



ORIGINAL

Registro Nacional de Dislipemias de la Sociedad Española de Arteriosclerosis: situación actual



Sofía Pérez-Calahorra^{a,*}, Rosa M. Sánchez-Hernández^b, Núria Plana^c, Pedro Valdivielso^d y Fernando Civeira^{a,e}

^a Unidad Clínica y de Investigación en Lípidos y Arteriosclerosis, Hospital Universitario Miguel Servet, Instituto de Investigación Sanitaria (IIS) Aragón, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Zaragoza, España

^b Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Insular de Gran Canaria, Instituto Universitario de Investigaciones Biomédicas y Sanitarias de la Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, Las Palmas de Gran Canaria, España

^c Unitat de Medicina Vascular i Metabolisme, Hospital Universitari Sant Joan de Reus, Universitat Rovira i Virgili, Institut d'Investigació Sanitària Pere Virgili (IISPV), Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), Reus, Tarragona, España

^d Servicio de Medicina Interna, Departamento de Medicina y Dermatología, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Instituto de Biomedicina de Málaga (IBIMA), Universidad de Málaga, Málaga, España

^e Universidad de Zaragoza, Zaragoza, España

Recibido el 2 de agosto de 2017; aceptado el 13 de septiembre de 2017

Disponible en Internet el 2 de noviembre de 2017

PALABRAS CLAVE

Registro;
Dislipemias;
Hipercolesterolemia familiar;
Sociedad Española de Arteriosclerosis

Resumen

Introducción: Los registros clínicos son una herramienta muy eficaz para comprobar la práctica clínica habitual, comparar estrategias y mejorar el conocimiento de diferentes procedimientos diagnósticos y terapéuticos.

Métodos: El Registro Nacional de Dislipemias de la Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA) es una base de datos *on-line*, retrospectiva y prospectiva, donde las diferentes unidades de lípidos españolas acreditadas por la SEA introducen datos de pacientes con trastornos del metabolismo lipídico.

Resultados: El registro fue creado en 2013, y desde entonces datos clínicos, analíticos, genéticos y evolutivos de 4.449 pacientes han sido introducidos hasta junio de 2017. En el último año el registro ha dado pie a un número considerable de publicaciones internacionales y existen varias más en desarrollo. Se ha iniciado un ambicioso plan de incentivación de inclusión de pacientes para conseguir que el registro de la SEA sea un referente mundial que ayude a mejorar el conocimiento y el manejo clínico de estos pacientes.

Conclusión: Desde el grupo coordinador del registro animamos a todos los socios de la SEA a colaborar en el mismo en las múltiples formas que el registro permite, y conseguir que sea una referencia científica internacional.

© 2017 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Arteriosclerosis.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: sperezcal@iisaragon.es (S. Pérez-Calahorra).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.arteri.2017.09.001>

0214-9168/© 2017 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Arteriosclerosis.

KEYWORDS

Registry;
Dyslipidemias;
Familial hypercholesterolemia;
Spanish
Atherosclerosis
Society

National Dyslipidemia Registry of the Spanish Arteriosclerosis Society: Current status**Abstract**

Introduction: Clinical registries are a very effective tool to verify the usual clinical practice, to compare clinical strategies and to improve the knowledge of diagnostic and therapeutic new procedures.

Methods: The National Registry of Dyslipemias of the Spanish Society of Arteriosclerosis (SEA) is an on-line, retrospective and prospective database where the different Spanish lipid units accredited by the SEA introduce data from patients with disorders of lipid metabolism

Results: The registry was created in 2013, and since then clinical, analytical, genetic and evolutionary data of 4,449 patients have been introduced until June 2017. In the last year the registry has given rise to a considerable number of international publications and there are several more in progress. An ambitious incentive plan for inclusion of patients has been initiated to get the SEA registry as a global reference that helps to improve the knowledge and clinical management of these patients.

Conclusions: From the coordinating group of the registry we encourage all SEA partners to collaborate in the multiple forms that the registry allows, and to make it an international scientific reference.

