

Hipercolesterolemia Familiar

Estándar de Calidad SEC

Proceso

SEC-EXCELENTE. Proceso Hipercolesterolemia Familiar

Copyright @Sociedad Española de Cardiología.

Reservados todos los derechos. El contenido de la presente publicación no puede ser reproducido, ni transmitido por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopia, grabación magnética, ni registrado por ningún sistema de recuperación de información, en ninguna forma, ni por ningún medio, sin la previa autorización por escrito del titular de los derechos de explotación de la misma.

Comité SEC-Excelente-Hipercolesterolemia Familiar

- **Coordinador:** Iñaki Lekuona Goya. Hospital Galdakao-Usansolo, Galdácano (Vizcaya).
- **Miembros del grupo de trabajo:**
 - Vicente Arrate Esteban. Hospital General Universitario de Alicante.
 - Almudena Castro. Hospital La Paz, Madrid.
- **Coordinador de SEC Excelente:** Francisco Ruiz Mateas, Director Área de Gestión de Cardiología. Agencia Sanitaria Pública Hospital Costa del Sol (Málaga).
- **Presidente de la SEC:** Andrés Íñiguez Romo.

Secretaría Técnica: Francisco Javier Elola Somoza. Director de Elola Consultores.

Secretaría Administrativa: Laura Pérez (SEC. Fundación Casa del Corazón).

Índice

1. Acreditación del proceso “hipercolesterolemia familiar” por la SEC	6
2. Metodología de elaboración del estándar	7
3. Comité Científico de la Sociedad Española de Cardiología para el proceso Hipercolesterolemia Familiar.....	7
4. Proceso de elaboración del estándar	7
5. Enfoque para la definición del proceso y su estándar. Alcance de la acreditación de la Sociedad Española de Cardiología.....	8
6. Proceso de acreditación	8
6.1. Revisión de la documentación	9
6.2. Auditoría	9
6.3. Acreditación	9
7. Hipercolesterolemia familiar	9
7.1. Definición	10
7.2. Prevalencia de HF	10
7.3. Genética	12
7.4. Enfermedad aterosclerótica precoz	12
7.5. Diagnóstico de la HF	13
8. Estándares de Calidad (Anexo 2)	15
8.1. Unidades	15
8.2. Personal	15
9. Vía clínica del proceso	16
9.1. Hipercolesterolemia familiar en niños (menores de 14 años)	16
9.2. Hipercolesterolemia familiar en adultos / población general (a partir de los 14 años)	16
9.3. Hipercolesterolemia familiar en adultos con evento cardiovascular.....	17
9.4. Hipercolesterolemia familiar homocigota, o con dificultades en el control, en niños o adultos con evento cardiovascular.....	17
10. INDICADORES EN CARDIOLOGÍA (U.CORONARIA/RHC) (Anexo 2)	18
10.1. Diagnóstico.....	18
10.2. Manejo clínico	18
10.3. Paciente	18
Anexo 1. Criterios diagnósticos de HF Heterozigota. Med Ped/OMS.....	19
Anexo 2. Propuesta de estándares para el manejo del proceso de la HF.....	20
Anexo 3. Límites del proceso de HF.....	22
Anexo 4. Abreviaturas y acrónimos	23
Referencias	26
Tablas	
Tabla 1. Causas secundarias de hipercolesterolemia.....	15

Tabla 2. Pautas de tratamiento.....	18
Tabla 3. Documento SEC. Posicionamiento de expertos.....	18
Figuras	
Figura 1. Fases y cronograma del proceso de acreditación.....	6
Anexo 3. Figura 1. Cribado en cascada familiar y manejo del paciente con HF	22

1. Acreditación del proceso “hipercolesterolemia familiar” por la SEC

La organización y gestión de los servicios sanitarios está inseparablemente vinculada a la efectividad, como se ha demostrado para el síndrome coronario agudo tanto en estudios de comparaciones internacionales¹ como en los realizados en España comparando aspectos vinculados con la organización, gestión y manejo clínico de estos pacientes².

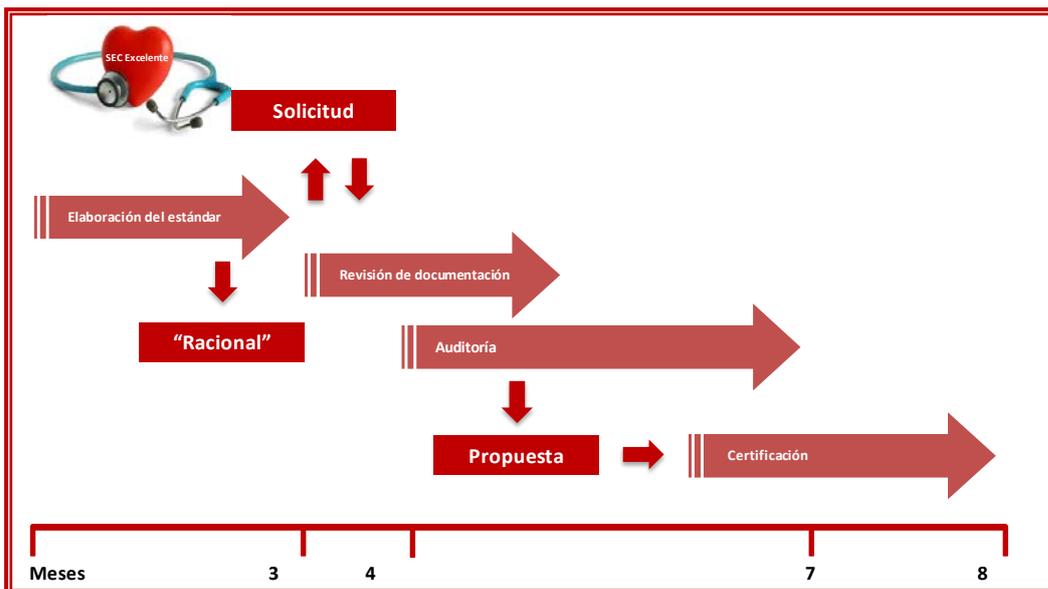
En el marco de la política de la Sociedad Española de Cardiología (SEC), de impulsar la mejora continua de la calidad en la atención cardiológica en el SNS: **SEC Excelente**, se están poniendo en funcionamiento proyectos, como **SEC Excelente HF** (hipercolesterolemia familiar), mediante la evaluación del proceso asistencial de manejo de este proceso, teniendo como objetivo conocer la situación organizativa y de manejo clínico para esta patología y elaborar un informe con recomendaciones para las áreas de salud analizadas, que ayuden a mejorar la atención a los pacientes con HF.

SEC Excelente HF se enmarca, asimismo, en las Estrategias del Sistema Nacional de Salud, tanto en relación con el Abordaje a la Cronicidad³ y Cardiopatía Isquémica^{4,5}. Para llevar a cabo SEC Excelente HF se debe:

- Elaborar el estándar de atención.
- Establecer un procedimiento de acreditación del proceso.
- Desarrollar un proceso de auditoría que permita la acreditación y propuesta de acciones de mejora.

Las fases y el cronograma estimado para desarrollar todo el proceso de acreditación se exponen en la figura 1.

Figura 1. Fases y cronograma del proceso de acreditación



2. Metodología de elaboración del estándar

La elaboración del estándar se basa en las siguientes fases:

- Creación del Comité Científico de la SEC para el proceso de HF.
- Elaboración, por los miembros del Comité y la Secretaría Técnica, de una bibliografía de referencia.
- Elaboración, por la Secretaría Técnica de la propuesta de estándar.
- Validación del estándar por el Comité Científico del Proceso.
- Aprobación del estándar por el Comité Ejecutivo de la SEC (u órgano en quien delegue).

