1 ± 0,1
DLCN (puntuación)	4,0 ± 0,8	6,3 ± 0,5*
Tabaco (n/%) No fuman Fuman Exfumadores	 2 (13,3) 14 (19,7) 4 (28,6)	 3 (20) 18 (25,3) 6 (42,8)
DM (n/%)	10 (14,1)	2 (14,3)
HTA (n/%)	14 (19,7)	2 (14,3)
ECV (n/%)	8 (11,3)	0 (0)
Diagnóstico dislipemia (n/%)	44 (62,0)	8 (57,1)
Estatinas (n/%)	41 (57,7)	10 (71,4)
Estatinas alta intensidad (n/%)	35 (49,3)	8 (57,1)
Ezetimiba (n/%)	6 (8,4)	1 (7,1)
iPCSK9 (n/%)	4 (5,6)	2 (14,3)

*p<0,05

Los datos se expresan como media ± desviación estándar o como n (%).

cHDL: colesterol transportado por lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol transportado por lipoproteínas de baja densidad; DLCN: criterios de la Red de Clínicas de Lípidos Holandesas; DM: diabetes mellitus; ECV: enfermedad cardiovascular; GGT: gamma glutamil transaminasa; GOT: glutámico-oxalacético transaminasa; GPT: glutámico piruvato transaminasa; HTA: hipertensión arterial; IMC: índice masa corporal; iPCSK9: inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; TG: triglicéridos; TSH: hormona estimulante de la tiroides; y T4L: forma activa de la tiroxina.

3. Características de la población estudiada en función de la presencia de enfermedad cardiovascular

En la tabla 7 se exponen las características del perfil lipídico y del tratamiento hipolipemiante de la población estudiada, en función de la presencia o ausencia de ECV.

Observamos diferencias significativas en la edad, siendo ésta, mayor en los pacientes en prevención secundaria. También observamos diferencias significativas en el porcentaje de paciente con diagnóstico conocido de dislipemia, de forma que en el grupo en prevención secundaria todos los pacientes estaban diagnosticados, mientras que en el grupo en prevención primaria únicamente se había establecido el diagnóstico en el 57,1 %. Por lo que respecta al uso de fármacos hipolipemiantes, el tipo de fármaco y el grado de control de la dislipemia, no existen diferencias significativas entre ambos grupos.

Tabla 7. Características de la población estudiada en función de la presencia de enfermedad cardiovascular.

	Prevención primaria (n=77)	Prevención secundaria (n=8)
Edad (años)	53,4 ± 15,0	66,2 ± 7,6*
Género (mujer/hombre)	51/26	2/6*
Colesterol total (mg/dl)	236,9 ± 58,5	216,4 ± 61,1
TG (mg/dl)	132,9 ± 58,7	122,8 ± 50,5
cHDL (mg/dl)	57,2 ± 17,7	57,3 ± 17,3
cLDL (mg/dl)	155,3 ± 54,1	131,1 ± 55,0
DLCN (puntuación)	4,4 ± 1,2	4,0 ± 0,9
DLCN posible (3-5 ptos)	63 (81,8)	8 (100)
DLCN probable (6-7 ptos)	14 (18,2)	0
DLCN definitivo (≥8 ptos)	0	0
DTO previo (n/%)	44 (57,1)	8 (100)*
Fármacos hipolipemiantes		
Nº fármacos hipolipemiantes (n/%)		
0	28 (36,4)	3 (37,5)
1	40 (51,9)	4 (50,0)
2	9 (11,7)	1 (12,5)
3	0	0

Estatinas (n/%)	47 (61,0)	5 (62,5)
Estatinas alta intensidad	39 (50,7)	2 (25,0)
(ezetimiba) (n/%)	6 (7,8)	1 (12,5)
iPCSK9 (n/%)	6 (7,8)	0
Objetivo cLDL (n/%)		
< 55 mg/dl	1 (1,3)	1 (12,5)
< 70 mg/dl	3 (3,9)	0
< 100 mg/dl	8 (10,4)	1 (12,5)

*p<0,05

Los datos se expresan como media ± desviación estándar o como n (%).

cHDL: colesterol transportado por lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol transportado por lipoproteínas de baja densidad; DLCN: criterios de la Red de Clínicas de Lípidos Holandesas; DTO: diagnóstico; ECV: enfermedad cardiovascular; iPCSK9: inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9; TG: triglicéridos.

4. Características de la población estudiada en función de si estaban o no en tratamiento hipolipemiante

En la tabla 8 se exponen las características del perfil lipídico y del tratamiento hipolipemiante de la población estudiada, en función de si estaban o no en tratamiento. Observamos diferencias significativas en la edad, siendo ésta, mayor en los pacientes en tratamiento. También observamos diferencias significativas en el perfil lipídico y en el uso de fármacos hipolipemiantes, lógicamente debido a los criterios de clasificación.

Tabla 8. Características de la población estudiada en función del tratamiento de la dislipemia.

	Sin tratamiento (n=31)	Con tratamiento (n=54)
Edad (años)	49,1 ± 18,5	57,8 ± 11,5*
Género (mujer/hombre)	18/13	35/19

Colesterol total (mg/dl)	255,1 ± 39,6	223,2 ± 59,0*
TG (mg/dl)	138,2 ± 71,3	128,6 ± 49,4
cHDL (mg/dl)	56,9 ± 15,1	57,3 ± 18,8
cLDL (mg/dl)	172,9 ± 38,2	141,4 ± 59,0*
DLCN (puntuación)	4,2 ± 1,1	4,4 ± 1,1
DLCN posible (3-5 ptos) **DLCN probable** (6-7 ptos) **DLCN definitivo** (≥8 ptos)	28 (90,3) 3 (9,7) 0	43 (79,6) 11 (20,4) 0
DTO previo (n/%)	14 (45,2)	54 (100)*
ECV (n/%)	3 (9,7)	5 (9,3)
Fármacos hipolipemiantes		
Nº fármacos hipolipemiantes (n/%) 0 1 2 3	 31 (100) 0 0 0	 0* 44 (81,5)* 10 (18,5)* 0
Estatinas (n/%)	0	49 (90,7)*
Estatinas alta intensidad	0	38 (70,4)*
(ezetimiba) (n/%)	0	7 (13,0)*
iPCSK9 (n/%)	0	6 (11,1)
Objetivo cLDL (n/%) < 55 mg/dl < 70 mg/dl < 100 mg/dl	 2 (13,3) 14 (19,7) 4 (28,6)	 3 (20) 18 (25,3) 6 (42,8)

*p<0,05

Los datos se expresan como media ± desviación estándar o como n (%).

cHDL: colesterol transportado por lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol transportado por lipoproteínas de baja densidad; DLCN: criterios de la Red de Clínicas de Lípidos Holandesas; DTO: diagnóstico; ECV: enfermedad cardiovascular; iPCSK9: inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9; TG: triglicéridos.

V. DISCUSIÓN

1. Prevalencia de hipercolesterolemia familiar y características de la población estudiada.

Para el cribado de la población estudiada se han utilizado dos criterios. La sospecha inicial de HF (aplicada en la primera fase) basada en los niveles de cLDL propuestos por la NLA[43], ya que corresponden al percentil 95 de nuestra población (Tabla 4). En el caso de los niños, adolescentes y menores de 20 años se consideró una cifra de cLDL ≥ 160 mg/dl, mientras que en el caso de los mayores de 20 años se consideró una cifra de cLDL ≥ 190 mg/dl. Posteriormente, a todos aquellos pacientes con posible HF por presentar niveles de lípidos superiores a los anteriormente comentados, se les aplicó los criterios diagnósticos de las DLCN[42] (Tabla 3). Esta metodología es similar a la utilizada en otros estudios similares, como son el programa HF HUELVA DETECTA realizado en la provincia de Huelva para la detección de pacientes con HF[54], y el proyecto ARIAN, realizado a nivel nacional promovido por la Sociedad Española de Arteriosclerosis[55].

