

IMPLANTACIÓN DE UN PROGRAMA DE CRIBADO DE HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR EN CASCADA

Colaboración entre el laboratorio clínico y las unidades de lípidos en la consecución de objetivos terapéuticos lipídicos.

PROYECTO ARIAN PLUS



Arian Plus

PROGRAMA DE DETECCIÓN PRECOZ DE HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR



sea
Sociedad Española
de Arteriosclerosis

SANOFI 

+ INTRODUCCIÓN

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

La SEA tiene entre sus objetivos identificar de forma correcta a aquellos pacientes con hipercolesterolemia que padecen HF. Por ello, la SEA, con la colaboración de Sanofi, una vez finalizados los estudios ARIAN-I y ARIAN-II, promueve el proyecto ARIAN PLUS, cuyo objetivo principal es efectuar un cribado de casos familiares en cascada, a partir de la identificación de los casos índices.

Quiero aprovechar esta oportunidad para agradecerle tu colaboración, bien a profesionales del laboratorio clínico, bien desde la unidad asistencial, en este nuevo proyecto ARIAN PLUS.

Un cordial saludo.

Dr. José María Mostaza Prieto
Presidente de la Sociedad Española de Arteriosclerosis



✚ EQUIPO COORDINADOR DEL PROYECTO ARIAN PLUS ✚



Dra. Teresa Arrobas Velilla

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



Dr. Ángel Brea

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



Dr. Pedro Valdivielso

Coordinador Clínico. Servicio Medicina
Interna, Hospital Universitario Virgen de
la Victoria, Málaga.



✦ PROYECTO ARIAN PLUS ✦



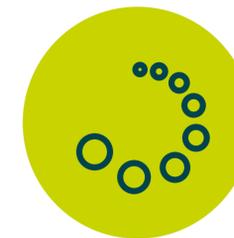
El **objetivo primario** del proyecto ARIAN fue determinar el número de pacientes diagnosticados de **hipercolesterolemia familiar (HF)** tras implantar un nuevo procedimiento de cribado desde los **laboratorios de análisis clínicos (LAC)** de los centros participantes.



Este consistió en un **análisis retrospectivo** de los datos existentes desde el **1 de enero del 2017** hasta el **31 de diciembre del 2018** en el sistema informático de los **LAC**. Se seleccionaron aquellas **muestras de suero** de pacientes ≥ 18 años con colesterol-LDL directo o calculado (cLDL) > 250 mg/dl.