3. Comité Científico de la Sociedad Española de Cardiología para el proceso Hipercolesterolemia Familiar

Para su elaboración, la SEC ha realizado una selección entre expertos en este ámbito teniendo en cuenta la trayectoria profesional, el liderazgo científico y el compromiso con la mejora continua de la calidad. El Comité Científico de la SEC para el proceso hipercolesterolemia familiar (HF) tiene la siguiente composición:

- **Coordinador:** Iñaki Lekuona Goya. Hospital Galdakao-Usansolo, Galdácano (Vizcaya).
- **Vocales:**
 - Dr. Vicente Arrate Esteban. Hospital General Universitario de Alicante.
 - Dra. Almudena Castro. Hospital La Paz, Madrid.

4. Proceso de elaboración del estándar

El proceso de elaboración del estándar tiene la siguiente secuencia:

1. Elaboración, por la Secretaría Técnica, de una propuesta de estándares del proceso, basándose en la evidencia científica, así como organizativa y de gestión, disponible, incluyendo el documento de estándares y recomendaciones del área del corazón⁶, INCARDIO⁷, las publicaciones de la SEC, de la *European Society of Cardiology* (ESC)^{8,9} y del *American College of Cardiology* (ACC)^{10,11,12,13}, National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)^{14,15,16} y un importante número de otras entidades científico-profesionales o nacionales suministran un considerable número de criterios que pueden ser utilizados como referentes para elaborar un estándar del proceso HF. Un aspecto relevante de este proceso es que sus límites se prolongan más allá del servicio de cardiología, especialmente a su relación con atención primaria. La propuesta, que deberá ser validada por el Comité Científico del Proceso, se acompañará de criterios de acreditación e indicadores que atenderán, en la medida de que estén disponibles, a la estructura, procesos y resultados del mismo.

El manejo de la HF en niños queda fuera del objeto de los estándares de este proceso^{17,18}.

2. Sobre la propuesta elaborada se irá interactuando entre los miembros del Comité Científico del proceso, hasta llegar a un borrador/propuesta final.
3. La propuesta final será remitida a los Presidentes de las Secciones Científicas de la SEC, a los Presidentes de las Sociedades Filiales y a los Jefes de Servicio de Cardiología, para observaciones.

4. Con las observaciones recibidas, el Comité Científico propondrá al Comité Científico de la SEC la aprobación del estándar.
5. El estándar aprobado por el Comité Científico de la SEC se acompañará de un Manual de Criterios y Definiciones, así como un Manual de Acreditación, ambos elaborados por la Secretaría Técnica y aprobados por el Comité Científico del Proceso.
- 5. Enfoque para la definición del proceso y su estándar. Alcance de la acreditación de la Sociedad Española de Cardiología**

El objetivo del programa de certificación de procesos de la Sociedad Española de Cardiología SEC es asegurar la calidad en el manejo clínico de los pacientes con “enfermedades del área del corazón”⁽¹⁾, **desde la perspectiva de los servicios y unidades de cardiología**. Este enfoque pretende no ser restrictivo, en el sentido de ignorar que en todos los procesos intervienen, en ocasiones de forma decisiva, unidades clínicas y dispositivos sanitarios que están fuera del ámbito de las unidades y servicios de cardiología. Por ello, la definición del proceso HF atenderá a toda la extensión del mismo, desde los límites de entrada y salida, aunque éstos se sitúen fuera del alcance del servicio o unidad de cardiología (CAR). La certificación SEC del proceso se centrará en aspectos relevantes de la estructura, procesos y resultados de CAR, siendo relevantes los referidos a los sistemas formalizados de relación que el CAR tiene con otras unidades clínicas o dispositivos sanitarios y los indicadores de los mismos. **No se trata de reproducir las indicaciones de las guías de práctica clínica avaladas por la SEC⁽²⁾**, por lo que el estándar del proceso se refiere principalmente a los aspectos organizativos y de gestión clínica.

El proyecto de certificación de la calidad de la SEC pretende dar respuesta a las siguientes:

- **La creación de vías médicas del proceso** que no solamente se enfocan en los procedimientos médicos y en algoritmos de toma de decisión, sino **que también cubren todas las actividades que desencadenan la asistencia del paciente**. En este último aspecto se centra el estándar.
- **La creación de responsables del proceso** que mantienen una visión holística del mismo, a través del cual fluye el paciente. Este criterio se incorporará al estándar.
- **La ejecución de ejercicios de comparación de prácticas óptimas de desempeño.**

6. Proceso de acreditación

⁽¹⁾ Para una definición de “enfermedades del área del corazón” consúltese la referencia 6.

⁽²⁾ El estándar del proceso no sustituye a la guía de práctica clínica, cuya lectura se recomienda. Por este motivo se recogen las recomendaciones establecidas en la guía sin el nivel de evidencia científica en la que se basan.

6.1. Revisión de la documentación

A los servicios que hayan solicitado la evaluación se les remitirá el Manual de Criterios y Definiciones y se les solicitará, vía correo electrónico, la documentación precisa para acreditar el proceso.

6.2. Auditoría

Una vez completada y revisada la documentación del proceso se pactará con el servicio un día para la auditoría “in situ”, que realizará un miembro del equipo consultor. La auditoría comprenderá:

- a) Entrevista con el responsable/gestor del proceso.
- b) Entrevistas con los miembros del equipo del proceso asistencial incluyendo, en su caso, responsables y miembros de otras unidades que, no siendo el servicio de cardiología, intervienen sobre el proceso. Entre estas unidades se contemplarán las de medicina interna, urgencias y equipos de atención primaria del área de influencia del hospital
- c) Visitas a las instalaciones incluyendo, en su caso, a las no dedicadas al servicio de cardiología pero que intervienen en el proceso.
- d) Cierre de visita con el jefe de servicio/responsable de unidad.

6.3. Acreditación

Se elaborará un informe de auditoría con observaciones y recomendaciones, tanto de mejora como la propuesta (o no) de acreditación del proceso por la SEC, a un miembro del Comité Científico, seleccionados por su Presidente.

Con el informe del experto se elaborará un informe final con una descripción del proceso y opciones (si indicado) de mejora, así como una propuesta de acreditación (o no) del proceso por la SEC al Comité Científico del proceso. Si la valoración final del Comité Científico del proceso es favorable, la SEC emitirá un certificado de acreditación del proceso “manejo de la Hipercolesterolemia Familiar”, indicando que se cumplen los estándares establecidos.

7. Hipercolesterolemia familiar

La hipercolesterolemia familiar (HF) es la anomalía genética más común y una causa frecuente de enfermedad coronaria prematura.

En torno a un 5% de los ataques cardíacos por debajo de los 60 años y un 20% en los menores de 45 años son debidos a la HF. Muy a menudo la HF es diagnosticada después de un evento coronario, por lo que se debería realizar una estrategia poblacional para identificar individuos afectados y tratar de prevenir dichos eventos. Un screening apropiado puede llevar a la detección, diagnóstico y tratamiento de HF y tener un gran impacto en la Prevención de la enfermedad coronaria y sus secuelas.

7.1. Definición

La HF (www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/GeneTests) se define como un grupo de defectos genéticos heredados que dan lugar a severas elevaciones de las concentraciones de LDL colesterol. La HF se caracteriza por una transmisión autosómica dominante o codominante con un patrón de penetrancia mayor del 90%. La mayoría de familias muestra un patrón de transmisión heterocigótico. En muy raras ocasiones este patrón es homocigótico dando lugar a elevaciones extremas del LDL. En la clasificación de Fredrickson los pacientes con HF son en su mayoría del tipo IIa, pero también pueden presentarse como IIb, e incluso como tipo III. Los individuos afectados presentan un aumento del riesgo de enfermedad aterosclerótica precoz y muerte.

Entre los defectos genéticos asociados a la HF también se incluyen los defectos en el receptor de LDL, apolipoproteína B (Apo B) y en la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) así como la hipercolesterolemia autosómica recesiva.

La hipercolesterolemia familiar (HF) es la causa genética es la más frecuente de enfermedad coronaria (EC) prematura. Su mecanismo de transmisión es autosómico dominante y la mitad de la descendencia de una persona afecta presentará el trastorno desde el nacimiento. Se produce principalmente por mutaciones en el gen del receptor LDL (rLDL) y menos frecuentemente por mutaciones del gen de la apolipoproteína B y el gen proproteína convertasa Subtilisina/ kexina tipo 9 (PCSK9).