Previo a la realización del estudio, basado en la población total del Departamento de Salud de Requena, y en la prevalencia de la enfermedad, se hizo una estimación del número de pacientes que era esperable que cumplieran criterios de HF, de forma que entre 195 y 234 pacientes del Departamento de Salud podrían tener HF. Sin embargo, el número final de pacientes con HF ha sido muy inferior al esperado, de forma que, en base a la metodología utilizada, únicamente 14 tenían probablemente HF, siendo la prevalencia calculada del 0,02 % (1/4.178), que es muy inferior a la prevalencia de esta enfermedad (1/300 aproximadamente)[56].

Sin embargo, estos resultados no deberían ser tan sorprendentes, si se tiene en cuenta las circunstancias acontecidas en el período de realización de la presente tesis doctoral, que ha coincidido con la pandemia mundial por COVID19, incluidos un período prolongado de confinamiento y varios períodos de toque de queda, con recomendación, e incluso prohibición en algunos momentos, de acudir a los centros sanitarios. De hecho, el reclutamiento de los pacientes se inició en marzo de 2020, debiendo ser interrumpido nada más iniciarse. Posteriormente, se retomó y cesó en varias ocasiones dadas las directrices y recomendaciones de las autoridades sanitarias. Otro aspecto a tener en cuenta, y que ya se consideró previamente al inicio del estudio, es que el Departamento de Salud de Requena es el de mayor dispersión de los que forman el mapa sanitario de la Comunidad Valenciana[52]. Municipios como Ayora, Zarra o Cofrentes, por ejemplo, se

encuentran a una distancia de entre 40 y 60 km, con una comunicación deficiente con el Hospital de Requena mediante transporte público, siendo la mayor parte de la red de carreteras de tipo secundario. Además, debido a acuerdos establecidos entre la Conselleria de Sanitat y el SESCAM hace años la población de estas áreas puede ser atendida en centros de la comunidad autónoma limítrofe de Castilla La Mancha no sólo por un servicio que requiera una atención urgente sino también las consultas de atención especializada. Este hecho disminuye el acceso a estos pacientes en lo que se refiere a la obtención de resultados analíticos e impide la atención en las consultas del Departamento de Requena.

Del total de 489 pacientes con posible hipercolesterolemia primaria, únicamente 85 aceptaron participar en el estudio. No fueron localizados 81 de ellos. De los localizados, 219 pacientes se negaron a participar, siendo los principales motivos la situación epidemiológica de pandemia y la dificultad para llegar al centro hospitalario por motivos de carencia de transporte público o necesidad de desplazamiento con acompañamiento o supervisión de familiares. De hecho, ninguno de los pacientes procedentes de las áreas más lejanas aceptó participar en el estudio aludiendo las circunstancias previamente mencionadas. Además, hubo una elevada tasa de "abandono", ya que 104 pacientes no acudieron a pesar de haber concertado y confirmado una cita para ser evaluados.

Al analizar las características de los pacientes incluidos en el estudio, hay varios aspectos destacables. El 60% de los pacientes, a pesar de tener resultados analíticos con cLDL elevado, no tenían diagnóstico de dislipemia (Tabla 5). Este diagnóstico deficitario se mantiene incluso en los pacientes con diagnóstico probable de HF con los criterios DLCN (Tabla 6). Estos resultados están en concordancia con lo que ocurre a nivel mundial. En la actualidad, el porcentaje de pacientes con diagnóstico de HF es muy bajo. En general, menos del 1% de los pacientes con HF son identificados en la mayoría de países, aunque existen algunas excepciones como Países Bajos, donde el diagnóstico asciende al 71%, Noruega con el 43%, Islandia el 19%, Suiza 13% y Reino Unido 12%. En España, el porcentaje de pacientes diagnosticados se sitúa en torno al 6%, si bien, estas cifras podrían ser menores dado que estas estimaciones se realizaron teniendo en cuenta una prevalencia de HF de 1/500[47]. Sin embargo, estas cifras se han obtenido de estudios dirigidos a personas con cifras de cLDL elevadas. Existen muy pocos datos a nivel poblacional. Únicamente existe un estudio en una muestra de población general no seleccionada, el *Copenhagen General Population Study*, que analizó la prevalencia de HF mediante los

criterios DLCN en más de 69000 personas del Norte de Europa. Los hallazgos sugieren que la FH se puede encontrar en aproximadamente una de cada 137 personas en la comunidad[57].

Por tanto, existe un infradiagnóstico claro de pacientes con HF. Pero, además, también existe una situación de infratratamiento. Diferentes estudios han mostrado que menos del 50% de los pacientes diagnosticados son tratados. Además, en muchas ocasiones no se intensifica el tratamiento de forma adecuada para alcanzar los objetivos terapéuticos recomendados por las guías de práctica clínica. Incluso, en aquellos pacientes que sí son diagnosticados, en muchas ocasiones no se les pauta un tratamiento óptimo para alcanzar los objetivos terapéuticos[11,47,57,58].

En el presente estudio, el 36 % de los pacientes, a pesar de tener cifras elevadas de cLDL, no tenían pautado un tratamiento hipolipemiante. Los que sí estaban en tratamiento, no alcanzaban en la mayor parte de casos el objetivo de cLDL. De hecho, sólo el 12,5 % de los pacientes en prevención secundaria presentaba una cifra de cLDL < 55 mg/dl. Así mismo, si consideramos el conjunto de todos los pacientes incluidos, únicamente 5 (5,9 % del total) presentaban niveles de cLDL <70 mg/dl. Esto se explica por el hecho de que únicamente el 50% estaban en tratamiento con estatinas de alta intensidad. Además, en la mayoría de casos la estrategia terapéutica seleccionada era la monoterapia, y únicamente el 11,8 % de los pacientes estaban en tratamiento con doble terapia. Y, aunque el 7 % estaban en tratamiento con inhibidores de PCSK9, resulta muy llamativo que ninguno de los pacientes estaba en tratamiento con triple terapia.

De los resultados obtenidos se desprende que un alto porcentaje de pacientes no había sido diagnosticado previamente, y, además, estaban infratratados. En este sentido, aunque no fue el objeto de la presente tesis doctoral, también se analizó el número de pacientes con diagnóstico codificado de HFHe en el Departamento de Salud de Requena. Únicamente 8 pacientes tenían diagnóstico codificado, lo que refleja una prevalencia del 0,015%, muy similar a la encontrada en este estudio, pero una prevalencia completamente irreal. De hecho, dentro de los 489 pacientes con posible dislipemia primaria (Figura 3), había 8 pacientes con cifras de cLDL>325 mg/dl, es decir, con diagnóstico de certeza de HF en base a los criterios DLCN. Desafortunadamente, ninguno de dichos pacientes aceptó participar en el estudio.

Estudios como el realizado tienen gran interés. Aunque no ha sido posible realizar una aproximación a la prevalencia "real" de la HF, el presente estudio ha permitido identificar a pacientes de alto riesgo cardiovascular, que, una vez diagnosticados, se beneficiarán del inicio de tratamiento hipolipemiante, lo que revertirá, indudablemente, en un beneficio claro para su salud. No llevar a cabo el diagnóstico correspondiente de esta afección conlleva enormes costes sanitarios, tanto para el sistema, como para el propio paciente, ya que de no ser diagnosticado ni tratado adecuadamente, se incrementa de forma considerable el riesgo de desarrollar ECV.

2. Método utilizado para el despistaje de hipercolesterolemia familiar: características y eficacia.

La HF es una entidad altamente frecuente, con una prevalencia en España en torno a 1 de cada 250-300 personas, prevalencia que incluso podría ser mayor en base a estudios poblacionales[56,59]. En ausencia de tratamiento, se asocia con una elevada incidencia de enfermedad cardiovascular, por lo que es fundamental un diagnóstico precoz.

La HF cumple los criterios de la OMS para ser susceptible de un programa de cribado: es una enfermedad frecuente y potencialmente grave, tratable, porque se dispone de un tratamiento eficaz, y una prueba de despistaje reproducible, válida, sin riesgos y ampliamente aceptada por la población (análisis de sangre)[60]. Sin embargo, a pesar de la existencia de unos criterios claramente establecidos para el diagnóstico, menos del 10% de los pacientes con HF se diagnostican, y de éstos, muchos no reciben el tratamiento adecuado, incluso en sociedades con un alto gasto sanitario[61].