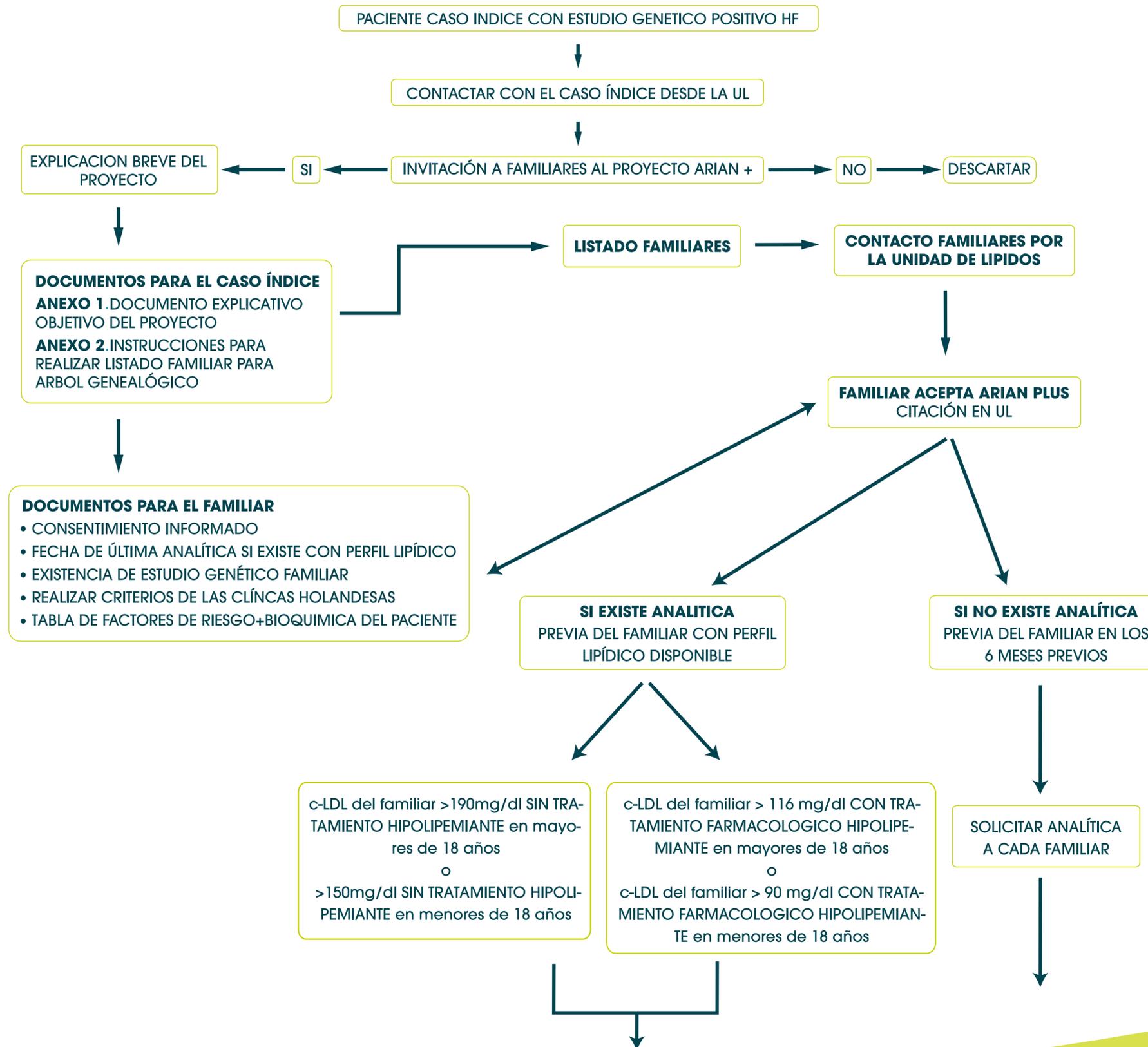
Una vez descartadas las posibles causas secundarias, **se comunicó al médico** de Atención Primaria solicitante de la analítica **la sospecha** de que su paciente pudiera **portar una HF** y se gestionó una **cita prioritaria** en la **Unidad de Lípidos (UL)** de su centro. A todos aquellos pacientes con una puntuación ≥ 6 puntos de los Criterios de las Clínicas Holandesas se les propuso un **estudio genético** para confirmar o descartar la presencia de HF.

