

"I EDICIÓ DELS PREMIS A L'EXCEL·LÈNCIA EN PROJECTES SANITARIS A CATALUNYA

Títol

Projecte “segona oportunitat”. Utilitat del screening massiu de dades per detectar malalties infra diagnosticades associades a alt risc cardiovascular.

Autors

IP: Alberto Zamora Cervantes (M.D; PhD). Coordinador de la Unitat de Risc Vascular i Lípids. Hospital de Blanes, Corporació de Salut del Maresme i la Selva (CSMS)

Equip Investigador:

- Guillem Paluzie (M.D; PhD). Responsable del Departament de Documentació Clínica, CSMS
- Joan García-Vilches. Departament d'Informàtica, Unitat d'Investigació-Innovació. Corporació de Salut del Maresme i la Selva
- Òscar Rivas. Departament d'Informàtica, Unitat d'Investigació-Innovació. Corporació de Salut del Maresme i la Selva
- Domingo Barrabés. Cap del Departament d'Informàtica. Corporació de Salut del Maresme i la Selva
- Griselda Manzano; (PhD))Cap del Serv d'Atenció Domiciliària Integral. CSMS
- Ester Monclús (M.D; Ph.D). Medicina Interna. Hospital de Calella, Corporació de Salut del Maresme i la Selva
- Miquel Sillero (M.D). Unitat de Risc Vascular i Lípids. Hospital de Calella, Corporació de Salut del Maresme i la Selva
- Ana Inés Méndez , R5 Medicina Interna)- Servei de Medicina Interna, Hospital de Calella, Corporació de Salut del Maresme i la Selva

Dades de Contacte:

Alberto Zamora Cervantes

Unitat d'Innovació-Recerca Corporació de Salut del Maresme i la Selva

Correu electrònic: azamora@salutms.cat; azamorac.zamora@gmail.com;

Tel. 34+677852228

Categoria: Premi a l'excel·lència en projectes en gestió clínica innovadora

1. Antecedents. Necessitat no coberta.

Les malalties cardiovasculars (MCV) són la principal causa de mort i discapacitat a tot el món, provocant aproximadament 17,9 milions de morts cada any. Més de quatre de cada cinc morts per MCV es deuen a infart de miocardi i accidents cerebrovasculars, cal destacar que un terç d'aquestes morts es produeixen prematurament en persones menors de 70 anys. La MCV té igualment un alt impacte en la despesa sanitària (1). A Espanya es produeixen més de 119.000 defuncions de causa cardiovascular a l'any, de les quals 18.000 es produeixen a Catalunya, el 27% del total de defuncions, i suposa un cost econòmic superior als 7000 milions d'EUR anuals (2,3). La despesa mitjana a Catalunya per pacient afectat de cardiopatia isquèmica s'estima al voltant dels 4500 EUR anuals (3,4). Actualment existeix un retard en el diagnòstic de les patologies d'alt risc vascular i una infrautilització de l'arsenal terapèutic disponible, especialment en el camp del metabolisme lipídic, la qual cosa implica un increment potencialment evitable del risc vascular i de la càrrega de malaltia arterioscleròtica.

La Hipercolesterolemia Familiar (HF) és una malaltia autosòmica dominant amb una freqüència estimada en el nostre entorn d'aproximadament 1/200-250 (5). Actualment es calcula que hi ha uns 34 milions de pacients amb HF a tot el món, al voltant de 4,5 milions de persones a Europa amb FH i 190.000 a Espanya, dels quals al voltant d'un 20% a 25% són infants i adolescents. A Catalunya es calcula que hi ha uns 30.000 pacients amb HF dels quals només estarien diagnosticats entre un 10 i 14%, amb taxes molt inferiors en menors de 18 anys. Dels pacients amb HF, entre un 70% i un 99% es troben fora dels objectius lípids, en prevenció primària i secundària respectivament. Estudis de Real-World-Data realitzats pel grup investigador en col·laboració amb el grup de Recerca en Atenció Primària- Jordi-Gol (IDIAP), en més de 2,5 milions de població a Catalunya, han mostrat l'infradiagnòstic i la necessitat urgent de millora en l'abordatge lipídic en pacients amb fenotip de HF, especialment en nens i dones (6,8). S'estima que només el 4% dels pacients amb HF han realitzat l'estudi genètic. Es calcula que el 60% dels homes menors de 50 anys i el 30% de les dones de menys de 60 anys amb HF no tractats presentaran un esdeveniment coronari (9). Entre un 1,6% i un 5,5% del total de pacients ingressats per síndrome coronari agut presenten HF i aquests són més joves, tenen el doble de risc de recurrència de l'esdeveniment coronari que la població sense HF i solen presentar amb més freqüència malaltia arterioscleròtica de major gravetat amb diversos territoris vasculars afectats (9). Recentment la Federació Mundial del Cor i la Fundació Internacional de la HF han fet una crida d'atenció, reconeixent que es tracta d'un problema prioritari de salut pública i que precisa d'una acció a nivell mundial. Entre les seves recomanacions figuren el disseny de nous sistemes de screening, com poden ser els rastrejos massius de dades o la detecció automatitzada cercant fenotips específics per a cada país,