7.2. Prevalencia de HF

La prevalencia de HF heterocigota es de 1/300-500 personas en la población general^{19,20}.

La HF acelera la enfermedad aterosclerótica coronaria de una a cuatro décadas. En España, el 55% de los varones y el 24% de las mujeres con HF de 50 a 59 años han sufrido manifestaciones de EC como infarto de miocardio y angina de pecho. Se estima que al menos 100.000 personas tienen este trastorno en España^{21,22}.

Los pacientes con HF homocigota, aproximadamente 1/millón de habitantes, tienen cifras de colesterol total > 500 mg/dl y EC muy prematura, y sin tratamiento mueren antes de los 20 años. Por lo tanto, la HF es un problema de salud pública y su diagnóstico y su tratamiento son obligatorios. El diagnóstico de la HF se basa en concentraciones de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) elevadas, historia familiar de hipercolesterolemia, presencia de EC prematura y depósitos de colesterol en forma de xantomas y/o arco corneal. Su diagnóstico precoz permite aplicar medidas preventivas. Se ha demostrado en pacientes con HF sin EC previa que el tratamiento crónico con estatinas reduce el riesgo coronario un 79%, con lo que quedan con un riesgo similar al de la población general²³. Aunque en los

últimos años se han publicado numerosas guías para el manejo de la HF que destacan su elevado riesgo cardiovascular, la gran mayoría de los pacientes con HF continúan sin diagnóstico ni tratamiento

No se conoce la prevalencia de hipercolesterolemia familiar entre los pacientes que se presentan con síndrome coronario agudo (SCA). En un reciente estudio prospectivo publicado en el que se incluyen 4.534 pacientes con SCA (IAMCEST, IAMSEST y angina inestable) en cuatro hospitales de Suiza desde 2009 hasta 2013²⁴, se evaluó la presencia de HF en todos los pacientes basándose en tres herramientas diagnósticas fundamentadas en criterios clínicos: los de la AHA, los del Simon Broome británico y los criterios de la red de clínicas de lípidos holandesa (RCLH). Los dos primeros se basan en la presencia de colesterol LDL superior a 190 mg/dl junto con historia familiar de enfermedad coronaria precoz y los de la RCLH lo hacen según unos criterios diagnósticos más elaborados. Se realizó un modelo de riesgo para analizar la recurrencia de eventos definidos como infarto fatal o no fatal.

La prevalencia de HF fue del 2,5% según la definición de la AHA, 5,5% según los criterios de Broome, y 1,6% según los de la RCLH. El SCA en estos pacientes apareció con una edad promedio de 10 años menos que en el resto de pacientes, siendo el IAMCEST más frecuente. La prevalencia de HF entre los pacientes con SCA fue del 5%. En estos pacientes, el hazard ratio de recurrencia de un evento coronario en el primer año con el ajuste multivariante fue de 2,46 (IC 95% 1,07-5,65 p=0,03) según los criterios AHA, 2,73 (IC 95% 1,46-5,11 p=0,002) según los criterios Broome, y 3,53 (IC 95% 1,26-9,94, p=0,02) según los criterios de la RCLH.

Se emplearon estatinas a dosis altas en más del 70% de los pacientes en el primer año. Sin embargo, solamente se lograron objetivos adecuados de LDL (<70 mg/dl) en menos del 10% de pacientes con HF²⁵.

Los autores concluyen que en el primer año tras un SCA, los pacientes con HF tienen más del doble de riesgo de recurrencia de un evento coronario que los pacientes sin HF. A pesar del uso frecuente de estatinas a dosis altas, en la mayoría de los pacientes no se logran objetivos adecuados de LDL.

No se ha descrito la prevalencia de HF en el contexto del SCA en España. En un análisis de 1183 pacientes consecutivos ingresados por SCA en el Hospital de San Juan de Alicante²⁶ se estimó una prevalencia de HF posible (≥ 3 criterios clínicos de la DLCN) del 7,6% y, de HF probable (≥ 6 criterios clínicos), de únicamente el 0,2%. Los pacientes con HF posible presentaron menor edad media y diabetes pero más tabaquismo activo y antecedentes de cardiopatía isquémica, y unos niveles más elevados de colesterol.

En un subanálisis²⁴ del estudio EUROASPIRE IV, que recogió datos sobre criterios DLCN de pacientes coronarios de 24 países europeos, se observó una prevalencia global de HF probable (≥ 6 criterios clínicos) del 8,3%, la cual fue más elevada en los menores de 60 años (especialmente en los de < 50 años). La prevalencia hallada en los 163 pacientes españoles incluidos, 4,1%, fue de las más bajas junto a Grecia, Alemania o Francia, respecto al resto de países europeos.

7.3. Genética

La hipercolesterolemia familiar (HF) está causada la mayoría de las veces por mutaciones del gen del receptor de LDL que da lugar a receptores ausentes o disfuncionante en la superficie de los hepatocitos, lo que señala al hígado como el órgano principal donde se produce el catabolismo de las LDL.

Hasta el momento se han identificado más de 1.700 mutaciones en el gen del receptor LDL en el cromosoma 19 de las cuales el 79% expresan un fenotipo hipercolesterolémico^{27,28}.

Los defectos en los genes que codifican la apolipoproteína B (APOB) y la proproteína convertasa subtilisina/ kexina tipo 9 (PCSK9) se presentan en el 5% y en el 1% de los casos de HF respectivamente. La mutación de la proteína adaptadora del receptor de LDL (LDLRAP1) da lugar a una forma recesiva muy rara de FH^{29,30}. Sin embargo entre un, 5–30% de los casos fenotípicos de FH pueden provenir de genes no identificados, o tener una causa poligénica distinta de las formas dominantes hereditarias^{31,32}.

Todos los defectos monogénicos dan lugar a una reducción en la eficiencia para la captación y aclaramiento del LDL por parte de los hepatocitos que da lugar a un incremento de los niveles plasmáticos de colesterol total y de LDL colesterol. La transmisión hereditaria de la mutación de un gen de uno de los padres da lugar a la HF heterocigota mientras que la herencia de la mutación por cada padre da lugar a la HF homocigota. Muchos individuos considerados homocigotos tienen dos defectos genéticos del receptor de LDL con mutaciones en LDLR, en ApoB o en PCSK9³³.

7.4. Enfermedad aterosclerótica precoz

En la hipercolesterolemia familiar el aclaramiento atenuado del LDL plasmático hace que se incrementen el número de partículas LDL circulantes que penetran y se acumulan en la pared arterial, son oxidadas e inician una respuesta inflamatoria que da lugar a daño vascular y la formación de una placa aterosclerótica^{34,35}.

El perfil alterado de lipoproteínas en la FH puede asociarse a niveles elevados de Lp(a), remanentes ricos en triglicéridos junto con niveles bajos de HDL-c disfuncionante así como un

transporte inverso del colesterol defectuoso,³⁶ que de forma añadida contribuyen a una aterosclerosis acelerada y a la aparición de la enfermedad Coronaria³⁷.

En estudios pre-mortem (Bogalusa Heart Study)³⁸ y post-mortem (Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth [PDAY] study) revelaron una relación robusta, continua y graduada entre los niveles de colesterol no-HDL (colesterol total-HDL-c) que contiene las lipoproteínas más aterogénicas que contienen apoB.

Por cada incremento en el colesterol no-HDL de 0.25 mmol/L (10 mg/dL) se asocia a un deterioro equivalente a 1 año de envejecimiento vascular³⁹.

Aunque no se han realizado estudios de forma sistemática en niños y adolescentes con FH, observaciones realizadas en individuos sin HF sugieren que los niveles muy elevados de LDL-c mantenidos de forma sostenida desde la infancia o adolescencia se asocian a enfermedad vascular futura.

Existe evidencia de que los niveles circulantes elevados de marcadores de la inflamación y de la disfunción endotelial están presentes en niños con HF reflejando una aterogénesis precoz⁴⁰. El incremento del grosor íntima-media carotídea (cIMT) y la detección de la calcificación coronaria por tomografía computerizada (TAC) son marcadores que confirman la aterogénesis precoz.