La importancia de la identificación de la HF reside en que la detección a una edad temprana permite considerar la aplicación del tratamiento farmacológico cuando los pacientes aún están en prevención primaria. Sin embargo, el despistaje y el diagnóstico de los casos índices con HF resulta complejo. El diagnóstico se puede establecer usando diferentes criterios, entre los que se incluyen los criterios del programa MEDPED[40], los criterios del Registro Simon Broome[41], los criterios DLCN[42] y los criterios del panel de expertos de la NLA[43].

En el presente proyecto de tesis doctoral se han utilizado los criterios DLCN (Tabla 3) debido a que, por un lado, fueron adoptados por la OMS en Ginebra en 1998[42], y por otro, a que se han validado para población española[37]. Son los criterios más ampliamente utilizados en Europa[47]. Se trata de unos criterios sencillos, que únicamente requieren la realización de una determinación analítica. Los criterios de la DLCN incluyen 5 aspectos: antecedentes familiares, antecedentes personales, exploración física, niveles de colesterol y estudio genético. Estos criterios permiten establecer un diagnóstico de probabilidad, de forma que cuando se obtiene una puntuación entre 4 y 5 se considera como HF posible, entre 6 y 7 como HF probable, y la obtención de 8 puntos o más proporcionaría un diagnóstico de certeza de HF. En este estudio, los pacientes presentaron una puntuación media de 3,9 puntos. El 15% presentaron baja probabilidad de tener HF, mientras que un

71% presentaron una clasificación de posible HF y un 22% de HF probable. Sin embargo, ninguno de los participantes presentó diagnóstico de certeza.

El cribado es necesario para mejorar las bajas tasas de diagnóstico de HF. En la HF se han utilizado diferentes estrategias para el diagnóstico precoz. Básicamente se pueden clasificar en 3 tipos de cribado: familiar o en cascada, oportunista y poblacional o universal[62]. El más recomendado por los paneles profesionales es el programa de detección de HF en cascada, con la excepción de la NLA, que recomienda la detección universal de HF en niños debido a la importancia de su detección temprana[49]. Las dos primeras estrategias de detección implementadas con éxito en Europa para detectar la HF en niños y adolescentes fueron la detección en cascada en los Países Bajos en 1994 y la detección pediátrica universal para la HF en Eslovenia en 1995[63].

El cribado familiar o en cascada es el más estudiado y ha demostrado ser rentable en diferentes programas nacionales, incluida la población española[64,65]. El cribado en cascada es un método fundamental de cribado de HF en familiares de pacientes ya diagnosticados de HF, ya que reduce significativamente el coste del diagnóstico y puede contribuir a identificar pacientes que aún se encuentran en prevención primaria[66]. Sin embargo, presenta también deficiencias a la hora de detectar los casos índice. Debido a que en la mayoría de los países el número de pacientes diagnosticados de HF es inferior al 15%, la mayoría de los pacientes con HF no son diagnosticados y siguen teniendo un alto riesgo de enfermedad cardiovascular[47]. Por tanto, los casos índice con frecuencia no se detectan en el cribado en cascada para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular, pero sí podrían haberse detectado con otros tipos de cribado. Además, si este tipo de cribado se realiza en adultos de edad media con cifras muy elevadas de colesterol, con frecuencia el caso índice ya presenta arteriosclerosis avanzada.

Como alternativa al cribado en cascada de HF también se ha propuesto la detección universal de HF. La ventaja de esta metodología es la potencial identificación de todas las personas con HF. Sin embargo, es una metodología muy costosa en recursos económicos, y difícilmente aplicable a toda la población. En este sentido, un grupo de trabajo de expertos en HF sugiere, basándose en las directrices ESC/EAS, que la infancia es el período óptimo para discriminar entre niños con o sin HF mediante el cribado de cLDL[67]. El primer modelo universal de detección pediátrica de HF se estableció en 1995 en Eslovenia. El programa se caracterizaba por un abordaje en dos pasos: un primer cribado universal de hipercolesterolemia en niños preescolares (5 años) en su visita

programada al pediatra de atención primaria, donde era obligatoria la medición del colesterol total, seguido de un test genético de HF en aquellos niños con niveles de colesterol total elevado (> 210 mg/dl)[49]. Posteriormente, el programa se ha actualizado hacia un enfoque de detección pediátrica universal de HF caracterizado por 3 pasos, en el que también se incluye una prueba en cascada inversa (estudio de los padres y de los hermanos de los pacientes)[48]. Otro ejemplo de detección de HF universal fue el realizado en Reino Unido en muestras de sangre capilar en niños de 1 a 2 años durante las visitas de vacunación programadas en atención primaria. Los niños con valores de colesterol total superiores al percentil 95 se sometieron a pruebas genéticas[68]. Posteriormente también se han implementado programas de detección universal en otros países[63].

Por último, también existe la posibilidad de una estrategia oportunista, como consecuencia de la interacción del paciente con el sistema sanitario. Estudios previos han demostrado la utilidad de esta metodología en la identificación de pacientes con HF[69–71]. Dentro de las posibles estrategias oportunistas, la participación del laboratorio se ha demostrado de gran utilidad. En población española existen dos estudios en este sentido, que han utilizado la búsqueda activa de posibles pacientes con HF mediante los registros de laboratorio. Por un lado, el proyecto ARIAN, promovido por la Sociedad Española de Arteriosclerosis, en el que de forma retrospectiva se seleccionaron de las bases de datos de laboratorios de hospitales españoles pacientes con cifras de cLDL mayores de 250 mg/dl[55]. Una aproximación muy similar se realizó en el programa HF HUELVA DETECTA, en el que se procedió a la búsqueda activa de pacientes con HF de entre aquellos a los que se les había realizado una determinación analítica, y presentaban cifras de cLDL mayores de 200 mg/dl[54].

En España existe un alto porcentaje de pacientes no identificados, incluso en pacientes a los que se les ha realizado una determinación analítica y presentan cifras elevadas de cLDL. Por eso, en el presente proyecto de tesis doctoral se ha realizado una aproximación similar a estas dos últimas. Para realizar el cribado de posible HF en el Departamento de Salud de Requena se realizó un análisis retrospectivo mediante el programa informático disponible en el Servicio de Análisis Clínicos del Hospital General de Requena de las determinaciones analíticas con cLDL realizadas durante un período aproximado de 3 años y medio. Para el cribado de la población estudiada se han utilizado dos criterios. La sospecha inicial de HF (aplicada en la primera fase) basada en los niveles de cLDL propuestos por la NLA[43]. En el caso de los niños, adolescentes y menores de 20 años se

considerará una cifra de cLDL ≥ 160 mg/dl, mientras que en el caso de los mayores de 20 años se considerará una cifra de cLDL ≥ 190 mg/dl. Se consideraron estos puntos de corte porque corresponden al percentil 95 de nuestra población.

Posteriormente, a todos aquellos pacientes con posible HF por presentar niveles de lípidos superiores a los anteriormente comentados, se les aplicó los criterios diagnósticos de las DLCN[42] (Tabla 3). En el caso de que tras revisar la historia clínica persistiera la sospecha de HF (6 o más puntos en los criterios de la DLCN, diagnóstico probable), se intentó contactar con el paciente para explicarle el proyecto de tesis doctoral, y solicitar su participación en la misma, ofertando además la posibilidad de realizar estudio genético si persistía la sospecha de HF. Así mismo, aunque ya no formaba parte del presente proyecto de tesis doctoral, si resultaba positivo el test genético y se confirmaba la presencia de HF, se recomendó el estudio familiar y se remitió al paciente a la Unidad de Lípidos especializada.