seguits en un segon pas de la realització d'estudis genètics en cascada, alhora que millorar l'estratificació de risc en pacients amb HF per poder així personalitzar el tractament de manera més precisa. Aquestes recomanacions són extrapolables a la resta de malalties infradiagnosticades, dislipèmies genètiques, i/o malalties minoritàries (10).

2. Solució plantejada

Ens plantejem la generació i utilització de grans bases de dades que ens permetin el cribratge poblacional mitjançant algoritmes diagnòstics i predictius amb l'objectiu de detectar pacients amb fenotip electrònic de HF associat a un major risc de MCV, en els quals un diagnòstic precoç pot tenir impacte en els resultats de salut. Es tracta d'oferir una segona oportunitat en el diagnòstic i tractament de malalties de base genètica infra-diagnosticades o infra-tratades i oferir el tractament actualitzat de forma personalitzada.

3. Anàlisi comparativa front a solucions similars prèvies

Fins a la data, existeixen diversos estudis epidemiològics i clínics sobre el fenotip HF en grans poblacions, però, segons el nostre coneixement, cap amb una translació efectiva i cost-eficient a la pràctica clínica ("segona oportunitat"). Hi ha diferents iniciatives d>alertes automatitzades per ajudar en la detecció de pacients amb HF, però amb un enfocament prospectiu sense incloure alertes basades en anàlisis retrospectius. La proposta actual implica una forma innovadora, efectiva i cost-eficient de vigilància epidemiològica de malalties no transmissibles mitjançant l'anàlisi massiu de dades mitjançant algoritmes predictius i la seva posterior translació a l'individu de manera ètica i ajustada a la normativa legal.

4. Objectius del projecte

OBJECTIU GENERAL

Avaluar la utilitat del cribratge poblacional a través de l'anàlisi massiu de dades en la detecció de malalties infra-diagnosticades associades a alt risc cardiovascular.

OBJECTIUS ESPECÍFICS

1. Desenvolupar algoritmes de cribratge poblacional de HF mitjançant el rastreig massiu de registres clínics electrònics.
2. Informar a cada un dels professionals sanitaris de la detecció de pacients amb fenotip HF i molt alt risc cardiovascular en el seu cupó.
3. Millorar la qualitat de l'atenció als pacients amb HF.

4. Avaluar l'impacte en resultats de salut, eficiència i avaluació pels professionals de l'estratègia proposada com una nova forma de vigilància epidemiològica proactiva.

5. Descripció de la metodologia del treball realitzat:

+WS 1. 1. Revisió sistemàtica d'experiències prèvies en la detecció de fenotips electrònics de HF.

S'han analitzat 7 estratègies de rastreig a través de diferents algorismes. Es va realitzar una comparació tenint en compte criteris clínics, regulatoris, tecnològics i el seu potencial a la pràctica clínica.

+WTS 2: Constitució d'un grup focal d'experts per definir l'algoritme de cribratge.

El grup focal d'experts va seleccionar l'algoritme basat en nivells de Colesterol-LDL (Determinació més alta) segons punts de tall determinats prèviament per edats en població espanyola (10). Aquest algoritme va presentar una sensibilitat del 91% i un Valor Predictiu Positiu per a la detecció de HF genèticament definida del 71%.

+WS 3: Avaluació de l'impacte en protecció de dades i aprovació pel CEIM de referència.