Una revisión sistemática muestra que cIMT es mayor en pacientes con fenotipo FH desde los 10 años que en controles normolipémicos y que esta diferencia se relaciona de forma directa con los niveles de LDL-c⁴¹.

La diferencia en la cIMT media entre niños con FH y sus hermanos no afectados puede ser significativa tan temprano como a los 7 años. La calcificación coronaria está presente en el 25% de los pacientes de 11-23 años con HF y de forma especial en la aorta de adolescentes con HFHo, sin embargo estos hallazgos son raros en la época preadolescente. La calcificación Coronaria es muy rara en adolescentes en la población general⁴²⁻⁴⁴.

7.5. Diagnóstico de la HF

El diagnóstico de la HF se basa en criterios clínicos y bioquímicos: niveles elevados de cLDL (Generalmente > 220 mg/dl), historia familiar de hipercolesterolemia, presencia de cardiopatía isquémica prematura y depósitos de colesterol en forma de xantomas y/o arco corneal²¹.

La aplicación de los criterios clínicos de la red de clínicas de lípidos holandesas (DLCN, Dutch Lipid Clinic Network) se considera la mejor herramienta para el diagnóstico clínico de HF⁴⁵.

Los criterios son fácilmente aplicables y han demostrado tener buena correlación con el diagnóstico genético. El diagnóstico definitivo se establece cuando la puntuación obtenida es \geq

8. Los criterios de la DLCN coinciden con los del programa MEDPED (Make Early Diagnosis to Prevent Early Death) de la Organización Mundial de la Salud (OMS), que pretende identificar y tratar a aquellas personas con altos niveles de colesterol y que tiene como prioridad la detección y tratamiento de la HF⁴⁶ (30).

Se recomienda realizar el análisis genético que, en caso de ser positivo, aporta un diagnóstico de certeza y ayuda a conocer la influencia del tipo de mutación en la expresión fenotípica de la enfermedad. Solo se detectan mutaciones conocidas o mutaciones nuevas en genes ya conocidos en aproximadamente el 60% de los pacientes con diagnóstico clínico definitivo (DLCN > 8) y en el 30% con diagnóstico clínico probable (DLCN 6-7).

En los pacientes con resultado negativo, la enfermedad se transmite probablemente de forma poligénica. Por otro lado, también se pueden observar mutaciones hasta en el 16% de pacientes con escasa probabilidad de HF según los criterios clínicos (DLCN < 3). Estos hallazgos reflejan la diversidad etiológica de la HF, la cual tiene repercusiones importantes en su manejo.

En nuestro país, el Documento de Consenso para el “Diagnóstico y tratamiento de la Hipercolesterolemia familiar en España”, publicado en 2015²¹, recomienda llevar a cabo el estudio genético en todos los pacientes con diagnóstico “definitivo” o “probable” según los criterios DLCN (DLCN ≥ 6).

Sospecha diagnóstica de hipercolesterolemia familiar

- Paciente adulto con LDL > 220 mg/dl y antecedentes familiares de hipercolesterolemia y/o ECV prematura (varón < 50 años /mujer < 60 años).
 - Homocigota con LDL > 500 mg/dl, o > 300 mg/dl con estatinas.
- Niños o adolescentes con LDL >190 mg/dl, o >150 mg/dl con historia de hipercolesterolemia y/o ECV prematura en uno de los progenitores (varón < 50 años /mujer < 60 años).
 - Homocigota con LDL > 500 mg/dl, o > 300 mg/dl con estatinas. Presencia de xantomas tuberosos o tendinosos antes de los 10 años.

Criterios para diagnóstico de hipercolesterolemia familiar en paciente índice

Criterios MedPed and WHO o de la Dutch Lipid Clinic Network^{21,22} (Anexo 1).

¿Cuándo confirmar el diagnóstico?

Diagnóstico de hipercolesterolemia familiar:

- Cifras de LDL (> 220 mg/dl)
 - Signos clínicos patognomónicos (xantomas tendinosos), eventos CV a edad temprana y/o historia familiar de cardiopatía isquémica.
- Análisis genético (en ese caso añadir árbol familiar)²³.

- En ausencia de análisis genético (gold standard), si el caso índice > 8 en escala Dutch Lipid Clinic Network es diagnóstico (si es > 6 la sospecha es muy alta)²².

Diagnóstico diferencial: Hiperlipidemia familiar combinada, disbetalipoproteinemia familiar, deficiencia familiar de lipoprotein lipasa²¹. Descartar causas secundarias (tabla 1).

Tabla 1. Causas secundarias de hipercolesterolemia

Hipotiroidismo
Síndrome Nefrótico, Insuficiencia Renal
Diabetes Mellitus
Consumo de alcohol
Colestasis, Insuficiencia Hepática
Dieta rica en grasa saturada y colesterol
Fármacos: andrógenos, ciclosporina, amiodarona, esteroides, ácido retinoico, etc.

Barreras¹⁹

- Se detecta la HF tras evento coronario, sin embargo, la mayoría están en el primer nivel asistencial y actuar precozmente puede evitar el evento.
- Se pasa por alto la detección de paciente y familia tras el evento, desconociendo su afectación genética.
- Tratamiento insuficiente de la hipercolesterolemia, con comienzo tardío, cuando la enfermedad vascular ya está instaurada.
- Rigidez en cambios del sistema de salud y falta de programas de detección.

¿Dónde iniciar el correcto diagnóstico y tratamiento en la HF?

- Primer nivel asistencial. En pacientes sin CI.
- Pediatra en niños.
- Cardiología en pacientes con evento CV.

¿Dónde seguir a los pacientes?

- Seguimiento por Pediatría, Médico de Familia o Cardiólogo salvo casos de HF homocigota u otros casos de especial dificultad derivándolos a Unidades especializadas en lípidos (Medicina interna, endocrinología etc.)

8. Estándares de Calidad (Anexo 2)

8.1. Unidades

- Coordinación multidisciplinar entre atención primaria (médico y enfermería), Cardiología, Endocrinología, Unidad de Lípidos y Pediatría.
- Dentro de Cardiología, las Unidades de lípidos o en las Unidades de Rehabilitación Cardíaca, según disponibilidad por centros, debería llevarse al paciente cardiovascular con HF e iniciar el screening familiar o, al menos, definir la red asistencia local para evitar la pérdida del estudio familiar.

8.2. Personal

- Debe fomentarse el estudio multidisciplinar de estos pacientes con una red asistencial bien definida con enfermería (RHbc), cardiólogo (RHbc), médico de familia y enfermería

(atención primaria) y otros especialistas implicados según casos y con conocimientos adecuados sobre el manejo de los pacientes con HF.

9. Vía clínica del proceso

9.1. Hipercolesterolemia familiar en niños (menores de 14 años)

Pediatría

- **Diagnóstico precoz de HF en la infancia en pediatría.**
 - Cribado a partir de los 2 años y antes de los 10 años en niños con un familiar diagnosticado de HF.
 - Seguimiento y diagnóstico en niños con LDL >190 mg/dl, o >150 mg/dl con perfil genético familiar. Deben realizarse 2 determinaciones con 2 meses de diferencia.
 - Seguimiento y diagnóstico en niños con sospecha de HF homocigota con LDL > 500 mg/dl, o > 300 mg/dl con tratamiento con estatinas. El diagnóstico no debe demorarse e incluso valorarlo durante el primer año de vida.
- **Tratamiento en la infancia por pediatría de los pacientes con HF**
 - Basado en la alimentación y evitar en el desarrollo el hábito de fumar fomentando el hábito de ejercicio.
 - Estatinas a partir de 8-10 años en heterocigotos, no suficiente evidencia de seguridad en menores de 8 años, y más precozmente en homocigotos (al diagnóstico) ya que el riesgo de no tratar no es asumible.
 - Tratamiento con LDL aféresis en homocigotos.