© 2017 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Sociedad Española de Arteriosclerosis.

Introducción

El Registro Nacional de Dislipemias de la Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA) es un registro nacional, online (<http://www.rihad.es>), anonimizado y multicéntrico, donde un número importante de unidades de lípidos distribuidas a lo largo de las diferentes comunidades autónomas de España introducen la información de pacientes atendidos en dichas unidades con algún trastorno en el metabolismo de los lípidos. Todas las unidades de lípidos participantes en el registro han sido acreditadas por la SEA y al menos su responsable debe ser miembro activo de dicha sociedad. El actual registro de dislipemias tiene como precedente aquel que fue creado en 2011 con el acrónimo «RIHAD», cuyo objetivo fue crear un único registro de pacientes con hipercolesterolemia autosómica dominante con estudio genético del gen del receptor LDL (*LDLR*), y que fue concebido y puesto en marcha por el Prof. Miguel Poció, de Zaragoza, con una beca patrocinada entonces por Progénika Biopharma, y soporte informático de una empresa especializada denominada INFOZARA. A lo largo de 2012 la SEA tomó la decisión de transformar dicho registro en una plataforma más amplia y dinámica que incluyera otras alteraciones lipoproteicas, datos prospectivos y retrospectivos, y la participación de la mayor parte de unidades acreditadas por la SEA. Así surgió el actual registro, que pasó a denominarse Registro Nacional de Dislipemias de la Sociedad Española de Arteriosclerosis, donde la única depositaria de los datos pasó a ser la SEA. A partir de ese momento se establecieron las normas, los objetivos generales y los proyectos asociados, se nombró un coordinador, el Prof. Fernando Civeira, el proyecto fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón en septiembre del 2012, y fue presentado en el xxvi congreso de la SEA en mayo del 2013, celebrado en Zaragoza.

Este artículo pretende informar a la comunidad científica, y especialmente a todos los miembros de la SEA, de la

estructura, los proyectos, la situación actual de inclusión de pacientes y los planes para un futuro próximo.

El Registro permite disponer de una herramienta científica para mejorar el conocimiento de los trastornos del metabolismo de los lípidos en España. Está diseñado para que, de forma sencilla y con una metodología común para todos los proyectos y todas las unidades de lípidos, permita obtener una información objetiva de calidad, retrospectiva y prospectiva. Registrar simultáneamente por parte de las unidades de lípidos una gran cantidad de información online –datos sociodemográficos, antecedentes de historia familiar y personal, datos analíticos con y sin tratamiento, datos genéticos, datos del tratamiento hipolipemiente y otros tratamientos del paciente–, hacerlo bajo unos criterios de calidad al ser obtenida en las diferentes unidades de lípidos por profesionales clínicos cualificados, y abarcar todas las comunidades españolas hacen que el Registro Nacional de Dislipemias de la SEA sea en este momento una herramienta con alto valor científico.

Objetivos

El objetivo general es disponer de una base de datos que permita mejorar el conocimiento de los trastornos del metabolismo de los lípidos en España. Los objetivos secundarios son mejorar el diagnóstico y el tratamiento de dichos trastornos; realizar estudios clínicos; crear una estructura de colaboración en la asistencia e investigación con otras sociedades científicas, empresas o grupos de investigación; y colaborar con otras bases de datos semejantes en el mundo.

Los objetivos operativos se van actualizando anualmente y para este año 2017 son los siguientes:

1. Inclusión en el Registro de hasta un total de 5.000 pacientes a 31 de diciembre de 2017. Se pueden incluir todo tipo de dislipemias, pero queremos potenciar

preferentemente la inclusión de sujetos con hipercolesterolemia familiar, incluidos niños, hipertrigliceridemias severas, dislipemia diabética o sujetos con hiperlipoproteíemia (a).