3. Características de las mutaciones diagnosticadas

Los criterios DLCN fueron adoptados por la OMS en Ginebra en 1998[42]. Se establece un diagnóstico de probabilidad (posible, probable o definitivo) en función de los criterios que cumple el paciente. Estos criterios facilitan el diagnóstico de HF, aunque las pruebas genéticas siguen siendo el patrón oro para el diagnóstico. No obstante, es posible que el estudio genético no esté disponible en todos los centros sanitarios o no se considere rentable su utilización. Debido a esto, las puntuaciones clínicas permiten establecer un diagnóstico de HF sin necesidad de realizar pruebas genéticas, ya que es fundamental diagnosticar precozmente la HF e iniciar estrategias terapéuticas adecuadas para reducir el riesgo de desarrollar ECV.

En el presente estudio se ha considerado la realización de estudio genético en aquellos pacientes con al menos 6 puntos en los criterios DLCN (diagnóstico probable). De los 14 pacientes que cumplían esa premisa, únicamente 11 aceptaron la realización del estudio genético. Se obtuvo un resultado de confirmación en dos de los casos (18,2 % del total de estudios genéticos), evidenciando una mutación causal en el gen del receptor de LDL, que es el más frecuentemente afectado. Además, hubo dos resultados no concluyentes, ya que se objetivaron mutaciones previamente no descritas (una en el gen del receptor de LDL y otra en el gen de apo B), que podrían ser patológicas, siendo necesario realizar estudios de segregación en la familia de los afectados.

Históricamente, la HFHe se diagnosticaba clínicamente y se detectaban los casos fenotípicamente más graves, es decir, aquellos con elevaciones graves de cLDL, la presencia de xantomas tendinosos o el desarrollo de cardiopatía isquémica precoz. Sin embargo, con el mayor conocimiento de las causas genéticas de esta enfermedad, la detección directa de mutaciones en los genes LDLR, apo B, PCSK9 y LDLRAP ahora está disponible en muchos países. No obstante, entre el 10 y el 40%, según los criterios de derivación, de aquellos con diagnóstico clínico no tendrán una mutación causal detectable. Tienen diagnóstico clínico de HF, pero no un diagnóstico genético. Por tanto, puede haber otros genes implicados en esta enfermedad, aunque también estos individuos podrían presentar una base poligénica para su elevación del cLDL sin contribuciones de ninguno de los genes responsables de HF clásicos[47].

Por el contrario, las pruebas genéticas en cascada de familiares de sujetos con HF con una mutación causante detectada han demostrado que una proporción significativa está por

debajo del punto de corte de diagnóstico y, por lo tanto, tienen un diagnóstico de mutación pero no un diagnóstico clínico de HF [72–74].

Estudios previos han mostrado que, en un porcentaje considerable de pacientes con criterios clínicos de HF, no se objetiva la detección de una mutación causal. En este estudio, al menos el 63,6% de los estudios genéticos realizados (si no consideramos los resultados no concluyentes) fueron negativos. En la misma línea, la detección de mutaciones basada en los criterios DCLN, fue relativamente baja, 38,6 %, en población española[75], siendo estos porcentajes similares a los observados en otros estudios [25,57].

En el presente estudio, se consideró la realización de estudio genético en aquellos casos con una puntuación de 6 o más puntos en base a los criterios DCLN por ser más coste efectiva[56]. Sin embargo, en pacientes con puntuaciones inferiores, incluso menores de 3 puntos, que inicialmente harían que no se considerara en esos pacientes la posibilidad diagnóstica de HF, se puede detectar mutaciones patogénicas[75]. Por tanto, si está disponible, se debe recomendar la realización de estudio genético.

4. Limitaciones

Como cualquier estudio, el presente proyecto de tesis doctoral no está exento de limitaciones. Por un lado, un elevado porcentaje de los posibles pacientes con HF no han sido incluidos, bien porque declinaron participar, o bien porque no se pudo contactar con ellos o habían fallecido. Por tanto, la prevalencia real de HF está infradiagnosticada en el presente estudio. Por otro lado, no se ha realizado un estudio universal de toda la población correspondiente al Departamento de Salud de Requena, sino que la información se ha obtenido a partir de los registros de laboratorio. Si un paciente no se había hecho ningún análisis en el período analizado, no tuvo posibilidad de ser elegido. Así mismo, si estaba en tratamiento hipolipemiante, podría haber sido excluido como potencial paciente con HF debido a que tenía cifras menos elevadas de cLDL. Otro aspecto a tener en cuenta, es que la puntuación basada en los criterios DCLN podría haberse infravalorado. Por un lado, por el efecto del tratamiento hipolipemiante, ya comentado, y por otro, porque hubo dificultad en la obtención de una adecuada historia de los antecedentes familiares del individuo estudiado. Por último, sólo se realizó estudio genético a aquellos pacientes con una puntuación mayor o igual a 6 en los criterios DCLN, por lo que a un porcentaje de pacientes portadores de mutaciones patológicas, pero con menor puntuación, no se les ha realizado estudio genético.

No obstante, el presente estudio ha demostrado la utilidad de los registros de laboratorio para identificar pacientes con dislipemia primaria y elevado riesgo cardiovascular, si bien es necesario implementar modificaciones para abarcar la detección de un mayor porcentaje de población.

VI. CONCLUSIONES

1. El método de cribado oportunístico basado en los registros de laboratorio es útil para detectar pacientes con niveles elevados de cLDL que podrían tener hipercolesterolemia familiar.

2. La prevalencia de hipercolesterolemia familiar en el Departamento de Salud de Requena se sitúa, en base a este estudio, en el 0,02 % de la población (1/4.178), que es muy inferior a la prevalencia esperada de esta enfermedad, por lo que es necesario implementar cambios en la estrategia de despistaje para identificar a un mayor número de posibles pacientes con hipercolesterolemia familiar.

3. Existe un infradiagnóstico y un infratratamiento de los pacientes con hipercolesterolemia familiar.

4. El estudio genético ha permitido confirmar la presencia de hipercolesterolemia familiar en el 18,2 % de los pacientes a los que se les ha realizado, siendo las mutaciones más frecuentes las que afectan al receptor de LDL.

VII. BIBLIOGRAFÍA

1. Las 10 principales causas de defunción. [accedido 22 enero 2024]. Disponible en: https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death.

2. Cardiovascular diseases. [accedido 22 enero 2024]. Disponible en: https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases.

3. edcm_2022.pdf. s. f.

4. Ference BA., Ginsberg HN., Graham I., Ray KK., Packard CJ., Bruckert E., et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. European Heart Journal. 2017;38(32):2459-72, doi: 10.1093/eurheartj/ehx144.

5. Goldstein JL., Brown MS. A Century of Cholesterol and Coronaries: From Plaques to Genes to Statins. Cell. 2015;161(1):161-72, doi: 10.1016/j.cell.2015.01.036.

6. Nordestgaard BG., Chapman MJ., Humphries SE., Ginsberg HN., Masana L., Descamps OS., et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the european atherosclerosis society. Eur Heart J. 2013;34(45):3478-3490a, doi: 10.1093/eurheartj/eht273.

7. Soutar AK., Naoumova RP. Mechanisms of disease: genetic causes of familial hypercholesterolemia. Nat Clin Pract Cardiovasc Med. 2007;4(4):214-25, doi: 10.1038/ncpcardio0836.

8. Goldstein JL., Hobbs HH., Brown MS. Familial Hypercholesterolemia. En: Valle DL, Antonarakis S, Ballabio A, Beaudet AL, Mitchell GA, editores. The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2019.

9. de Ferranti SD., Rodday AM., Mendelson MM., Wong JB., Leslie LK., Sheldrick RC. Prevalence of Familial Hypercholesterolemia in the 1999 to 2012 United States National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES). Circulation. 2016;133(11):1067-72, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018791.

10. Raal FJ., Pilcher GJ., Panz VR., van Deventer HE., Brice BC., Blom DJ., et al. Reduction in mortality in subjects with homozygous familial hypercholesterolemia associated with advances in lipid-lowering therapy. Circulation. 2011;124(20):2202-7, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.042523.

11. Versmissen J., Oosterveer DM., Yazdanpanah M., Defesche JC., Basart DCG., Liem AH., et al. Efficacy of statins in familial hypercholesterolaemia: a long term cohort study. BMJ. 2008;337:a2423, doi: 10.1136/bmj.a2423.