9.2. Hipercolesterolemia familiar en adultos / población general (a partir de los 14 años)

Médico de familia

- **Diagnóstico precoz de HF de la población general en atención primaria.**
 - Continuidad en la asistencia del paciente remitido desde Pediatría.
 - Detección de casos índice.
 - Detección precoz en cascada familiar.
 - Colesterol total >300 o EC prematura o signos. Países Bajos. Genética, diagnóstico definitivo. Coste-efectiva. 20% falsos negativos solo con LDL.
 - Colesterol LDL en adultos >190 mg/dl o colesterol no-HDL >220 mg/dl.
- **Tratamiento de la población en atención primaria con diagnóstico de HF.**
 - Inicio y control adecuado en programas establecidos en primaria (médico y enfermería) de dieta, ejercicio e inicio de estatinas.
 - Control de la población con HF con los siguientes criterios de calidad:
 - ✓ Objetivo de LDL < 70 mg/dl en pacientes de más alto riesgo (evento CV o diabéticos).
 - ✓ LDL < 100 mg/dl en pacientes con algún factor de riesgo añadido si evento CV.
 - ✓ LDL < 130 mg/dl en población joven y sin factores de riesgo añadidos a la HF.

- ✓ En cualquier caso, recomendable reducir 50% el nivel basal de LDL al diagnóstico.

9.3. Hipercolesterolemia familiar en adultos con evento cardiovascular.

Cardiólogo.

- **Diagnóstico en pacientes con cardiopatía isquémica**
 - Estudio de pacientes con diagnóstico de HF remitidos por médico de familia o unidad de lípidos para descartar procesos isquémicos silentes o enfermedad coronaria a pesar de no presentar eventos detectados.
 - El cardiólogo debe sospecharla e iniciar una valoración precisa en pacientes varones con < 50 años o mujeres < 60 años con CI o con alto riesgo por hipercolesterolemia familiar en seguimiento en clínica de lípidos²². Ofrecer estudio genético en puntuaciones de 6 o mayor.
 - ✓ Seleccionar y estudiar los pacientes que cumplan criterios.
 - ✓ Estudio de caso índice según escalas comentadas.
 - ✓ Ofrecer estudio genético a aquellos con alta probabilidad (>6).
 - ✓ Inicio de tratamiento intensivo y objetivos según lo descrito en apartado de tratamiento.
 - ✓ Iniciar red asistencial para el seguimiento y diagnóstico familiar.
- **Tratamiento en pacientes con HF y enfermedad cardiovascular.**
 - Objetivo de LDL < 70 mg/dl.
 - ✓ Para ello, Iniciar estatinas (atorvastatina 40 u 80 mg/día o rosuvastatina 20 mg/día).
 - ✓ Añadir ezetimiba y/o IPCSK9 si LDL >100 mg/dl a pesar del tratamiento.
 - ✓ En cualquier caso, recomendable reducir 50% el nivel basal de LDL al diagnóstico.

9.4. Hipercolesterolemia familiar homocigota, o con dificultades en el control, en niños o adultos con evento cardiovascular.

Unidad de lípidos especializada (Médicos internistas, endocrinos, grupo multidisciplinar etc.)

- **Diagnóstico en pacientes con control complejo.**
 - Seguimiento de pacientes con HF homocigota.
 - Estudio familiar de pacientes con HF homocigota o de estudio o seguimiento complejo.
- **Tratamiento en pacientes con HF y enfermedad cardiovascular.**
 - Pacientes con gran dificultad para cumplir objetivos.
 - ✓ Iniciar tratamiento con estatinas a dosis alta + ezetimiba + IPCSK9 precozmente.
 - ✓ Valorar la indicación y aplicar LDL aféresis en los casos de máxima dificultad de control, incluyendo homocigotos.
 - ✓ Sugerencias de las sociedades científicas para el tratamiento de la HF con anticuerpos monoclonales anti-PCSK9 (tabla 2).

✓ Documento de consenso SEA 2106 (tabla 3).

Tabla 2. Pautas de tratamiento

CONDICIÓN CLÍNICA	NIVEL DE C-LDL (mg/dL) (tras tratamiento con máxima dosis de estatina tolerada + ezetimiba)	COMENTARIOS
HFHe	>130	
HFHe bajo riesgo	>160	Edad <40 años; sin factores de riesgo; Lp(a) < 50 mg/dL; no ECV isquémica familiar...)
HFHe + ECV ateromatosa	> 100	
HFHo		Al menos un alelo defectuoso. Evolocumab.

Tabla 3. Documento SEC. Posicionamiento de expertos

PACIENTES EN PREVENCIÓN SECUNDARIA	
PERFIL CLÍNICO	NIVEL DE cLDL (mg/dl) TRAS TRATAMIENTO HIPOLIPEMIANTE ÓPTIMO ¹
HF ² + CI	>70
PACIENTES EN PREVENCIÓN PRIMARIA	
PERFIL CLÍNICO	NIVEL DE cLDL (mg/dl) TRAS TRATAMIENTO HIPOLIPEMIANTE ÓPTIMO ¹
HF ²	>130

10. INDICADORES EN CARDIOLOGÍA (U.CORONARIA/RHC) (Anexo 2)

10.1. Diagnóstico

- % de pacientes con historia familiar de Enfermedad Coronaria precoz; hombres < 55 mujeres <65
- % pacientes con perfil lipídico primeras 24 horas del ingreso.
- % de pacientes con aplicación criterios DLCN.
- % de pacientes DCLN ≥ 6 con estudio genético.
- % de pacientes con HF enviados a Unidad de Lípidos o programas de rehabilitación cardiaca.
- % de familiares de primer grado contactados.

10.2. Manejo clínico

- % pacientes tratados con estatinas de alta intensidad + ezetimiba.
- % pacientes con reducción LDL > 50%
- % pacientes con LDL < 70 mg/dl
- % de pacientes con TMO y LDL > 190 tratados con iPCSK9
- % de pacientes con consejos pormenorizados de estilos de vida y actividad física

10.3. Paciente

- % pacientes que reciben información detallada sobre HF por escrito (documento, etc).
- % pacientes con revisión a los 6 y 12 meses en unidad especializada.
- % de pacientes con c-LDL en objetivo ≤ 70 mg/dl a los 6 meses.
- % de pacientes con c-LDL en objetivo ≤ 70 mg/dl a los 12 meses.

Anexo 1. Criterios diagnósticos de HF Heterozigota. Med Ped/OMS⁴⁷

Dutch Lipid Clinic Network Score (DLCNS)		
Criteria		Patient Score
Family history		
First degree relative with known premature coronary and/or vascular disease (men aged <55 years, women aged <60 years) OR First degree relative with known LDL-cholesterol above the 95th percentile for age and gender		1
First degree relative with tendinous xanthomata and/or arcus cornealis OR Children aged <18 years with LDL-cholesterol above the 95th percentile for age and gender		2
Clinical history		
Patients with premature coronary artery disease (men aged <55 years, women aged <60 years)		2
Patients with premature cerebral or peripheral vascular disease (men aged <55 years, women aged <60 years)		1
Physical examination		
Tendinous xanthomata		6
Arcus cornealis before 45 years of age		4
Investigation		
LDL-cholesterol (mmol/L)	LDL-C \geq 8.5	8
	LDL-C 6.5 - 8.4	5
	LDL-C 5.0 - 6.4	3
	LDL-C 4.0 - 4.9	1
	Patient total	
Diagnosis		
Definite FH		>8
Probable FH		6-8
Possible FH		3-5
Unlikely FH		<3
Fuente: Reiner et al. Eur Heart J 2011; 32:1769-1818.		

Anexo 2. Propuesta de estándares para el manejo del proceso de la HF

▪ **Estructura**

- HF.E.1.** Proceso de HF. Documento escrito, revisable periódicamente (al menos, una vez al año).
- HF.E.2.** Criterios de derivación y controles periódicos consensuados con atención primaria.
- HF.E.3.** Debe estar nombrado un responsable del proceso, miembro del equipo multidisciplinar.
- HF.E.4.** Debe haberse constituido un equipo multidisciplinar de atención a la HF, integrado, al menos, por un cardiólogo clínico, una enfermera, un médico internista y un representante de los médicos de los equipos de atención primaria del ámbito de influencia del hospital, así como otros especialistas implicados según casos y con conocimientos adecuados sobre el manejo de los pacientes con HF.
- HF.E.5.** El equipo multidisciplinar de atención a la HF deberá contar con el apoyo de unidades de lípidos y consulta genética⁽³⁾. Se debe definir la red asistencia local para evitar la pérdida del estudio familiar.