2. Replanteamiento de los proyectos de investigación asociados al registro, de sus responsables y actualización de la metodología.
3. Elaboración de un listado con los responsables y miembros de las unidades que participan en el registro y su inclusión en las publicaciones derivadas del registro.
4. Publicación de al menos 3 artículos en revistas de ámbito internacional con datos derivados del registro.
5. Mantener 2 reuniones a lo largo del año con asistencia del mayor número posible de representantes de las unidades de lípidos coincidiendo con la Reunión Anual de Unidades de Lípidos y el Congreso Nacional de la SEA.

Normas generales de funcionamiento del registro

1. El registro pertenece a la SEA, que es depositaria de los datos y se encarga de su mantenimiento y financiación.
2. La gestión y explotación de los datos los delega la SEA en un comité científico que actualmente está compuesto por 5 miembros y que son los firmantes del presente informe.
3. La composición del comité científico lo establece la junta directiva de la SEA a propuesta del coordinador, nombrado por la junta.
4. Todas las unidades de lípidos participantes deberán estar homologadas por la SEA, y al menos su coordinador ser miembro activo de la misma.
5. Cada unidad será responsable de introducir los datos en el registro de forma anónima, de la integridad de los mismos y de dar el consentimiento para su utilización de acuerdo con las normas de publicación.
6. Las publicaciones derivadas de la explotación de los datos se regirán por las normas siguientes:
 - a) Descripción periódica de las novedades en el funcionamiento del Registro: los autores serán los miembros del comité científico.
 - b) Estudios derivados de la explotación de los datos del Registro: los autores serán 3 investigadores del estudio concreto, incluyendo las autorías primera y última, y 5 autores más entre los investigadores de las unidades de acuerdo con el número de casos válidos utilizados en el estudio.
 - c) Estudios con utilización de datos del Registro y datos generados de forma independiente por otros estudios (grupos cooperativos, consorcios, proyectos coordinados): los autores serán un miembro del comité del Registro y un número variable de investigadores de las unidades de acuerdo con el peso de los datos del Registro.

La distribución de autores entre los investigadores de las unidades se hará de acuerdo con la Ley D'Hondt, con listados separados para artículos. También se contempla la realización de estudios para comunicaciones a congresos. Se utilizará el mismo procedimiento que para los artículos científicos, pero con listados independientes.

7. Las publicaciones que utilicen datos procedentes del Registro serán aprobadas por el comité científico del mismo.
8. Anualmente se realizará un control de calidad, evaluación de la información e implementación de novedades.

Situación actual del Registro

La evolución del Registro ha sido muy positiva en estos casi 5 años de funcionamiento, tanto por el número de unidades participantes como por el número de casos introducidos, la variedad de dislipemias analizadas y los resultados científicos obtenidos.

A fecha de 15 de junio del 2017, el Registro Nacional de Dislipemias de la SEA cuenta con la participación de 60 unidades distribuidas por todo el territorio nacional (fig. 1), y con un total de 4.449 pacientes registrados. Desde 2013 el número registrado de pacientes ha ido aumentando de manera progresiva (fig. 2). Hay que destacar que durante el año 2013 el aumento en el número de pacientes registrados fue muy significativo, con 1.306 pacientes registrados, los cuales pertenecían a 15 unidades nacionales. En el 2014 y 2015, el número de nuevos pacientes fue menor, aunque importante, y pertenecían a 17 unidades. Durante el 2016 hubo un incremento significativo con respecto a los 2 años previos, gracias a una campaña de incentivación de inclusión. El número de nuevos pacientes registrados en 2017 está siendo algo inferior al de 2016, pero es probable que se consiga el objetivo planteado para final de este año 2017.

Unidades de lípidos participantes

Existe un total de 60 unidades de lípidos registradas por la SEA, de las cuales a día de hoy 37 han registrado como mínimo un paciente (fig. 3). El hecho de que el 38,3% de nuestras unidades no hayan registrado ningún caso en el momento actual debemos considerarlo como una de nuestras limitaciones actuales y será objetivo preferente revertir esta situación en un futuro inmediato. Desde el Comité del Registro hemos planteado una serie de incentivos para la inclusión de datos, que incluyen compensaciones económicas por caso válido y la posibilidad de realizar trabajos de tesis doctoral, fin de grado o máster con datos del Registro por la inclusión de un número determinado de casos completos.