El projecte ha rebut la qualificació de baix risc en l'Avaluació d'impacte de Protecció de Dades. S'ha utilitzat la Guia de Recomanacions de l'Autoritat Catalana de Protecció de dades i s'ha realitzat pel Delegat de Protecció de Dades de la CSMS amb el suport del Departament de Tecnologia de la Informació i Comunicació del Centre. Ha estat aprovat pel CEIM de referència (CEIM-Consorci Sanitari del Maresme) acceptant l'exempció del consentiment informat (CI) en la fase de rastreig. Es sol·licita el CI en la fase de visita clínica per l'Equip Assistencial. Es realitza una valoració pels serveis jurídics que informen de la seva aprovació al considerar que la LOPDGDD3/2018 autoritza la re-identificació de dades al tractar-se d'una situació d'especial rellevància per a la salut pública i complir els principis de transparència, beneficència i proporcionalitat.

+WS 4 Aprovació per part de la Gerència i Direcció Assistencial de la CSMS.

La Gerència, Direcció Assistencial i Direcció d'Atenció Primària ho han aprovat com a projecte d'atenció assistencial amb l'objectiu de millorar la qualitat assistencial a pacients amb HF al ser una població de molt alt RCV i, per tant, prioritària.

+WS 5: Desenvolupament d'un catàleg de megadades ("Warehouse") de la CSMS amb les dades necessàries per a l'aplicació dels algorismes.

L'equip investigador amb el suport del Departament TIC ha desenvolupat un "Magatzem de dades" amb els registres electrònics (EHR) necessaris per al projecte (Problemes de salut, diagnòstics, resultats de laboratori, registre de mortalitat, SIRE i professionals implicats en el seguiment) assegurant la qualitat de les dades.

+WS6: Cribratge de l'àrea de referència mitjançant fenotips electrònics de HF.

S'ha realitzat el cribratge poblacional de la HF a l'àrea de referència de la Corporació de Salut del Maresme i la Selva (CSMS) que inclou una població de 200.000 habitants, el 22% de la població de Girona

+WS7- Contacte per dels pacients seleccionats pel seu Equip Assistencial responsable o Unitats de Referència (Unitat de Lípids i Risc Vascular de la CSMS).

Contacte dels pacients seleccionats pel seu Equip Assistencial responsable o Unitats de Referència (Unitat de Lípids i Risc Vascular de la CSMS)

+WS8- Prèvia autorització del pacient, visita clínica presencial per part de l'equip assistencial responsable per millorar el diagnòstic o optimitzar el tractament.

+WS9- E-consulta de malaltia de alt risc vascular entre els professionals sanitaris implicats (Atenció Primària, Cardiologia, Pediatria, Endocrinologia, Cirurgia Vascular, Neurologia i Unitats de Lípids) amb l'elaboració d'un informe final consensuat de tractament i seguiment necessari.

Se oferta la possibilitat de realitzar visites virtuals liderades pels metges i les infermeres d'Atenció Primària amb la participació dels professionals de les altres especialitats involucrats en el seguiment de pacients amb HF. L'objectiu és consensuar pautes de seguiment i tractament en fase estable alhora que facilitar la derivació-consulta davant una situació aguda o d'instabilització. Es prioritzen els pacients amb un esdeveniment cardiovascular (esdeveniment coronari, ictus o diagnòstic recent de malaltia vascular perifèrica) en els últims 2 anys, i per tant, amb major risc de repetir un nou esdeveniment, amb diagnòstic de HF i seguits per la Unitat de Lípids. Amb aquests criteris, s'ha rastrejat el conjunt de la base de dades generada i s'ha creat un llistat per Centre d'Atenció Primària de pacients que necessiten, pel seu alt RCV, múltiples visites i seguiment per diferents especialitats i nivells. L'objectiu és situar el pacient en el centre del sistema millorant la comunicació i la informació entre nivells assistencials ("patient journey"), homogeneïtzar la conducta i el seguiment basant-se en les recomanacions científiques actuals, disminuir la variabilitat clínica, fer eficient l'ús dels recursos sanitaris i millorar l'experiència del pacient i dels professionals. Hem objectivat en una primera anàlisi que aquests pacients presenten una mitjana de visites al sistema sanitari de 12-