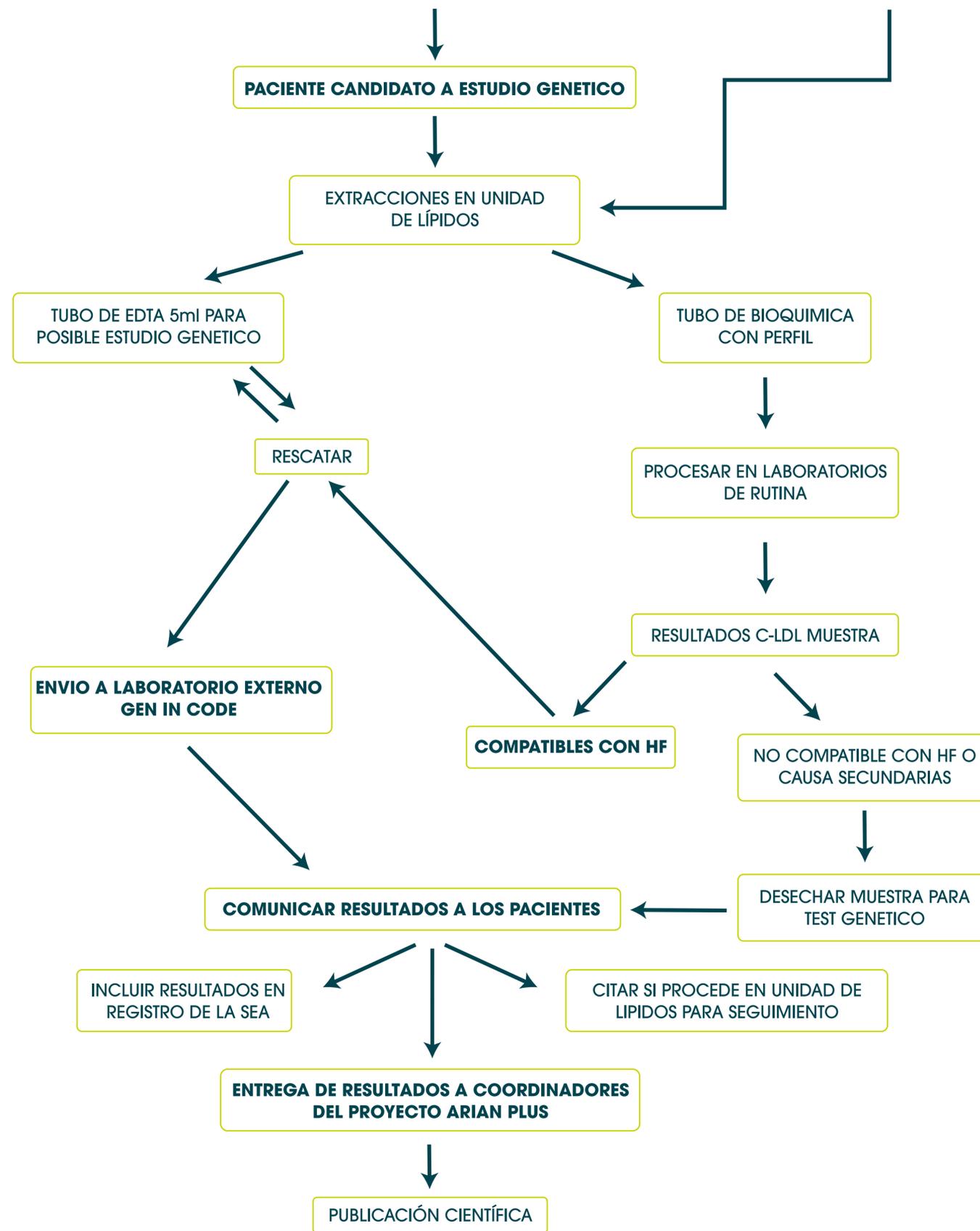


La **nueva fase** derivada del proyecto inicial, denominada **ARIAN PLUS**, se enfoca hacia **el diagnóstico de nuevos pacientes de HF** mediante un cribado en cascada entre los familiares de los casos índices de HF identificados por los centros participantes en las fases **ARIAN y ARIAN II**. Para ello se seguirá un **algoritmo metódico** que detallamos a continuación:



ESQUEMA DEL FLUJO DE TRABAJO





✦ 1. FASE CAPTACIÓN DE CASOS INDICE ✦



El médico especialista de la UL del centro participante en la fase **ARIAN PLUS** citará a los **casos índice diagnosticados genéticamente** (variante patogénica) en los proyectos ARIAN I y II.

Individualmente, le expondrá a cada uno de ellos **la alta probabilidad (50%)** que entre **sus familiares de primer grado** se encuentren **otras personas afectas de HF** y lo **importante** que es descubrir los **casos no diagnosticados**.

Para ello dispondrá de un **documento explicativo ANEXO 1** (ARIAN PLUS DOCUMENTO EXPLICATIVO PARA EL CASO INDICE DEL PROYECTO) que podrá personalizar. Si el caso índice **acepta colaborar**, deberá cumplimentar un **documento de ayuda** para la configuración de su **árbol genealógico** con aquellos familiares que acepten participar **ANEXO 2** (ÁRBOL GENEALÓGICO A PROPORCIONAR POR EL CASO ÍNDICE).



+ 2. FASE CAPTACIÓN FAMILIARES +

Los familiares que acepten, serán citados para:



Comprobar que no tengan realizado un estudio genético familiar. lo que les invalidaría su participación en este proyecto, aunque no obstante, se anotaría el resultado del informe de las variaciones identificadas HF registradas.



Firmar un consentimiento Informado (CI).



Recopilar la presencia de procesos arterioscleróticos o de factores de riesgo asociados.