Diagnósticos

El Registro está diseñado para introducir al menos un diagnóstico por cada caso introducido. La lista de diagnósticos posibles figura en la tabla 1. Gran parte de los pacientes registrados hasta el momento tienen un diagnóstico de hipercolesterolemia familiar genético y/o clínico. Otros diagnósticos que acumulan un número importante de pacientes son: hiperlipemia familiar combinada, hipertrigliceridemias graves, síndrome de quilomicronemia familiar, hipercolesterolemia familiar homocigota, disbetalipoproteíemia o dislipemia diabética, entre otros. La variedad de diagnósticos convierte al Registro en una herramienta útil y válida para cualquier unidad, independientemente de la cantidad de pacientes y diagnósticos frecuentes atendidos



Figura 1 Distribución de unidades de lípidos en el Registro de Dislipemias de la Sociedad Española de Arteriosclerosis.

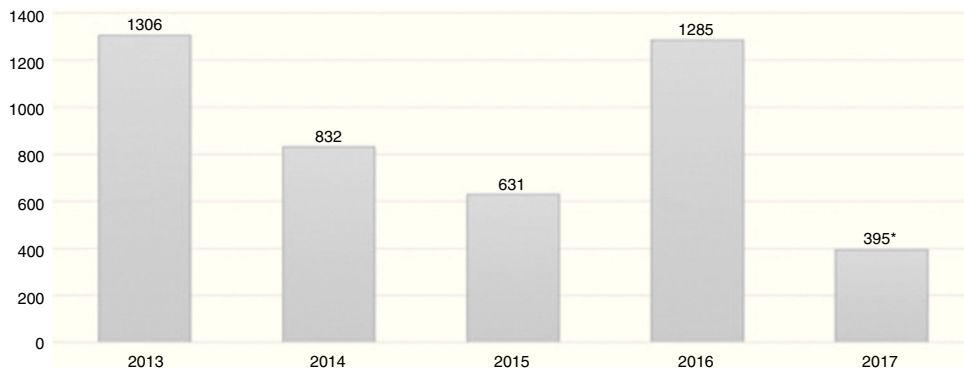


Figura 2 Número total de pacientes registrados anualmente.

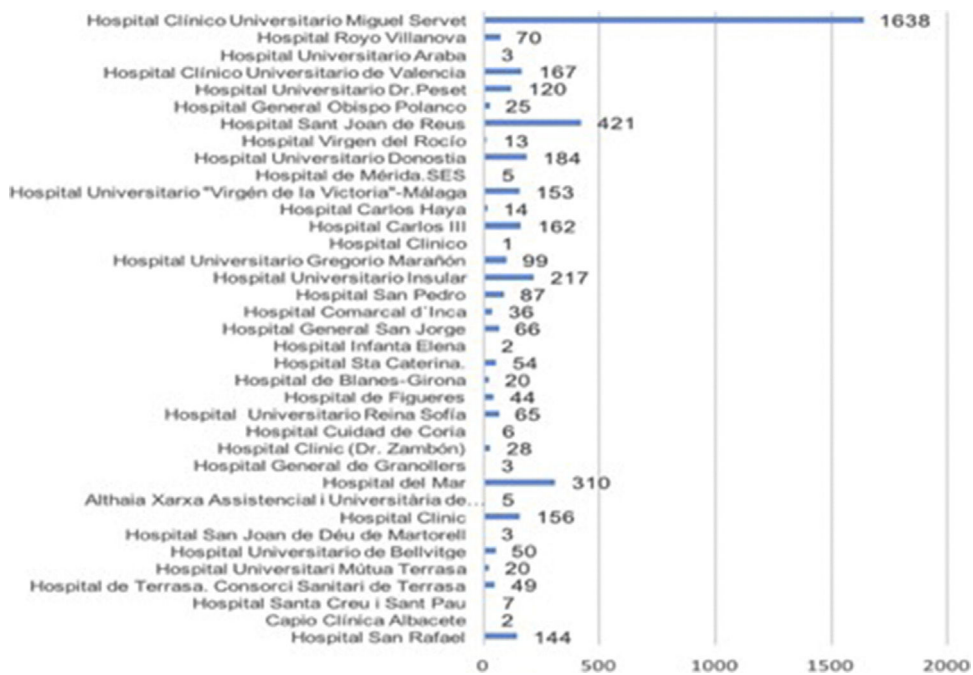


Figura 3 Número de pacientes registrados por unidades de lípidos.