12. Müller C. Xanthomata, Hypercholesterolemia, Angina Pectoris. Acta Medica Scandinavica. 1938;95(S89):75-84, doi: 10.1111/j.0954-6820.1938.tb19279.x.

13. Khachadurian AK. THE INHERITANCE OF ESSENTIAL FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA. Am J Med. 1964;37:402-7, doi: 10.1016/0002-9343(64)90196-2.

14. Fredrickson DS., Levy RI., Lees RS. Fat Transport in Lipoproteins — An Integrated Approach to Mechanisms and Disorders. N Engl J Med. 1967;276(4):215-25, doi: 10.1056/NEJM196701262760406.

15. Brown MS., Goldstein JL. Receptor-mediated control of cholesterol metabolism. Science. 1976;191(4223):150-4, doi: 10.1126/science.174194.

16. Goldstein JL., Brown MS. Regulation of the mevalonate pathway. Nature. 1990;343(6257):425-30, doi: 10.1038/343425a0.

17. Sánchez-Hernández RM., Civeira F., Stef M., Perez-Calahorra S., Almagro F., Plana N., et al. Homozygous familial hypercholesterolemia in spain: prevalence and phenotype-genotype relationship. Circ Cardiovasc Genet. 2016;9(6):504-10, doi: 10.1161/CIRCGENETICS.116.001545.

18. Wiegman A., Gidding SS., Watts GF., Chapman MJ., Ginsberg HN., Cuchel M., et al. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. Eur Heart J. 2015;36(36):2425-37, doi: 10.1093/eurheartj/ehv157.

19. Couture P., Morissette J., Gaudet D., Vohl MC., Gagné C., Bergeron J., et al. Fine mapping of low-density lipoprotein receptor gene by genetic linkage on chromosome 19p13.1-p13.3 and study of the founder effect of four french canadian low-density lipoprotein receptor gene mutations. Atherosclerosis. 1999;143(1):145-51, doi: 10.1016/s0021-9150(98)00267-6.

20. Lahtinen AM., Havulinna AS., Jula A., Salomaa V., Kontula K. Prevalence and clinical correlates of familial hypercholesterolemia founder mutations in the general population. Atherosclerosis. 2015;238(1):64-9, doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.11.015.

21. Abifadel M., Rabès J-P., Jambart S., Halaby G., Gannagé-Yared M-H., Sarkis A., et al. The molecular basis of familial hypercholesterolemia in Lebanon: spectrum of LDLR mutations and role of PCSK9 as a modifier gene. Hum Mutat. 2009;30(7):E682-691, doi: 10.1002/humu.21002.

22. Meiner V., Landsberger D., Berkman N., Reshef A., Segal P., Seftel HC., et al. Am J Hum Genet. 1991;49(2):443-9.

23. Kotze MJ., Langenhoven E., Warnich L., du Plessis L., Retief AE. The molecular basis and diagnosis of familial hypercholesterolaemia in South African Afrikaners. Ann Hum Genet. 1991;55(2):115-21, doi: 10.1111/j.1469-1809.1991.tb00404.x.

24. Singh S., Bittner V. Familial hypercholesterolemia--epidemiology, diagnosis, and screening. Curr Atheroscler Rep. 2015;17(2):482, doi: 10.1007/s11883-014-0482-5.

25. Rogozik J., Główczyńska R., Grabowski M. Genetic backgrounds and diagnosis of familial hypercholesterolemia. Clin Genet. 2024;105(1):3-12, doi: 10.1111/cge.14435.

26. Blesa S., Garcia-Garcia AB., Martinez-Hervas S., Mansego ML., Gonzalez-Albert V., Ascaso JF., et al. Analysis of sequence variations in the LDL receptor gene in Spain: general gene screening or search for specific alterations? Clin Chem. 2006;52(6):1021-5, doi: 10.1373/clinchem.2006.067645.

27. Etxebarria A., Benito-Vicente A., Alves AC., Ostolaza H., Bourbon M., Martin C. Advantages and versatility of fluorescence-based methodology to characterize the functionality of LDLR and class mutation assignment. PLoS One. 2014;9(11):e112677, doi: 10.1371/journal.pone.0112677.

28. Ejarque I., Real JT., Martinez-Hervas S., Chaves FJ., Blesa S., Garcia-Garcia AB., et al. Evaluation of clinical diagnosis criteria of familial ligand defective apoB 100 and lipoprotein phenotype comparison between LDL receptor gene mutations affecting ligand-binding domain and the R3500Q mutation of the apoB gene in patients from a South European population. Transl Res. 2008;151(3):162-7, doi: 10.1016/j.trsl.2007.12.001.

29. Blesa S., Vernia S., Garcia-Garcia A-B., Martinez-Hervas S., Ivorra C., Gonzalez-Albert V., et al. A new PCSK9 gene promoter variant affects gene expression and causes autosomal dominant hypercholesterolemia. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(9):3577-83, doi: 10.1210/jc.2008-0269.

30. Cohen JC., Boerwinkle E., Mosley TH., Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. N Engl J Med. 2006;354(12):1264-72, doi: 10.1056/NEJMoa054013.

31. Khachadurian AK., Uthman SM. Experiences with the homozygous cases of familial hypercholesterolemia. A report of 52 patients. Nutr Metab. 1973;15(1):132-40, doi: 10.1159/000175431.

32. Garcia CK., Wilund K., Arca M., Zuliani G., Fellin R., Maioli M., et al. Autosomal recessive hypercholesterolemia caused by mutations in a putative LDL receptor adaptor protein. Science. 2001;292(5520):1394-8, doi: 10.1126/science.1060458.

33. Sánchez-Hernández RM., Prieto-Matos P., Civeira F., Lafuente EE., Vargas MF., Real JT., et al. Autosomal recessive hypercholesterolemia in spain. Atherosclerosis. 2018;269:1-5, doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.12.006.

34. Santos RD., Gidding SS., Hegele RA., Cuchel MA., Barter PJ., Watts GF., et al. Defining severe familial hypercholesterolaemia and the implications for clinical management: a consensus statement from the International Atherosclerosis Society Severe Familial Hypercholesterolemia Panel. Lancet Diabetes Endocrinol. 2016;4(10):850-61, doi: 10.1016/S2213-8587(16)30041-9.

35. Cuchel M., Bruckert E., Ginsberg HN., Raal FJ., Santos RD., Hegele RA., et al. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European

Atherosclerosis Society. Eur Heart J. 2014;35(32):2146-57, doi: 10.1093/eurheartj/ehu274.

36. Garcia-Garcia A-B., Ivorra C., Martinez-Hervas S., Blesa S., Fuentes MJ., Puig O., et al. Reduced penetrance of autosomal dominant hypercholesterolemia in a high percentage of families: importance of genetic testing in the entire family. Atherosclerosis. 2011;218(2):423-30, doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.07.106.

37. Mata P., Alonso R., Ruiz A., Gonzalez-Juanatey JR., Badimón L., Díaz-Díaz JL., et al. [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.

38. Chapman MJ., Ginsberg HN., Amarenco P., Andreotti F., Borén J., Catapano AL., et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. Eur Heart J. 2011;32(11):1345-61, doi: 10.1093/eurheartj/ehr112.

39. Mata N., Alonso R., Badimón L., Padró T., Fuentes F., Muñiz O., et al. Clinical characteristics and evaluation of LDL-cholesterol treatment of the Spanish Familial Hypercholesterolemia Longitudinal Cohort Study (SAFEHEART). Lipids Health Dis. 2011;10:94, doi: 10.1186/1476-511X-10-94.

40. Williams RR., Hunt SC., Schumacher MC., Hegele RA., Leppert MF., Ludwig EH., et al. Diagnosing heterozygous familial hypercholesterolemia using new practical criteria validated by molecular genetics. The American Journal of Cardiology. 1993;72(2):171-6, doi: 10.1016/0002-9149(93)90155-6.

41. Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. BMJ. 1991;303(6807):893-6, doi: 10.1136/bmj.303.6807.893.

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

43. Goldberg AC., Hopkins PN., Toth PP., Ballantyne CM., Rader DJ., Robinson JG., et al. Familial hypercholesterolemia: screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients: clinical guidance from the national lipid association expert panel on familial hypercholesterolemia. J Clin Lipidol. 2011;5(3):133-40, doi: 10.1016/j.jacl.2011.03.001.

44. Ruel I., Brisson D., Aljenedil S., Awan Z., Baass A., Bélanger A., et al. Simplified Canadian Definition for Familial Hypercholesterolemia. Can J Cardiol. 2018;34(9):1210-4, doi: 10.1016/j.cjca.2018.05.015.

45. Harada-Shiba M., Arai H., Ishigaki Y., Ishibashi S., Okamura T., Ogura M., et al. Guidelines for Diagnosis and Treatment of Familial Hypercholesterolemia 2017. J Atheroscler Thromb. 2018;25(8):751-70, doi: 10.5551/jat.CR003.

46. McGowan MP., Hosseini Dehkordi SH., Moriarty PM., Duell PB. Diagnosis and Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. J Am Heart Assoc. 2019;8(24):e013225, doi: 10.1161/JAHA.119.013225.

47. Nordestgaard BG., Chapman MJ., Humphries SE., Ginsberg HN., Masana L., Descamps OS., et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. Eur Heart J. 2013;34(45):3478-3490a, doi: 10.1093/eurheartj/eht273.

48. Sustar U., Kordonouri O., Mlinaric M., Kovac J., Arens S., Sedej K., et al. Universal screening for familial hypercholesterolemia in 2 populations. Genet Med. 2022;24(10):2103-11, doi: 10.1016/j.gim.2022.06.010.

49. Groselj U., Kovac J., Sustar U., Mlinaric M., Fras Z., Podkrajsek KT., et al. Universal screening for familial hypercholesterolemia in children: The Slovenian model and literature review. Atherosclerosis. 2018;277:383-91, doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.858.

50. Daniels SR., Gidding SS., de Ferranti SD., National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia Pediatric aspects of familial hypercholesterolemias: recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. J Clin Lipidol. 2011;5(3 Suppl):S30-37, doi: 10.1016/j.jacl.2011.03.453.

51. European Society of Human Genetics Genetic testing in asymptomatic minors: Recommendations of the European Society of Human Genetics. Eur J Hum Genet. 2009;17(6):720-1, doi: 10.1038/ejhg.2009.26.

52. Ámbito de Actuación - Requena - organismes. Requena. [accedido 22 enero 2024]. Disponible en: https://requena.san.gva.es/ca/ambito-de-actuacion.

53. LIPID inCode UK/EU | Tests genéticos de salud. 2023, Disponible en: https://genincode.com/es/lipid-incode-uk-eu/.

54. Gutiérrez-Cortizo EN., Romero-Jiménez MJ., Rodríguez MEM., Santos MAD., Granado FJC., Ruiz-Granados ES., et al. Detection of Familial Hypercholesterolemia through centralized analytical data. HF HUELVA DETECTA Program. Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed). 2021;68(7):450-7, doi: 10.1016/j.endien.2021.11.017.

55. Arrobas Velilla T., Brea Á., Valdivielso P., los investigadores del Proyecto ARIAN, Investigadores del proyecto ARA Implantation of a biochemical and genetic screening programme for family hypercholesterolaemia. Collaboration between the clinical laboratory and lipid units: Design of the ARIAN Project. Clin Investig Arterioscler. 2021;33(6):289-95, doi: 10.1016/j.arteri.2021.03.004.

56. Mata P., Alonso R., Pérez-Jiménez F. Detección de la hipercolesterolemia familiar: un modelo de medicina preventiva. Revista Española de Cardiología. 2014;67(9):685-8, doi: 10.1016/j.recesp.2014.01.016.

57. Benn M., Watts GF., Tybjaerg-Hansen A., Nordestgaard BG. Familial hypercholesterolemia in the danish general population: prevalence, coronary artery disease, and cholesterol-lowering medication. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(11):3956-64, doi: 10.1210/jc.2012-1563.

58. EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration, Vallejo-Vaz AJ., De Marco M., Stevens CAT., Akram A., Freiberger T., et al. Overview of the current status of familial hypercholesterolaemia care in over 60 countries - The EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC). Atherosclerosis. 2018;277:234-55, doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.08.051.

59. Zamora A., Masana L., Comas-Cufí M., Vila À., Plana N., García-Gil M., et al. Familial hypercholesterolemia in a European Mediterranean population-Prevalence and clinical data from 2.5 million primary care patients. J Clin Lipidol. 2017;11(4):1013-22, doi: 10.1016/j.jacl.2017.05.012.

60. Mota TC., Elizaga NA., García AG. Implantación y evaluación de programas poblacionales de cribado. s. f.

61. O'Brien EC., Roe MT., Fraulo ES., Peterson ED., Ballantyne CM., Genest J., et al. Rationale and design of the familial hypercholesterolemia foundation CAscade SCreening for Awareness and DEtection of Familial Hypercholesterolemia registry. American Heart Journal. 2014;167(3):342-349.e17, doi: 10.1016/j.ahj.2013.12.008.

62. Marquina C., Morton JI., Lloyd M., Abushanab D., Baek Y., Abebe T., et al. Cost-Effectiveness of Screening Strategies for Familial Hypercholesterolaemia: An Updated Systematic Review. Pharmacoeconomics. 2024, doi: 10.1007/s40273-023-01347-7.

63. Medeiros AM., Bourbon M. Genetic Testing in Familial Hypercholesterolemia: Is It for Everyone? Curr Atheroscler Rep. 2023;25(4):127-32, doi: 10.1007/s11883-023-01091-5.

64. Lázaro P., Pérez de Isla L., Watts GF., Alonso R., Norman R., Muñiz O., et al. Cost-effectiveness of a cascade screening program for the early detection of familial hypercholesterolemia. Journal of Clinical Lipidology. 2017;11(1):260-71, doi: 10.1016/j.jacl.2017.01.002.

65. Kerr M., Pears R., Miedzybrodzka Z., Haralambos K., Cather M., Watson M., et al. Cost effectiveness of cascade testing for familial hypercholesterolaemia, based on data from familial hypercholesterolaemia services in the UK. European Heart Journal. 2017;38(23):1832-9, doi: 10.1093/eurheartj/ehx111.

66. Marks D., Wonderling D., Thorogood M., Lambert H., Humphries SE., Neil HAW. Cost effectiveness analysis of different approaches of screening for familial hypercholesterolaemia. BMJ. 2002;324(7349):1303, doi: 10.1136/bmj.324.7349.1303.

67. Farnier M., Civeira F., Descamps O., Kawashiri M., Grigore L., Vohnout B. How to implement clinical guidelines to optimise familial hypercholesterolaemia

diagnosis and treatment. Atherosclerosis Supplements. 2017;26:25-35, doi: 10.1016/S1567-5688(17)30022-3.

68. Wald DS., Bestwick JP., Morris JK., Whyte K., Jenkins L., Wald NJ. Child-Parent Familial Hypercholesterolemia Screening in Primary Care. N Engl J Med. 2016;375(17):1628-37, doi: 10.1056/NEJMoa1602777.

69. Bell DA., Hooper AJ., Edwards G., Southwell L., Pang J., van Bockxmeer FM., et al. Detecting familial hypercholesterolaemia in the community: impact of a telephone call from a chemical pathologist to the requesting general practitioner. Atherosclerosis. 2014;234(2):469-72, doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.04.002.

70. Bell DA., Hooper AJ., Bender R., McMahon J., Edwards G., van Bockxmeer FM., et al. Opportunistic screening for familial hypercholesterolaemia via a community laboratory. Ann Clin Biochem. 2012;49(Pt 6):534-7, doi: 10.1258/acb.2012.012002.