14 visites a l'any i malgrat això, com s'ha assenyalat anteriorment, hi ha un ampli marge de millora en l'assoliment d'objectius clínics. Aquests pacients amb malaltia arterioscleròtica sistèmica són derivats les consultes de nutricionistes comunitàries dels CAPS. S'està desenvolupant un Sistema d'Ajuda en la Presa de Decisions (CDSS) en el tractament lipídic ("Lipidòleg Virtual-HTE-DLP") que alerta al clínic en temps real i de forma automatitzada, ja que està integrat en el flux de treball a l'Estació de Treball Clínica, facilitant el procés diagnòstic en la HF i seleccionant el tractament personalitzat amb criteris de seguretat, efectivitat i eficiència de costos. En el disseny del projecte i en l'anàlisi dels resultats s'ha tingut en compte la perspectiva de gènere. Un aspecte important de l'ús del lipidòleg virtual és que evita el sesgament de gènere, evitant la infraestimació del RCV en la dona i la infrautilització del tractament, fet constatat pel grup en estudis de Real-World-Data (12).

+WS10. Indicadors d'avaluació proposats

a. Indicadors d'estructura: Nombre d'hores totals de professionals no assistencials per al desenvolupament de la part tecnològica; Nombre d'hores assistencials (Metge/infermeria per pacient); Nombre de visites a consultes externes (Atenció Primària/Hospitalària) per pacient i any; Nombre d'anàlisis sanguínies realitzades per pacient i any; Nombre de visites a urgències en pacients amb HF per any

b. Indicadors de qualitat assistencial: Percentatge de pacients per 100.000 habitants amb nous diagnòstics de HF comparat amb els anys 2020-2021; Percentatge d'estudis genètics sol·licitats per a HF comparat amb els anys 2021-2022 en adults i menors de 18 anys; % Pacients que, després de la seva detecció, necessiten intensificació o canvi en el tractament; Taxa de pacients de risc cardiovascular alt o molt alt que assoleixen objectius lipídics segons les recomanacions de la Guia Europea de Dislipèmies del 2019 comparada amb el 2022 en adults i en menors de 18 anys; Nombre d'esdeveniments cardiovasculars/nombre de pacients diagnosticats amb HF; Percentatge de professionals sanitaris implicats en l'atenció als pacients amb HF (tant infermeres com metges) que mostren un grau molt alt o alt de satisfacció amb el procés assistencial; Percentatge de pacients atesos amb el diagnòstic de HF que mostren un grau molt alt o alt de satisfacció amb el procés assistencial

c. Indicadors d'eficiència del procés: Cost de la implementació del nou procés assistencial; Costos directes i indirectes dels esdeveniments cardiovasculars en pacients amb HF; Costos de reingressos hospitalaris ajustats pel risc

+WS11- Difusió de resultats: Comunitat Científica, Administració Sanitària, Associacions de pacients. Empreses locals i ajuntaments

Els resultats obtinguts després de la posada en marxa del programa s'han publicat a la revista oficial de la Societat Espanyola d'Arteriosclerosi (13) i s'han presentat en diversos congressos

nacionals i internacionals. Actualment, hi ha una tesi doctoral en curs amb l'objectiu d'avaluar l'impacte clínic del projecte. El projecte compta amb l'aval científic de la Societat Espanyola d'Arteriosclerosi, el Comitè Espanyol Interdisciplinari per a la Prevenció Vasculard i la Xarxa d'Unitats de Lípids de Catalunya (X.U.L.A). Diferents institucions sanitàries (per exemple, Hospital Germans Trias i Pujol i Metropolitana Nord-ICS, i l'Hospital San Carlos de Madrid) han mostrat interès per implementar el programa a la seva zona d'influència i han demanat assessorament als responsables del projecte. Hi ha un compromís per part de l'equip investigador de difondre els resultats finals amb l'Associació de Pacients "Associació Gironina de Prevenció i Ajuda a les Malalties del Cor (GICOR)" i "Associació de pacients amb Hipercolesterolèmia Familiar de Catalunya" (ASCAHIFA). S'ha fet difusió a les xarxes socials per incrementar l'impacte social.