Tabla 1 Listado de diagnósticos potenciales del Registro Nacional de Dislipemias de la Sociedad Española de Arteriosclerosis

Diagnósticos

Hipercolesterolemia familiar

- Hipercolesterolemia familiar dependiente del receptor *LDLR*, *APOB*, *PCSK9* y *APOE*
- Hipercolesterolemia familiar no dependiente del receptor *LDLR*, *APOB*, *PCSK9* y *APOE*
- Hipercolesterolemia familiar sin diagnóstico genético (desconocido o pendiente)
- Hipercolesterolemia familiar homocigota (Registro Nacional)

*Hipercolesterolemia poligénica**Hiperlipemia familiar combinada**Disbetalipoproteinemia**Hipoalfalipoproteinemia**Hipobetalipoproteinemia**Hipertrigliceridemia*

- Hipertrigliceridemia familiar
- Hipertrigliceridemia esporádica
- Síndrome de quilomicronemia familiar

Enfermedades raras

- Abetalipoproteinemia
- Déficit de Apo A1
- Déficit de lipasa hepática
- Déficit LAL
- Déficit LCAT
- Déficit de LPL, Apo CII e inhibidor LPL
- Enfermedad de Tangier
- Xantomatosis cerebrotendinosa
- Sitosterolemia

*Dislipemia secundaria**Otros*

en las diferentes unidades de lípidos, y permite la colaboración en una u otra línea de investigación llevadas a cabo.

Proyectos de investigación

El Registro pretende aumentar el conocimiento de todas las dislipemias en nuestro medio. Para ello existen 12 proyectos de investigación sobre diferentes afecciones del metabolismo de los lípidos (tabla 2). Estos 12 proyectos (líneas de trabajo) están en vigor desde finales del 2014 y cuentan con el aval y el liderazgo de investigadores y subinvestigadores de reconocido prestigio, encargados de llevar a cabo tanto la realización como la exportación de los datos y los resultados. Existen 3 proyectos sobre hipercolesterolemia familiar, que ya cuentan con un número de 2.855 casos. Los proyectos de hiperlipemia familiar combinada, dislipemia aterogénica en la diabetes (Estudio PREDISAT) e hipertrigliceridemias graves, con 810, 391 y 245 pacientes, respectivamente, son proyectos con especial interés científico para los años 2017-2018. Otros proyectos en vigor son: intolerancia a estatinas, disbetalipoproteinemia, hipoalfalipoproteinemia, dislipemia en la enfermedad cardiovascular muy prematura, entre otros. Debido al dinamismo en el diseño y al desarrollo de nuevos proyectos, podemos generar y continuar con proyectos en un futuro, y ser referentes en el estudio de enfermedades lipídicas a nivel nacional, o incluso a nivel mundial.

Publicaciones del Registro

Las publicaciones llevadas a cabo con datos derivados de la explotación sobre el estudio de la hipercolesterolemia familiar se pueden consultar en la bibliografía recomendada, disponible al final del trabajo. Además, hay una serie de artículos en preparación en la actualidad que incluyen: hipercolesterolemia autosómica recesiva en España; genotipo de las hipertrigliceridemias severas e impacto de las estatinas en la enfermedad cardiovascular en la hipercolesterolemia familiar. Todos ellos están previstos para enviar a publicar durante el año 2017.