Valorar su historial clínico, descartando a aquellos con causas secundarias de dislipemia (Alteración de TSH, hepatopatías, síndrome nefrótico, gestantes, etc.), que serían motivo de exclusión.



Comprobar los tratamientos farmacológicos concomitantes.



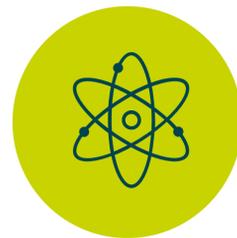
Realizarles el test de los Criterios de las Guías Holandesas.



✦ 2. FASE CAPTACIÓN FAMILIARES ✦



A todos se les solicitará una **analítica** con las **pruebas bioquímicas** que acostumbre a pedir la UL, las cuales deben contener aquellas imprescindibles para poder cumplimentar debidamente el cuaderno de recogida de datos (CRD): Los perfiles lipídico (CT, cLDL, cHDL, TG, apoA1, apoB, Lp(a)), glucídico (glucosa, HbA1c), hepático (GOT, GPT, GGT, F. Alc), renal (creatinina) y la TSH. (ver documento **ANEXO 4** CRD ARIAN PLUS. Además, para aprovechar la extracción de sangre, se solicitará simultáneamente un **análisis genético** de HF en tubo de EDTA, que solo se procesará si el familiar se considera **apto para estudio genético (AEG)**, definido más adelante. La toma de muestras bioquímicas o genéticas podrá hacerse en la UL, el LAC o el centro de salud de referencia, según sea la práctica habitual de cada centro.



El **binomio LAC/UL** deberá averiguar si el familiar participante tiene **datos previos** de análisis del perfil lipídico en el **sistema informático del laboratorio** y **contrastarlos** con la medicación que tomaba el paciente en esas fechas. De encontrar algún dato, si alguna de las cifras previas de cLDL es superior a 190 mg/dl sin tratamiento farmacológico hipolipemiante o >116 mg/dL bajo cualquier tratamiento. Para los < 18 años se exigirá un cLDL > 150 mg/dL sin tratamiento ó > 90 mg/dL bajo tratamiento hipolipemiante. En estos casos , se les considerará directamente AEG, procediendo a la tramitación del tubo de EDTA almacenado.



A los **familiares con datos previos** de análisis con perfil lipídico que no superen los umbrales de cLDL antes citados y aquellos que carecieran de determinaciones previas, se les considerará **AEG** mediante la concentración plasmática de cLDL en la analítica solicitada, siguiendo los mismos criterios: cLDL >190 mg/dl sin tratamiento farmacológico hipolipemiante o >116 mg/dl bajo dicho tratamiento.



El **estudio genético** se realizará en el propio centro o bien mediante **la subvención por el proyecto 20 test**, el resto de posibles candidatos podrán realizarse según práctica clínica asistencial de cada centro.



✦ 2. FASE CAPTACIÓN FAMILIARES ✦



Tras la primera visita, el clínico **valorará los pasos** a seguir en cuanto a **diagnóstico y/o intensificación del tratamiento** según la práctica habitual de su UL. Es imprescindible que se le comunique al interesado los resultados bioquímicos obtenidos y la pertinencia de llevar acabo las pruebas genéticas si así se considerase, de cuyo resultado se informará tras la obtención del mismo.

Una vez recopilados todos los **datos y pruebas** que figuren en los CRD (**ANEXO 4**) de todos los familiares obtenidos del cribado, los responsables locales del proyecto remitirán por **correo electrónico** a los coordinadores del ARIAN PLUS el documento **ANEXO 3 ARIAN PLUS DOCUMENTO DATOS CRIBADO FAMILIAR**. La idoneidad de la cumplimentación de dicho documento es requisito imprescindible para recibir el patrocinio por la colaboración con el PROYECTO ARIAN PLUS.

Los **coordinadores** del **ARIAN PLUS** se comprometen a **realizar una publicación científica y diversas divulgaciones en conferencias**, debates o congresos de la SEA y de otras sociedades científicas, donde el **responsable** de cada centro colaborador **figurará como coautor** corporativo.

A fin de **colaborar en la ampliación de la base de datos** del Registro de Dislipemias de la SEA, **exhortamos** encarecidamente a **todos los grupos que introduzcan** en el mismo los datos obtenidos de los pacientes HF diagnosticados mediante este proyecto de cribado familiar.