71. Kirke AB., Barbour RA., Burrows S., Bell DA., Vickery AW., Emery J., et al. Systematic detection of familial hypercholesterolaemia in primary health care: a community based prospective study of three methods. Heart Lung Circ. 2015;24(3):250-6, doi: 10.1016/j.hlc.2014.09.011.

72. Palacios L., Grandoso L., Cuevas N., Olano-Martín E., Martinez A., Tejedor D., et al. Molecular characterization of familial hypercholesterolemia in Spain. Atherosclerosis. 2012;221(1):137-42, doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.12.021.

73. Huijgen R., Hutten BA., Kindt I., Vissers MN., Kastelein JJP. Discriminative ability of LDL-cholesterol to identify patients with familial hypercholesterolemia: a cross-sectional study in 26,406 individuals tested for genetic FH. Circ Cardiovasc Genet. 2012;5(3):354-9, doi: 10.1161/CIRCGENETICS.111.962456.

74. Starr B., Hadfield SG., Hutten BA., Lansberg PJ., Leren TP., Damgaard D., et al. Development of sensitive and specific age- and gender-specific low-density lipoprotein cholesterol cutoffs for diagnosis of first-degree relatives with familial hypercholesterolaemia in cascade testing. Clin Chem Lab Med. 2008;46(6):791-803, doi: 10.1515/CCLM.2008.135.

75. Martín-Campos JM., Plana N., Figueras R., Ibarretxe D., Caixàs A., Esteve E., et al. Autosomal dominant hypercholesterolemia in Catalonia: Correspondence between clinical-biochemical and genetic diagnostics in 967 patients studied in a multicenter clinical setting. Journal of Clinical Lipidology. 2018;12(6):1452-62, doi: 10.1016/j.jacl.2018.09.002.

VIII. ANEXOS

Anexo IV – Resolución del Comité de Ética

GENERALITAT VALENCIANA

DEPARTAMENT DE SALUT VALÈNCIA
ARNAU DE VILANOVA-LLÍRIA

CEIm: 13/2019

Dr. Fernando Sánchez-Toril López, Presidente del Comité Ético de Investigación con medicamentos del Departamento de Salud Arnau de Vilanova – Lliria

INFORMA

Reunidos los miembros del Comité Ético de Investigación con medicamentos del Hospital Arnau de Vilanova, en su sesión ordinaria del día **31 de Julio de 2019 (acta 09/2019),** y una vez estudiada la documentación presentada por Dra Carolina Cuenca proyecto de tesis doctoral, cuyo proyecto se realizara en el atención primaria del Departamento de Salud de Requena; como miembro del equipo tiene a bien informar, que el proyecto de investigación, titulado: "Implantación de una estrategia de búsqueda para diagnosticar sujetos con hipercolesterolemia familiar en un Departamento de Salud", se ajusta a las normas deontológicas establecidas para tales casos.

Se emite **dictamen favorable** a la realización de dicho proyecto.

Y para que conste, lo firma en Valencia con fecha 31 de Julio de dos mil diecinueve.

Fdo. Dr. Fernando Sánchez-Toril López
Presidente del CEIm

GENERALITAT VALENCIANA
HOSPITAL ARNAU DE VILANOVA
CEIm
CONSELLERIA DE SANITAT UNIVERSAL I SALUT PÚBLICA

APROBACIÓN PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN

- ANEXO 11 -

Este CEIm tras evaluar en su reunión de 12 de Febrero de 2021 Proyecto investigación

Título:	Implantación de estrategia de búsqueda de sujetos con hipercolesterolemia familiar en un departamento de salud		
I.P.:	Yolanda Pastor Murcia	Servicio/Unidad	Análisis Clínicos

Acuerda respecto a esta documentación:

REGISTRO:178/2020
PROTOCOLO: Versión 4.0 Noviembre 2020
Versión de Hoja de información al paciente-Consentimiento informado: Versión 4.0 Noviembre 2020
Que se cumplen los requisitos éticos y metodológicos y la Hoja de Información al Paciente y Consentimiento Informado presentado reúnen las condiciones exigidas por este CEIm, por tanto se decide su APROBACIÓN

COMPOSICIÓN DEL CEIm

Presidente: Dr. LOPEZ ALCINA, EMILIO (Especialista en Urología)
Vicepresidente: Dr. GARCIA DEL TORO, MIGUEL (Especialista en Enf.Infecciosas)
Vocales:
Dr., ALVAREZ PITI, JULIO (Especialista en Pediatría)
Dr. ANTON GARCIA, FRANCISCO (Especialista en M.Familia Atención Primaria)
Dra. LOPEZ ALARCON, DOLORES (Especialista Anestesia y Reanimación)
Dra. MARCAIDA BENITO, GOITZANE (Especialista en Análisis Clínicos)
Dr. MARTORELL ARAGONES, ANTONIO (Especialista en Pediatría)
Dra. MIR SANCHEZ CAROLINA (Especialista en M.Familia Atención Primaria)
Dra. OCETE MOCHON DOLORES (Especialista en Microbiología)
Dr. QUESADA DORADOR, AURELIO (Especialista en Cardiología)
Dra SAFONT AGUILERA, Mª JOSE (Especialista en Oncología)
Dr. PAYA SERRANO, RAFAEL (Especialista en Cardiología)
Dr. SANCHEZ CARAZO, JOSÉ LUIS (Especialista en Dermatología)
Dr. SANCHEZ JUAN, CARLOS (Especialista en Endocrinología)
Dr. RUIZ ROJO, ELIAS (Farmacéutico de Atención Primaria)
Dra. PEDROS CHOLVI, CONSUELO (Especialista en Farmacología clínica)
Dra. OISHI KONARI, MIRIAM NATSUKI (Especialista en Otorrinolaringología)
Dr. PEREZ SILVESTRE, JOSE (Especialista en Medicina Interna)
Don GRACIA PEREZ FRANCISCO JAVIER (Enfermero)
Dña. MARTÍ MONROS, ANNA (Enfermera)
Doña SARMIENTO CABAÑES, Mª DEL CARMEN (Miembro independiente del centro)
Doña DOMINGUEZ GARCIA, CONCEPCION (Licenciado en derecho)
Dr. CORTIJO GIMENO, JULIO (Especialista en Farmacia)
Secretaria Técnica: BERNALTE SESE, ALEJANDRO (Especialista en Farmacia Hospitalaria)

El CEIm del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) tanto en su composición como en sus procedimientos y con la legislación vigente que regula su funcionamiento, y que la composición del CEIm es la indicada en el anexo I, teniendo en cuenta que en el caso de que algún miembro participe en el ensayo o declare algún conflicto de interés no habrá participado en la evaluación ni en el dictamen de la solicitud de autorización del ensayo clínico

Lo que comunico a efectos oportunos:

Valencia a 15 de febrero de 2021

Fdo. Dr. Emilio Lopez Alcina (Presidente CEIm CHGUV)
CONSORCI HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARI VALENCIA CEIm Comité Ético de Investigación con medicamentos

Anexo V – Consentimiento informado

TÍTULO DEL ESTUDIO: Implantación de una estrategia de búsqueda para diagnosticar sujetos con hipercolesterolemia familiar en un departamento de salud.
INVESTIGADORES: Carolina Cuenca y Yolanda Pastor.
CENTRO: Departamento de Salud de Requena y Hospital General de Valencia

1. INTRODUCCIÓN:

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. Nuestra intención es que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda decidir si acepta o no participar en este estudio. Para ello, tómese el tiempo necesario para leer detenidamente y con atención esta hoja informativa y coméntela con quien considere oportuno. Pida al médico o al personal del estudio que le explique cualquier palabra o información que no comprenda con claridad, así como cualquier duda que le surja.

Si decide que desea participar, le solicitaremos que firme el documento adjunto de consentimiento informado. Le proporcionaremos una copia original de este documento firmado y fechado para que la conserve y el documento original quedará archivado con el resto de la documentación del estudio.

El estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, de acuerdo a la legislación vigente, la Ley 14/2007 de investigación biomédica. Asimismo, ha sido diseñado y se realizará de acuerdo con las recomendaciones establecidas en la Declaración de Helsinki y en las Normas de Buenas Prácticas Clínicas.