Està previst presentar el projecte en rondes de micromecenatge a entitats locals, ajuntaments i empreses privades. També es presentarà a diferents convocatòries públiques de projectes d'innovació en salut (Pla Estratègic de Recerca i Innovació en Salut-PERIS, Fons d'Investigació Sanitària de l'Institut de Salut Carlos III).

6. Resultats obtinguts fins a la data:

Fig. 1. Flow-chart de la població a estudi

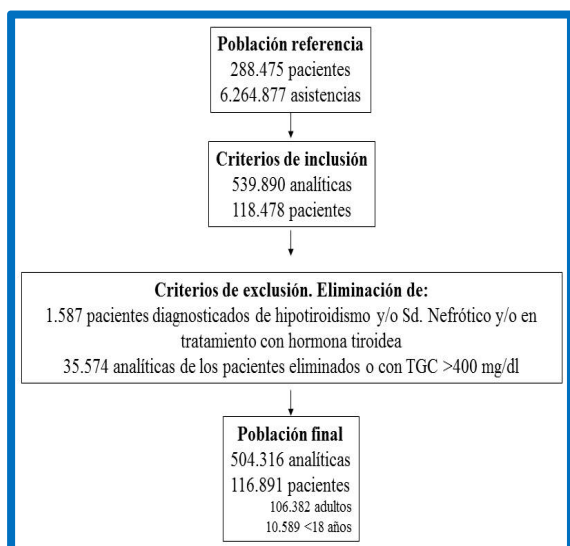


Fig 2. Codi QR amb la presentació del projecte



6.1. Detecció de pacients amb HF:

- Partint de més de 6 milions d'assistències corresponents a 288.475 pacients amb seguiment a 10 anys, es van detectar 840 pacients amb fenotip HF, dels quals 178 eren menors de 18 anys. El 55,8% eren dones i 78 (9,3%) tenien antecedents d'ECV.

6.2. Característiques de la població:

- El 16,4% (n = 138) de la població va morir durant el seguiment de 10 anys, indicant una població de molt alt risc cardiovascular (RCV).

- Només el 39% dels adults detectats estaven sota teràpia hipolipemiant (TH).

- Dels 38 pacients <18 anys amb C-LDL > 190 mg/dL, només set estaven sota TH i només un rebia estatines més ezetimiba.

6.3. Dades de tractament:

- La mitjana de C-LDL a l'anàlisi més propera al 31 de desembre de 2019 (última anàlisi realitzada) va ser de 184,2 (96,8) i 136,5 (33,6) mg/dL per a adults i <18 anys, respectivament.

- El 65% dels pacients en prevenció primària presentaven valors de C-LDL > 130 mg/dL i el 83% en prevenció secundària valors > 70 mg/dL, valors per sobre dels recomanats per guies de pràctica clínica.

- El 45% dels menors de 18 anys presentaven valors > 130 mg/dL, indicant un ampli marge de millora pel que fa al tractament (13).

6.4. Simulació i projeccions:

En una simulació realitzada, s'ha calculat que aquesta estratègia suposaria avançar 40 anys la taxa de diagnòstic de HF respecte a la pràctica clínica actual, tenint un gran impacte en quant a la prevenció de l'ECV futura especialment en població infanto-juvenil. Si aquesta estratègia s'uneix a un estudi genètic en cascada directa i inversa, es podrien assolir taxes de diagnòstic de HF d'aproximadament del 80% al 90%.

El 95% dels pacients visitats en una prova pilot (N:60) després del cribratge poblacional necessiten millores en el procés diagnòstic o en el pla terapèutic (segona oportunitat).

Es espera diagnosticar uns 513 pacients amb HF genèticament definida i si considerem que es podrien evitar 101 ECV per cada 1.000 pacients tractats correctament, la intervenció en la nostra àrea d'influència podria suposar evitar uns 54 esdeveniments cardiovasculars mortals i no mortals en 10 anys. Si el cost mitjà per esdeveniment coronari se situa entorn dels 14.069 EUR (87% a causa de costos directes i el 13% a costos indirectes), la intervenció proposada podria significar un estalvi en costos directes-indirectes derivats de l'ECV a la nostra àrea d'influència d'aproximadament 760.000 EUR. Caldria afegir l'estalvi sanitari secundari a altres malalties cardio-vasculars com la malaltia cerebrovascular o la malaltia arterial perifèrica i l'impacte econòmic en tractar altres dislipèmies d'alt risc també detectades en el cribratge com dislipèmies combinades o poligèniques. Per al desenvolupament tecnològic del projecte, s'han necessitat 160 hores de treball informàtic i altres 160 hores de científic de dades. Des del punt de vista clínic, s'estima que es requereixen 45 minuts per pacient, amb un total de 526 hores de treball clínic estimat. Clínicament és viable la seva trasllat a la clínica ja que cada professional ha de revisar el diagnòstic i el tractament únicament una mitjana de 7-8 pacients.