▪ **Proceso**

- HF.P.1.** El proceso debe cumplir con los criterios diagnósticos y las recomendaciones de manejo terapéutico establecidos en este documento.
- HF.P.2.** Se debe poner a disposición de pacientes y familiares/cuidadores un documento (u otro medio) informativo sobre la HF, riesgos y manejo clínico.

▪ **Resultados**

- HF.R.1.** % de pacientes ≥ 18 años con HF con una reducción del cLDL mayor del 50% sobre la concentración antes del tratamiento.

Sistema de información

HF.SI.1. La unidad y el servicio de cardiología deben informar los registros de la SEC (Registro RECALCAR), estatales y del Servicio de Salud, y estar incorporados a un sistema de *benchmarking* de indicadores de procesos y resultados con el resto de unidades.

HF.SI.2. Indicadores (cardiología)

- % de pacientes con historia familiar de Enfermedad Coronaria precoz; hombres < 55 mujeres <65
- % pacientes con perfil lipídico primeras 24 horas del ingreso.
- % de pacientes con aplicación criterios DLCN.
- % de pacientes DCLN ≥ 6 con estudio genético.
- % de pacientes con HF enviados a Unidad de Lípidos o programas de rehabilitación cardiaca.
- % de familiares de primer grado contactados.
- % pacientes tratados con estatinas de alta intensidad + ezetimiba.
- % pacientes con reducción LDL > 50%

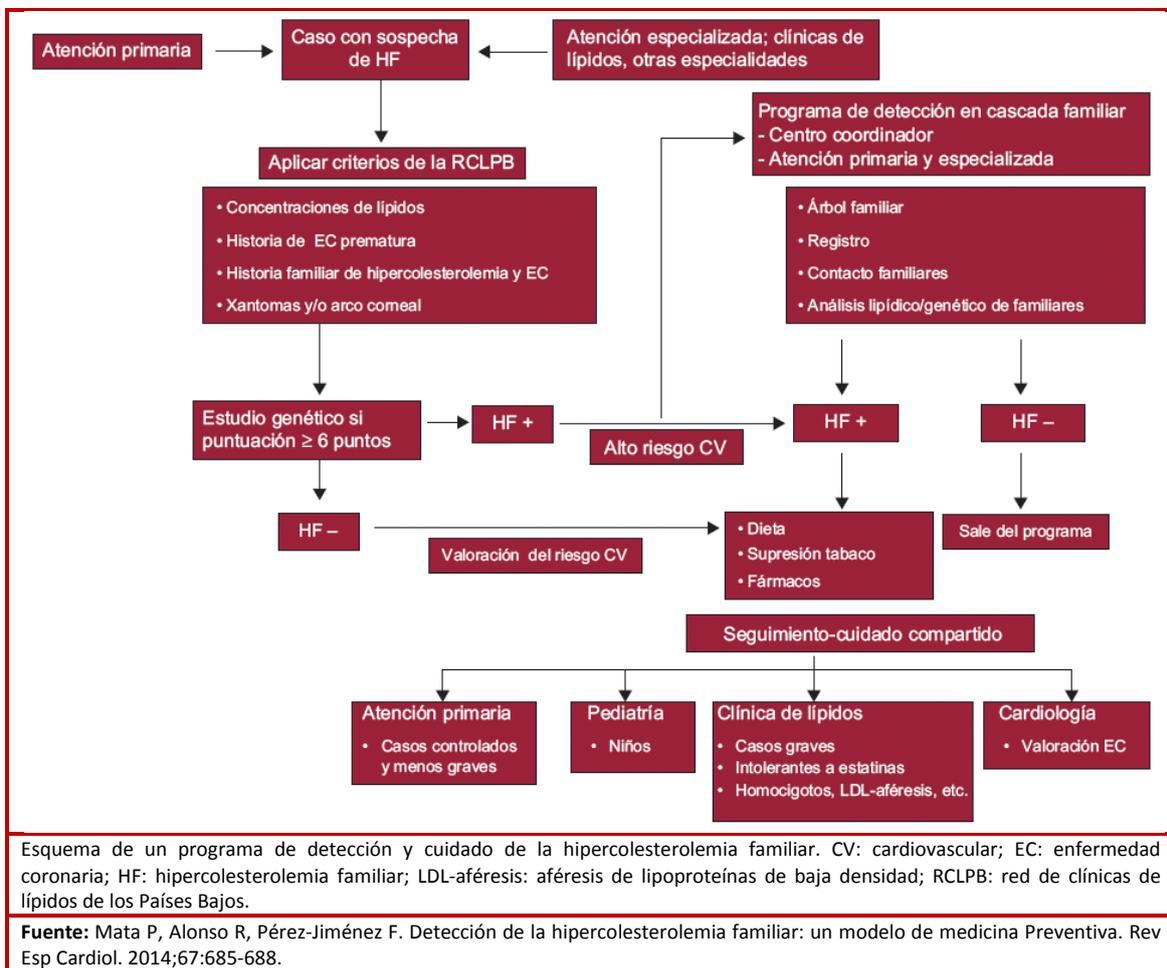
⁽³⁾ En el propio hospital o en centros de referencia, que deberán estar especificados en el proceso.

- % pacientes con LDL < 70 mg/dl
- % de pacientes con TMO y LDL > 190 tratados con iPCSK9
- % de pacientes con consejos pormenorizados de estilos de vida y actividad física
- % pacientes que reciben información detallada sobre HF por escrito (documento, etc).
- % pacientes con revisión a los 6 y 12 meses en unidad especializada.
- % de pacientes con c-LDL en objetivo ≤ 70 mg/dl a los 6 meses.
- % de pacientes con c-LDL en objetivo ≤ 70 mg/dl a los 12 meses.

Anexo 3. Límites del proceso de HF

- **Misión.** Mejorar la esperanza y calidad de vida de los pacientes con HF.
- **Límites.**
 - **Entrada:** Sospecha diagnóstica (generalmente médico de atención primaria), enfermedad cardiovascular en hombres < 50 años o mujeres < 60 años, antecedentes familiares.
 - **Salida:**
 - ✓ No confirmación del diagnóstico de HF.
 - **Marginales:** CI en ≤ 18 años.
- **Representación gráfica:**

Anexo 3. Figura 1. Cribado en cascada familiar y manejo del paciente con HF²¹



Anexo 4. Abreviaturas y acrónimos⁽⁴⁾

201TI: talio-201

4D: Die Deutsche Diabetes Dialyse Studie.

4S: Scandinavian Simvastatin Survival Study.

ABC-1: transportador ABC1.

ACCORD: Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes.

ACV: accidente cerebrovascular.

AGMI: ácidos grasos monoinsaturados.

AGPI: ácidos grasos poliinsaturados.

AGS: ácidos grasos saturados.

AIM-HIGH: Atherothrombosis Intervention in Metabolic syndrome with Low HDL-C/High Triglyceride and Impact on Global Health Outcomes.

ALT: alanina aminotransferasa.

apo (a): apolipoproteína (a).

apoA1: apolipoproteína A1.

apoB: apolipoproteína B

apoC: apolipoproteína C

apoE: apolipoproteína E.

ARBITER-6 HALTS: Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol 6: HDL and LDL Treatment Strategies in Atherosclerosis.

ARMYDA: Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty.

ASSIGN: modelo de estimación del riesgo cardiovascular de la Scottish Intercollegiate Guidelines Network.

AURORA: A study to evaluate the Use of Rosuvastatin in subjects On Regular haemodialysis: an Assessment of survival and cardiovascular events.

BIP: Bezafibrate Infarction Prevention.