Conclusiones y reflexiones finales

El Registro Nacional de Dislipemias de la SEA se está posicionando como una de las bases de datos más relevantes sobre trastornos del metabolismo lipídico a nivel mundial. Nuestro excelente sistema sanitario, que abarca de forma homogénea a la casi totalidad de la población, el liderazgo de la SEA en el campo de las dislipemias y el papel de las unidades de lípidos como unidades de excelencia lo están haciendo posible. El Registro está diseñado para facilitar la participación de todos los miembros de la SEA, pertenecientes o no a unidades de lípidos. La contribución al mismo puede hacerse liderando proyectos, introduciendo casos, aportando ideas, dirigiendo estudiantes, escribiendo artículos, etc. Desde el

Tabla 2 Proyectos de investigación en vigor del Registro Nacional de Dislipemias de la Sociedad Española de Arteriosclerosis

Proyectos	Investigador	Subinvestigador/es
Enfermedad cardiovascular en la hipercolesterolemia familiar heterocigota	Dr. Fernando Civeira	Dr. José Puzo
Prevalencia de la enfermedad cardiovascular en la hiperlipemia familiar combinada	Dr. Juan F. Ascaso	Dr. Luis Álvarez
Objetivos lipídicos en la hipercolesterolemia familiar heterocigota. Grado de control de la dislipemias y fármacos utilizados	Dr. Emilio Ros	Dra. Fátima Almagro
Estratificación del riesgo en la hipercolesterolemia familiar. Factores independientes asociados al desarrollo de enfermedad clínica y subclínica	Dra. Núria Plana	Dra. Clotilde Morales
Intolerantes a estatinas. Prevalencia, manifestaciones clínicas, grado de control de su dislipemias y riesgo basal	Dr. José Mostaza	Dr. Ángel Brea
Dislipemias aterogénica en diabetes. Estudio PREDISAT	Dr. Jesús Millán	Dr. Antonio Hernández Mijares
Hipertrigliceridemias graves	Dr. Pedro Valdivielso	Dr. Emilio Ruíz
Disbetalipoproteinemia	Dr. Francisco Pérez Fuentes	Dr. Juan Ferrando
Dislipemia en la enfermedad cardiovascular muy prematura	Dr. Xavier Pintó	Dr. Manuel Suárez
Dislipemias raras	Dr. Leonardo Reinares	Dra. Marta Mauri
Hipercolesterolemia familiar homocigota. Registro Nacional	Dra. Rosa M. Sánchez-Hernández	Dr. Juan de Dios García
Hipoalfalipoproteinemia	Dr. Juan Pedro-Botet	Dr. Francisco Javier Novoa
		Dr. Jacinto Fernández

Comité del Registro os animamos a todos a trabajar en él, a ayudar a engrandecerlo y mejorarlo, con el principal objetivo de mejorar nuestro conocimiento y proporcionar una asistencia cada mejor a nuestros pacientes.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Financiación

El Registro Nacional de Dislipemias recibe financiación de un proyecto de la Sociedad Española de Arteriosclerosis.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Los autores agradecemos a las diferentes unidades participantes el esfuerzo en la inclusión de datos.

Bibliografía

Climent E, Pérez-Calahorra S, Marco-Benedí V, Plana N, Sánchez R, Ros E, et al. Effect of LDL cholesterol, statins and presence of mutations on the prevalence of type 2 diabetes in heterozygous familial hypercholesterolemia. *Sci Rep.* 2017;7:5596.

Masana L, Plana N, Pérez-Calahorra S, Ibarretxe D, Lamiquiz-Moneo I, Pedro-Botet J, et al., Dyslipidemia Registry of the Spanish Arteriosclerosis Society. How many familial hypercholesterolemia patients are eligible for PCSK9 inhibition? *Atherosclerosis.* 2017;262:107-12.

Pérez-Calahorra S, Sánchez-Hernández RM, Plana N, Marco-Benedí V, Pedro-Botet J, Almagro F, et al., Dyslipidemia Registry of Spanish Arteriosclerosis Society. Value of the definition of severe familial hypercholesterolemia for stratification of heterozygous patients. *Am J Cardiol.* 2017;119:742-8.

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;9:504-10.