La prova pilot del "lipidòleg virtual" ha objectivat que el seu ús per experts en el tema suposa multiplicar per 4 el nombre de pacients en objectius, de manera segura, una reducció estimada dels esdeveniments coronaris entre el 5% i el 7%, reduint costos directes en un 19%, amb una reducció estimada de la despesa sanitària derivada de la malaltia coronària entre un 4% i un 6% "amb un estalvi estimat a nivell estatal de 27 milions d'euros" i amb una bona acceptació per part dels professionals sanitaris (14-17). HTE-DLP és el primer CDSS validat a nivell estatal i

europèu, té registre de la propietat intel·lectual i està reconegut com a sistema innovador per la Universitat de Girona.

Constituint un canvi en el procés assistencial que generarà valor, amb un impacte positiu en resultats en salut, qualitat assistencial i en cost-eficiència. La totalitat dels professionals implicats (infermeres-metges), independentment del nivell assistencial o especialitat, han valorat molt positivament el programa.

7. Conclusions:

El cribratge poblacional de fenotips electrònics de pacients de molt alt RCV, com els pacients afectats de HF, i la seva trasllat als equips assistencials directes constitueix un canvi de paradigma assistencial passant d'un model reactiu a un proactiu i un nou mètode de vigilància epidemiològica de malalties no transmissibles. El model proposat permet intensificar els esforços diagnòstics i terapèutics en els pacients de major risc i, per tant, en els quals s'obté un major benefici en aplicar teràpies intensives tant en hàbits saludables com en tractaments. Es tracta d'una "segona oportunitat" per oferir diagnòstics i opcions terapèutiques basades en el coneixement actual. Aquesta estratègia pot tenir un impacte important en resultats de salut, especialment en pacients en prevenció primària de molt alt risc vascular, amb especial rellevància en infants i adolescents, en la qualitat assistencial, alhora de facilitar un ús eficient dels recursos sanitaris i contribuir a la sostenibilitat del sistema. Els resultats obtinguts milloren quan es incorporen Sistemes Electrònics de Suport en la Presa de Decisions. La proposta és un nou model assistencial (interdisciplinari, transversal i inclusiu) que significa un canvi de model assistencial i de rols professionals ben valorat pels professionals i que situa el ciutadà en el centre del model assistencial i millora l'experiència del pacient. Aquest model assistencial és exportable al diagnòstic d'altres malalties infra-diagnosticades, minoritàries (18) o d'alt impacte assistencial i amb capacitat de translació a altres territoris i àrees sanitàries.

Bibliografía

- 1- Townsend N, Kazakiewicz D, Lucy Wright F, et al. Epidemiology of cardiovascular disease in Europe. *Nat RevCardiol*. 2021;9:1–11.
- 2- Akioyamen LE, Genest J, Shan SD, et al. Estimating the prevalence of heterozygous familial hypercholesterolaemia: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2017; 7: e016461.
- 3- Instituto de Estadística de Catalunya. (2020). Mortalidad: Tasas por 100.000 Habitantes, por Tipo de Enfermedad, Sexo y Grupos de Edad. Disponible en <https://www.idescat.cat/indicadors/?id=aec&n=15804>
- 4- Vela E, Clèries M, Vella VA, et al. Análisis poblacional del gasto en servicios sanitarios en Cataluña (España): ¿qué y quién consume más recursos? [Population-based analysis of the healthcare expenditure in Catalonia (Spain): what and who consumes more resources?]. *GacSanit*. 2019 Jan-Feb;33(1):24-31.
- 5- Pérez de Isla L, Alonso R, Mata N, et al. Coronary Heart Disease, Peripheral Arterial Disease, and Stroke in Familia I Hypercholesterolaemia: Insights From the SAFEHEART Registry (Spanish Familia I Hypercholesterolaemia Cohort Study). *Arterioscler ThrombVascBiol*. 2016 Sep;36(9):2004-10