CABG: cirugía de revascularización coronaria.

CETP: proteína de transferencia de los ésteres de colesterol.

chDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad.

CIE: Clasificación Internacional de Enfermedades.

CK: creatinina.

clDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.

CORONA: COntrolled ROsuvastatin multiNAtional study in heart failure.

CT: colesterol total.

CTT: Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration.

CV: cardiovascular.

Dal-OUTCOMES: Dalcetrapib Outcomes trial.

99mTc: tecnecio-99m

DGAT-2: diacilglicerol aciltransferasa-2.

DHA: ácido docosahexanoico.

EAP: enfermedad arterial periférica.

EAS: Sociedad Europea de Aterosclerosis.

EC: enfermedad coronaria.

ECV: enfermedad cardiovascular.

EPA: ácido eicosapentaenoico.

ERC: enfermedad renal crónica.

ESC: Sociedad Europea de Cardiología.

FATS: Familial Atherosclerosis Treatment Study.

FIELD: Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes.

GIMC: grosor íntima-media carotídeo.

GISSI-HF: Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico-Effect of rosuvastatin in patients with chronic Heart Failure.

⁽⁴⁾ Fuente: Rev Esp Cardiol. 2011;64(12):1168.e1-e60

GISSI-P: Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico-Prevenzione.
HATS: HDL-Atherosclerosis Treatment Study.
HbA1c: glucohemoglobina.
HDL: lipoproteína de alta densidad.
HF: hipercolesterolemia familiar.
HFC: hiperlipemia familiar combinada.
HFHe: hipercolesterolemia familiar heterocigótica.
HFHo: hipercolesterolemia familiar homocigótica.
HHS: Helsinki Heart Study.
HMG-CoA: hidroximetilglutaril coenzima A.
HPS: Heart Protection Study.
HPS2-THRIVE: Heart Protection Study 2 Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events.
hs-CRP: proteína C reactiva de alta sensibilidad.
HTG: hipertrigliceridemia.
IC: insuficiencia cardiaca.
ICP: intervención coronaria percutánea.
IDL: lipoproteínas de densidad intermedia.
ILLUMINATE: Investigation of Lipid Levels Management to Understand its Impact in Atherosclerotic Events.
IM: infarto de miocardio.
IMC: índice de masa corporal.
IRT: insuficiencia renal terminal.
JUPITER: Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin Study.
LCAT: lecitinaciltransferasa.
LDL: lipoproteína de baja densidad.
LDLR: receptores de las lipoproteínas de baja densidad.
LES: lupus eritematoso sistémico.
Lp(a): lipoproteína (a).
LPL: lipoproteinlipasa.
MTP: proteína microsomal de transferencia.
NICE: National Institute for Health and Clinical Excellence.
NNT: número de pacientes que es necesario tratar.
NYHA: New York Heart Association.
OMS: Organización Mundial de la Salud.
PCSK9: proproteína convertasa subtilisina kexina 9.
PPAR: receptor activado de proliferador de peroxisoma.
PPP: Pravastatin Pooling Project.
PROCAM: Prospective Cardiovascular Munster study.
PROSPER: Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk.
PROVE-IT: Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy.
RAAS: sistema renina-angiotensina-aldosterona.
REVEAL: Randomized Evaluation of the Effects of Anacetrapib Through Lipid-modification.
RRR: reducción relativa del riesgo.
SCA: síndrome coronario agudo.
SCORE: Systematic Coronary Risk Estimation.
SEAS: Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis.
SHARP: Study of Heart And Renal Protection.
TARGA: tratamiento antirretroviral de gran actividad.
TFG: tasa de filtración glomerular.
TG: triglicéridos.
TNT: Treating to New Targets Trial.
TRL: lipoproteína rica en triglicéridos.
ULN: límite superior de la normalidad.

USF 1: factor 1 de transcripción (upstream stimulatory factor 1, de sus siglas en inglés).

VA-HIT: Veterans Affairs High-density lipoprotein Intervention Trial.

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

VLDL: lipoproteína de muy baja densidad.

Referencias

- 1** Chung S, Gedeberg R, Nicholas O, James S, Jeppsson A, Heuschmann P, Wallentin L, Deanfield J, Timmis A, Jernberg T, Hemingway H. Acute myocardial infarction: a comparison of short-term survival in national outcome registries in Sweden and the UK. *Lancet* 2014;386:1305-1312.
- 2** Bertomeu V, Cequier A, Bernal JL, Alfonso F, Anguita MP, Muñoz J, et al. Mortalidad intrahospitalaria por infarto agudo de miocardio. Relevancia del tipo de hospital y la atención dispensada. Estudio RECALCAR. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66:935-42.
- 3** Ferrer C, Orozco D, Román P (Coord.Cientif.). Estrategia para el Abordaje de la Cronicidad en el Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 2012.
- 4** Estrategia en Cardiopatía Isquémica del Sistema Nacional de Salud. MSC. 2006.
- 5** Estrategia en Cardiopatía Isquémica del Sistema Nacional de Salud. Actualización aprobada por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud el 22 de octubre de 2009. MSPS. 2009.
- 6** Palanca I (Dir), Castro A (Coord. Cientif.), Macaya C (Coord. Cientif.), Elola FJ (Dir), Bernal JL (Comit. Redac.), Paniagua JL (Comit. Redac.), Grupo de Expertos. Unidades asistenciales del área del corazón. Estándares y recomendaciones. Agencia de Calidad del SNS. MSPS. 2011.
- 7** López-Sendón J, González-Juanatey JR, Pinto F, Cuenca J, Badimón L and cols, on behalf of INCARDIO Task Force (Indicadores de Calidad en Unidades Asistenciales del Área del Corazón: Joint Sociedad Española de Cardiología and Sociedad Española de Cirugía Torácica Cardiovascular task force). *Rev Esp Cardiol* 2015 (in press).
- 8** Reiner Ž, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen M-R, Wiklund O, et al. Guía de la ESC/EAS sobre el manejo de las dislipemias. *Rev Esp Cardiol*. 2011; 64:1168. e1-e60.
- 9** Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (versión 2012). *Eur Heart J*. 2012;33:1635-701.
- 10** Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, Birtcher KK, Daly DD Jr., DePalma SM, Minissian MB, Orringer CE, Smith SC Jr. 2016 ACC expert consensus decision pathway on the role of non-statin therapies for LDL-cholesterol lowering in the management of atherosclerotic cardiovascular disease risk: a report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:92–125..
- 11** Drozda JP Jr, Ferguson TB Jr, Jneid H, Krumholz HM, Nallamothu BK, Olin JW, Ting HH. 2015 ACC/AHA focused update of secondary prevention lipid performance measures: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:558–87.
- 12** Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, de Jesus JM, Houston Miller N, Hubbard VS, Lee I-M, Lichtenstein AH, Loria CM, Millen BE, Nonas CA, Sacks FM, Smith SC Jr, Svetkey LP, Wadden TA, Yanovski SZ. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2960–84.
- 13** Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D’Agostino RB Sr, Gibbons R, Greenland P, Lackland DT, Levy D, O’Donnell CJ, Robinson JG, Schwartz JS, Shero ST, Smith SC Jr, Sorlie P, Stone NJ, Wilson PWF. 2013 ACC/ AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2935–59.
- 14** DeMott K, Nherera L, Shaw EJ, Minhas R, Humphries SE, Kathoria M, Ritchie G, Nunes V, Davies D, Lee P, McDowell I, Neil A, Qureshi N, Rowlands P, Seed M, Stracey H, Thorogood M, Watson M. Clinical guidelines and evidence review for familial hypercholesterolaemia: the identification and management of adults and children with familial hypercholesterolaemia. London: National Collaborating Centre for Primary Care and Royal College of General Practitioners; 2008.
- 15** Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification. Clinical guideline. National Institute for Health and Clinical Excellence. Published: 18 July 2014.
- 16** Ezetimibe for treating primary heterozygous-familial and non-familial hypercholesterolaemia. Technology appraisal guidance. National Institute for Health and Clinical Excellence. Published: 24 February 2016.
- 17** Goldberg AC, Hopkins PN, Toth PP, 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;5:133–40.