✦ ANEXO 1. DOCUMENTO EXPLICATIVO PARA EL CASO ÍNDICE DEL PROYECTO ARIAN PLUS

A la atención de

Estimado paciente:

En primer lugar, le damos las gracias por seguir colaborando con el **PROYECTO ARIAN**, un programa destinado a la identificación en población general de pacientes afectados de Hipercolesterolemia Familiar (HF);
Mediante el presente documento, queremos solicitar de nuevo su colaboración en la nueva fase del **PROYECTO ARIAN** que denominamos **ARIAN PLUS**.

El objetivo del proyecto es identificar a sus familiares más próximos que, como usted, pudieran también padecer una HF mediante la identificación en sangre de la mutación genética causante.

A sus familiares se les informaría del objetivo del estudio y tras firmar un documento de “consentimiento informado”, se procedería a la extracción de una muestra de sangre y a su análisis bioquímico y genético pertinente.

Usted como caso índice (primera persona del grupo familiar identificada como HF) deberá cumplimentar un árbol genealógico con los datos de sus familiares de primer grado (**VER HOJA ANEXO 2 ARBOL GENEALÓGICO**) y remitírselos a su médico peticionario.

Cualquier pregunta que tenga sobre la colaboración que se le solicita, no dude en planteársela a su médico, que se la resolverá satisfactoriamente.

Le reiteramos nuestro agradecimiento por su colaboración.

EL EQUIPO COORDINADOR DEL PROYECTO ARIAN



+ ANEXO 2. ÁRBOL GENEALÓGICO

DATOS A PROPORCIONAR POR EL CASO ÍNDICE. PROYECTO ARIAN PLUS

Estimado paciente:

Para poder llevar a cabo de forma satisfactoria el **PROYECTO ARIAN PLUS** necesitamos que nos aporte información sobre sus **familiares** de primer grado.

Los datos que usted debe cumplimentar serán recogidos por su médico y gozarán de la protección y del secreto profesional común para todo el **PROYECTO ARIAN PLUS**. Con dichos datos, su médico se pondrá en contacto con sus familiares y les invitará a participar en el **PROYECTO ARIAN PLUS**.

Necesitamos que de cada uno de ellos que acepte participar nos proporcione: **NOMBRE Y APELLIDOS; POBLACIÓN DE RESIDENCIA y NÚMERO TELÉFONO DE CONTACTO**. Esos datos los escribirá en las hojas número 2, 3 y 4, rellenando las casillas correspondientes.

Nos facilitaría mucho el rendimiento del programa si usted informara previamente a sus familiares de los objetivos del **PROYECTO ARIAN PLUS** y les anticipa que un miembro de la Unidad de Lípidos contactará con ellos.

Como ya le comentamos con anterioridad, se les ofrecerá a sus familiares una información similar a la que usted recibió en su día sobre el **PROYECTO ARIAN** y se confirmará su aceptación mediante la firma de un documento de **CONSENTIMIENTO INFORMADO**. Posteriormente, se les requerirá una muestra de sangre para los estudios bioquímicos y genéticos oportunos.

Le reiteramos nuestro agradecimiento por su colaboración.

EL EQUIPO COORDINADOR DEL PROYECTO ARIAN PLUS



FAMILIAR	NOMBRE 1° APELLIDO 2° APELLIDO	LOCALIDAD	TELÉFONO
PADRE			
MADRE			
1° HIJO			
2° HIJO			
3° HIJO			
4° HIJO			
5° HIJO			
1° HERMANO			
2° HERMANO			
3° HERMANO			
4° HERMANO			
5° HERMANO			
1° HERMANO			
2° HERMANO			
3° HERMANO			
4° HERMANO			
5° HERMANO			