2. DATOS DE LA INVESTIGACIÓN

Le invitamos a participar en el estudio porque *queremos determinar el número de pacientes afectos por hipercolesterolemia familiar en su departamento de salud.*
El **objetivo** del presente estudio es Implantación de una estrategia de búsqueda para diagnosticar sujetos con hipercolesterolemia familiar.
¿Qué se hará?: Cita del paciente en consulta con revisión de historia clínica (analíticas, pruebas, antecedentes...), anamnesis y exploración física del paciente. Elaboración de genograma para detectar familiares con posible hipercolesterolemia. Recopilación de toda la información en hoja de recogida de datos y validar criterios diagnósticos de hipercolesterolemia familiar (RCLH). Si cumple requisitos de dichos criterios, se incluirá en el listado de pacientes con diagnóstico de sospecha o certeza de la enfermedad y se propondrá al paciente la realización del test de genético (2º fase del proyecto y consentimiento informado específico se entregará para su firma).

Riesgos e Inconvenientes para el participante.
Las muestras serán obtenidas durante el procedimiento al que va a someterse o se ha sometido durante su proceso asistencial, y en ningún caso interferirá con el diagnóstico y proceso asistencial que será prioritario. En estos casos no existe ningún inconveniente adicional derivado de la donación de las mismas.

Su participación en este estudio es totalmente voluntaria y no recibirá remuneración alguna. Como paciente, el rechazo a participar no supondrá ninguna penalización o ni afectará en modo alguno a la calidad de la asistencia sanitaria que reciba. Sin embargo, si las investigaciones que se

realicen tuvieran éxito, podrán ayudar en el futuro a pacientes que tienen su misma enfermedad o padecen otras enfermedades similares

3. TRATAMIENTO DE LAS MUESTRAS Y/O DATOS.

El promotor y los investigadores se comprometen a que sus datos personales serán tratados de manera confidencial y se procesarán conforme a la normativa vigente sobre protección de datos personales (Ley Orgánica 3/2018, de Protección de Datos Personales y Garantía de los Derechos Digitales, y Reglamento [UE] 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo, relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos).

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código, de manera que no incluya información que pueda identificarle, y sólo su médico del estudio/colaboradores podrá relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo excepciones en caso de urgencia médica o requerimiento legal. El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los participantes se ajustarán a lo dispuesto en la ley.

El acceso a su información personal identificada quedará restringido al médico del estudio/colaboradores, autoridades sanitarias, al Comité de Ética de la Investigación y personal autorizado por el promotor, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

Los datos se recogerán en un fichero de investigación responsabilidad de la institución y se tratarán en el marco de su participación en este estudio. De acuerdo a lo que establece la legislación de protección de datos, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio. Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos, pero sí se utilizarán los que ya se hayan recogido.

4. INFORMACIÓN RELATIVA A MUESTRAS BIOLÓGICAS

Su participación en este estudio conlleva la obtención y utilización de muestras biológicas con fines de investigación, para lo que se observará la Ley 14/2007 de investigación biomédica y el Real Decreto 1716/2011 de Biobancos, normativas que garantizan el respeto a los derechos que le asisten.

Las muestras serán codificadas y tratadas confidencialmente durante la duración de este estudio, mediante un código que sólo el investigador y personal de su equipo podrá vincular con usted para preservar su identidad. En caso de que sea necesario algún dato o muestra adicional, su médico contactará con usted para solicitar de nuevo su colaboración. Se le informará de los motivos y se le solicitará nuevamente el consentimiento, si es necesario. Las muestras se analizarán en el laboratorio GenInCode a través del Servicio de Análisis Clínicos del Hospital General de Valencia.

Al término de la investigación, si usted así lo autoriza, las muestras se almacenarán en el Biobanco Hospital General Universitario de Valencia (código de registro B.0001392 en el Instituto de Salud Carlos III). Desde allí se podrán ceder las muestras para proyectos autorizados, posiblemente también en el extranjero, previo dictamen favorable previo del comité científico y del comité de ética del biobanco. Usted podrá dirigirse al biobanco para recabar información sobre los proyectos en los que se hayan utilizado sus muestras.

Implicaciones de la información obtenida al analizar las muestras

Es posible que se obtenga información relativa a su salud derivada del desarrollo de los proyectos de investigación y, en particular, datos genéticos con relevancia clínica. En este sentido, puede solicitar la información relativa a su salud derivada del estudio de las muestras donadas. Para ejercer este derecho, tiene a su disposición en el biobanco el correspondiente formulario de solicitud.

La información que se obtenga puede ser relevante también para sus familiares biológicos. Es decisión suya informarles – algo que nosotros le aconsejamos - con el fin de que, si ellos lo desean, puedan ser estudiados y valorar así cual es el riesgo personal y sus opciones de salud en un futuro.

Derecho de revocación del consentimiento

Salvo que sus muestras se encuentren anonimizadas, podrá revocar en cualquier momento, el consentimiento que ha firmado. Esta revocación podrá ser total o parcial.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

TÍTULO DEL ESTUDIO: Implantación de una estrategia de búsqueda para diagnosticar sujetos con hipercolesterolemia familiar en un departamento de salud.

CÓDIGO DEL ESTUDIO:

Yo, ……..……*(nombre y apellidos del paciente)*, declaro que

- he leído la hoja de información que se me ha entregado;
- he podido hacer preguntas sobre el estudio;
- he recibido suficiente información sobre el estudio;
- he hablado con ……*(nombre del investigador)*;
- comprendo que mi participación es voluntaria;
- comprendo que puedo retirarme del estudio
    - cuando quiera,
    - sin tener que dar explicaciones,
    - sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Al firmar el presente documento, presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de mis datos conforme se estipula en la hoja de información que se me ha entregado.

Deseo que el médico del estudio me comunique la información derivada de la investigación que pueda ser relevante y aplicable para mi salud o la de mis familiares:

□ SÍ □ NO Teléfono o e-mail de contacto……

Consiento al almacenamiento y uso de las muestras biológicas y de los datos asociados para futuras investigaciones en las condiciones explicadas en la hoja de información, en el Biobanco HGUV.

□ SÍ □ NO

Consiento a ser contactado en el caso de necesitar más información o muestras biológicas adicionales.

□ SÍ □ NO Teléfono o e-mail de contacto……

Recibiré una copia firmada y fechada de este documento de consentimiento informado.

Firma del participante	Firma del investigador
Fecha: ……/……/……	Fecha: ……/……/……
(Nombre, firma y fecha de puño y letra del paciente)	

CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL REPRESENTANTE LEGAL

TÍTULO DEL ESTUDIO: Implantación de una estrategia de búsqueda para diagnosticar sujetos con hipercolesterolemia familiar en un departamento de salud.

Yo, ……..……..*(nombre y apellidos del paciente)*, declaro que

- he leído la hoja de información que se me ha entregado;
- he podido hacer preguntas sobre el estudio;
- he recibido suficiente información sobre el estudio;
- he hablado con ……..……..*(nombre del investigador)*;
- comprendo que mi participación es voluntaria;
- comprendo que puedo retirarme del estudio
    - cuando quiera,
    - sin tener que dar explicaciones,
    - sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Al firmar el presente documento, presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de mis datos conforme se estipula en la hoja de información que se me ha entregado.

Deseo que el médico del estudio me comunique la información derivada de la investigación que pueda ser relevante y aplicable para mi salud o la de mis familiares:

□ SÍ □ NO Teléfono o e-mail de contacto……

Consiento al almacenamiento y uso de las muestras biológicas y de los datos asociados para futuras investigaciones en las condiciones explicadas en la hoja de información, en el Biobanco HGUV.

□ SÍ □ NO

Consiento a ser contactado en el caso de necesitar más información o muestras biológicas adicionales.

□ SÍ □ NO Teléfono o e-mail de contacto……

Recibiré una copia firmada y fechada de este documento de consentimiento informado.

Firma del participante
Fecha: ……/……/……
(Nombre, firma y fecha de puño y letra del paciente)

Firma del investigador
Fecha: ……/……/……