- 6- Zamora A, Masana L, Comas-Cufí M, et al. XULA and ISV-Girona groups. Familial hypercholesterolemia in a European Mediterranean population-Prevalence and clinical data from 2.5 million primary carepatients. *J ClinLipidol*. 2017 Jul-Aug;11(4):1013-1022. doi: 10.1016/j.jacl.2017.05.012. Epub 2017 Jun 3. PMID: 28826564.
- 7- Zamora A, Masana L, Comas-Cufi M, et al. Number of Patients Eligible for PCSK9 Inhibitors Based on Real-world Data From 2.5 Million Patients. *RevEspCardiol (Engl Ed)*. 2018 Dec;71(12):1010-1017.
- 8- Masana L, Zamora A, Plana N, et al. Incidence of Cardiovascular Disease in Patient s with Familia lHypercholesterolemia Phenotype: Analysis of 5 Years Follow-Up of Real-World Data from More than 1.5 MillionPatients. *J ClinMed*. 2019 Jul 23;8(7):1080. doi: 10.3390/jcm8071080. PMID: 31340450; PMCID: PMC6678686.
- 9- Representatives of the Global Familial Hypercholesterolemia Community,ReducingtheClinicalandPublic Health Burden of Familial Hypercholesterolemia: A Global Call to Action. *JAMAC ardiol*. 2020 Jan 2. doi: 10.1001/jamacardio.2019.5173
- 10- Liu Z, Hatim Q, Thakkar S, Roberts R, Shi T. Editorial: Emerging Technologies Powering Rare and Neglected Disease Diagnosis and Theraphy Development. *Front Pharmacol*. 2022 Apr 5;13:877401. doi: 10.3389/fphar.2022.877401. PMID: 35479329; PMCID: PMC9037230.
- 11- Civeira F, Ros E, Jarauta E, Plana N, Zambon D, Puzo J, et al.Comparison of genetic versus clinical diagnosis in familialhyper-cholesterolemia. *Am J Cardiol*. 2008;102:1187-93.
- 12- Zamora, A., Ramos, R., Comas-Cufi, M. *et al*. Women with familial hypercholesterolemia phenotype are under treated and poorly controlled compared to men. *SciRep* **13**, 1492 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41598-023-27963-z>
- 13- Zamora A, Paluzie G, García-Vilches J, et al. Massive data screening is a second opportunity to improvethe management of patients with familial hypercholesterolemia phenotype. *Clin Investig Arterioscler*. 2021 May-Jun;33(3):138-147. English, Spanish. doi: 10.1016/j.arteri.2020.11.001. Epub 2021 Feb 19. PMID: 33618913.
- 14- Zamora A, Fernández de Bobadilla F, Carrion C, et al. VALIDA StudyGroup; Network of LipidUnits of Catalonia (XULA). Pilot study to validate a computer-based clinical decision suppor tsystem for dyslipidemia treatment (HTE-DLP).*Atherosclerosis*. 2013 Dec;231(2):401-4.
- 15- Zamora A, Carrion C, Vázquez-Oliva G, et al. Theoretical impact on coronary disease of using a computerized clinical decision support system in the prescription of lipid-lowering treatment. *RevEspCardiol (Engl Ed)*. 2015 Jan;68(1):75-8.
- 16- Alberto Zamora , Carme Carrion , Marta Aymerich , et al. X In Representation of Valida Group. Evaluation of a Clinical Decision Support System for Dyslipidemia Treatment (HTE-DLPR) by Qo EQuestionnaire *Int J Cardiovasc Pract*.Jan 2017, Volume 2, Issue 1 (10-169)
- 17- Beatriz López, Ferran Torrent-Fontbona, Luis Masana, Alberto Zamora. *Expert Systems*.2022DOI: <https://doi.org/10.1111/exsy.12835>
- 18- Klimova B, Storek M, Valis M, et al. View on RareDiseases: A Mini Review. *CurrMedChem*. 2017;24(29):3153-3158. doi: 10.2174/0929867324666170511111803. PMID: 28494745.