✦ ANEXO 3. ARIAN PLUS DOCUMENTO DATOS CRIBADO FAMILIAR

ARIAN PLUS DOCUMENTO DATOS CRIBADO FAMILIAR	
CENTRO PARTICIPANTE	
NÚMERO DE CASOS INDICES SELECCIONADOS	
NÚMERO DE CASOS INDICES CONTACTADOS	
NÚMERO DE CASOS INDICES QUE ACEPTAN	
NÚMERO DE FAMILIARES APORTADOS POR LOS CASOS INDICES	
NÚMERO DE FAMILIARES QUE ACEPTAN Y ACUDEN A LA UL	
NÚMERO DE FAMILIARES CON SCORE HOLANDES ≥ 6	
NÚMERO DE FAMILIARES CON CAUSAS SECUNDARIAS	
NÚMERO DE FAMILIARES CON HF CONOCIDA SIN DIAGNÓSTICO GENÉTICO	
NÚMERO DE FAMILIARES CON HF CONOCIDA CON DIAGNÓSTICO GENÉTICO	
NÚMERO DE FAMILIARES CON PERFIL LIPIDICO PREVIO	
NÚMERO DE FAMILIARES CON PERFIL LIPIDICO PREVIO AEG SIN TRATAMIENTO	



NÚMERO DE FAMILIARES CON PERFIL LIPIDICO PREVIO AEG CON TRATAMIENTO	
NÚMERO DE FAMILIARES SIN PERFIL LIPIDICO PREVIO AEG SIN TRATAMIENTO	
NÚMERO DE FAMILIARES SIN PERFIL LIPIDICO PREVIO AEG CON TRATAMIENTO	
NÚMERO DE FAMILIARES TOTALES AEG	
NÚMERO DE PACIENTES A LOS QUE SE HA SOLICITADO TEST GENÉTICO	
NÚMERO DE PACIENTES CON MUTACIÓN PATOGENICA IDENTIFICADA	
NÚMERO DE PERSONAS EL CRIBADO FAMILIAR EN CASCADA QUE LOGRAN OBJETIVOS EAS/ESC DE C-LDL.	

FAMILIARES	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
EDAD																				
SEXO																				
PUNTUACIÓN DE LOS CRITERIOS DE CLÍNICAS HOLANDESAS																				



FAMILIARES	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
SIN TRATAMIENTO (0)																				
CON TRATAMIENTO (1)																				
TG (mg/dl)																				
c-LDL (mg/dl)																				
cHDL (mg/dl)																				
CT (mg/dl)																				
apoA1 (mg/dl)																				
apoB (mg/dl)																				
Lp (a) (mg/dl)																				
Glucosa (mg/dl)																				
HbA1c%																				
Creatinina (mg/dl)																				



FAMILIARES	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	
GOT (U/L)																					
GPT (U/L)																					
GGT (U/L)																					
F. ALCALINA (U/L)																					

ANTECEDENTES PERSONALES DE LOS FAMILIARES (0/1)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	
IAM																					
ANGOR																					
REVASCULARIZACIÓN QUIRÚRGICA O PERCUTÁNEA																					



ACV/AIT																				
ARTERIOPATÍA PERIFÉRICA																				
OTRO																				

HTA																				
DM2																				
OBESIDAD																				
TABAQUISMO																				
OTRO																				



✦ ANEXO 4. CRD ARIAN PLUS

CRD ARIAN PLUS

Nº FAMILIAR	
EDAD	
SEXO	
PUNTUACIÓN DE LOS CRITERIOS DE CLÍNICAS HOLANDESAS	

BIOQUÍMICA

SIN TRATAMIENTO (0)	
CON TRATAMIENTO (1)	
TG (mg/dl)	
cLDL (mg/dl)	
cHDL (mg/dl)	
CT (mg/dl)	
apoA1 (mg/dl)	
apoB (mg/dl)	
Lp(a) (mg/dl)	
Glucosa (mg/dl)	
HbA1c%	
Creatinina (mg/dl)	



GOT (U/L)	
GPT (U/L)	
GGT (U/L)	
F. ALCALINA (U/L)	

ANTECEDENTES PERSONALES DE LOS FAMILIARES (0/1)

IAM	
ANGOR	
REVASCULARIZACIÓN QUIRÚRGICA O PERCUTÁNEA	
ACV/AIT	
ARTERIOPATÍA PERIFÉRICA	
OTRO	
HTA	
DM2	
OBESIDAD	
TABAQUISMO	
OTRO	





Arian

PROGRAMA DE DETECCIÓN PRECOZ DE HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR



sea
Sociedad Española
de Arteriosclerosis

SANOFI 