- 18** Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, et al. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J*. 2015;36:2425–37.
- 19** 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. *Eur Heart J*. 2013;34:3478–90. 2.
- 20** Watts GF, Gidding S, Wierzbicki A, Toth PP, Alonso R, Brown WV, et al. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH Foundation. *Int J Cardiol*. 2014; 171:309–25.
- 21** Mata P, Alonso R, Ruiz A, Gonzalez-Juanatey JR, Badimón L, Diaz-Diaz JL, et al. Diagnóstico y tratamiento de la hipercolesterolemia familiar en España: documento de consenso. *Aten Primaria*. 2014. <http://dx.doi.org/10.1016/j.aprim.2013.12.015>
- 22** Alonso R, Castillo S, Civeira F, Puzo J, De la Cruz JJ, Pocovi M, et al. Heterozygous familial hypercholesterolemia in Spain Description of 819 non related cases. *Med Clin (Barc)* 2002;118:487–92.
- 23** Wierzbicki AS, Humphries SE, Minhas R; Guideline Development Group. Familial hypercholesterolemia: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2008;337:a1095.
- 24** De Backer G, Besseling J, Chapman J, Hovingh GK, Kastelein JJP, Kotseva K, et al. Prevalence and management of familial hypercholesterolaemia in coronary patients: An analysis of EUROASPIRE IV, a study of the European Society of Cardiology. *Atherosclerosis*. 2015;241:169–75.
- 25** David Nanchen, Baris Gencer, Olivier Muller, Reto Auer, Soheila Aghlmandi, Dik Heg, Roland Klingenberg, Lorenz Räber, David Carballo, Sebastian Carballo, Christian M. Matter, Thomas Luescher, Stephan Windecker, François Mach and Nicolas Rodondi
<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023007>
- 26** Cordero A, García-Carrilero M, C. G, Carrillo P, Martínez-Abellán R, El Amrani A, et al. Prevalencia y pronóstico de hipercolesterolemia familiar posible mediante criterios clínicos en pacientes con síndrome coronario agudo. *Revista Española de Cardiología*. 2015; 68(Supl 1):520.
- 27** Usifo E, Leigh SE, Whittall RA, Lench N, Taylor A, Yeats C, Orengo CA, Martin AC, Celli J, Humphries SE. Low-density lipoprotein receptor gene familial hypercholesterolemia variant database: update and pathological assessment. *Ann Hum Genet* 2012; 76:387–401.
- 28** Youngblom E, Knowles JW. Familial Hypercholesterolemia. 2014 Jan 2. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2016. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK174884/>
- 29** Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, Wiklund O, Hegele RA, Raal FJ, Defesche JC, Wiegman A, Santos RD, Watts GF, Parhofer KG, Kees Hovingh G, Kovanen PT, Boileau C, Aversa M, Bore'n J, Bruckert E, Catapano AL, Kuivenhoven JA, Pajukanta P, Ray K, Stalenhoef AF, Stroes E, Taskinen MR, Tybjærg-Hansen A, for the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. 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; 34:3478–3490
- 30** Humphries SE, Norbury G, Leigh S, Hadfield SG, Nair D. What is the clinical utility of DNA testing in patients with familial hypercholesterolaemia? *Curr Opin Lipidol* 2008; 19:362–368.
- 31** Motazacker MM, Pirruccello J, Huijgen R, Do R, Gabriel S, Peter J, Kuivenhoven JA, Defesche JC, Kastelein JJ, Hovingh GK, Zelcer N, Kathiresan S, Fouchier SW. Advances in genetics show the need for extending screening strategies for autosomal dominant hypercholesterolaemia. *Eur Heart J* 2012; 33:1360–1366.
- 32** van der Graaf A, Avis HJ, Kusters DM, Vissers MN, Hutten BA, Defesche JC, Huijgen R, Fouchier SW, Wijburg FA, Kastelein JJ, Wiegman A. Molecular basis of autosomal dominant hypercholesterolemia: assessment in a large cohort of hypercholesterolemic children. *Circulation* 2011; 123:1167–1173.
- 33** Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, Raal FJ, Santos RD, Hegele RA, Kuivenhoven JA, Nordestgaard BG, Descamps OS, Steinhagen-Thiessen E, Tybjærg-Hansen A, Watts GF, Aversa M, Boileau C, Bore'n J, Catapano AL, Defesche JC, Hovingh GK, Humphries SE, Kovanen PT, Masana L, Pajukanta P, Parhofer KG, Ray KK, Stalenhoef AF, Stroes E, Taskinen MR, Wiegman A, Wiklund O, Chapman MJ, European Atherosclerosis Society Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia. 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; 35:2146–2157
- 34** van Wijk DF, Sjouke B, Figueroa A, Emami H, van der Valk FM, MacNabb MH, Hemphill LC, Schulte DM, Koopman MG, Lobatto ME, Verberne HJ, Fayad ZA, Kastelein JJ, Mulder WJ, Hovingh GK, Tawakol A, Stroes ES.

Nonpharmacological lipoprotein apheresis reduces arterial inflammation in familial hypercholesterolaemia. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:1418–1426.

35 Stocker R, Keane JF Jr. Role of oxidative modifications in atherosclerosis. *Physiol Rev* 2004;84:1381–1478.

36 Widhalm K, Genser D. Increased lipoprotein (a) levels in children with familial hypercholesterolaemia. *Lancet* 1988;2:1262.

37 Bellanger N, Orsoni A, Julia Z, Fournier N, Frisdal E, Duchene E, Bruckert E, Carrie A, Bonnefont-Rousselot D, Pirault J, Saint-Charles F, Chapman MJ, Lesnik P, Le Goff W, Guerin M. Atheroprotective reverse cholesterol transport pathway is defective in familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011; 31:1675–1681.

38 Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP 3rd, Tracy RE, Wattigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med* 1998; 338:1650-1656.

39 McMahan CA, Gidding SS, Fayad ZA, Zieske AW, Malcom GT, Tracy RE, Strong JP, McGill HC Jr. Risk scores predict atherosclerotic lesions in young people. *Arch Intern Med* 2005; 165:883–890.

40 Narverud I, Retterstøl K, Iversen PO, Halvorsen B, Ueland T, Ulven SM, Ose L, Aukrust P, Veierød MB, Holven KB. Markers of atherosclerotic development in children with familial hypercholesterolemia: a literature review. *Atherosclerosis* 2014;235:299–309.

41 Masoura C, Pitsavos C, Aznaouridis K, Skoumas I, Vlachopoulos C, Stefanadis C. Arterial endothelial function and wall thickness in familial hypercholesterolemia and familial combined hyperlipidemia and the effect of statins. A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis* 2011; 214:129-138.

42 Kusters DM, Wiegman A, Kastelein JJ, Hutten BA. Carotid intima-media thickness in children with familial hypercholesterolemia. *Circ Res* 2014; 114:307–310.

43 Junyent M, Gilabert R, Zambón D, Pocoví M, Mallén M, Cofán M, Nuñez I, Civeira F, Tejedor D, Ros E. Femoral atherosclerosis in heterozygous familial hypercholesterolemia: influence of the genetic defect. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28:580-586.

44 Gidding SS, Bookstein LC, Chomka EV. Usefulness of electron beam tomography in adolescents and young adults with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation* 1998; 98:2580–2583.

45 Damgaard D, Larsen ML, Nissen PH, Jensen JM, Jensen HK, Soerensen VR, et al. The relationship of molecular genetic to clinical diagnosis of familial hypercholesterolemia in a Danish population. *Atherosclerosis*. 2005 May;180(1):155-60.

46 WHO. Human Genetic Program. Familial Hypercholesterolemia. WHO/WGPN/WHFC, 1999.

47 World Health Organization. Familial Hypercholesterolemia: Report of a second WHO consultation, World Health Organization, Human Genetics programme, Division of Non-communicable Diseases. World Health Organization, Geneva, Switzerland (1999) (WHO publication no. WHO/7HGN/FH/CONS/99.2).