



Programa de Detección Precoz de la Hipercolesterolemia Familiar:

CASCADA FAMILIAR

1. JUSTIFICACIÓN DE UN PROCEDIMIENTO DE CASCADA FAMILIAR.

La Hipercolesterolemia Familiar (HF) es una enfermedad hereditaria, autosómica dominante, que cursa con un aumento en las concentraciones plasmáticas de colesterol, principalmente del colesterol transportado por las lipoproteínas de baja densidad (c-LDL). Es un trastorno que se estima con una prevalencia de, al menos, 1 de cada 300-500 personas en la población general (1).

La importancia de su diagnóstico precoz radica en el elevado riesgo de presentar un Infarto de Miocardio (IM) u otra enfermedad aterosclerótica vascular en edades tempranas de la vida. La enfermedad cardiovascular se manifiesta en más del 50% de los pacientes con HF antes de los 55 años de edad.

La HF está relacionada con frecuencia por mutaciones en el gen receptor de la LDL (rLDL) y menos por mutaciones en genes APOB y PCSK9, de tal forma que en la actualidad es posible realizar la confirmación de un diagnóstico clínico con un test genético.

La Consejería de Sanidad de la Junta de Castilla y León desde hace 8 años desarrolla un programa que permite la confirmación genética de la HF y que tiene como valor añadido que a su vez puede extenderse a aquellos familiares que lo deseen e identificar individuos sin sintomatología que son portadores de una mutación genética.

Diversos documentos de consenso en España e internacionales incluyen en sus planteamientos la realización de cascadas familiares (2). En el anexo I se recoge una tabla resumen de las recomendaciones realizadas por los principales documentos de consenso y guías clínicas sobre HF.

Debido a que la prevalencia de la enfermedad entre los miembros de una familia es alta (el 50% de los familiares de primer grado heterocigóticos están afectados) la realización de una cascada familiar es un método coste efectivo en la identificación de personas con HF (3). En España Oliva y cols. (2009) realizaron un estudio de coste efectividad (4); otros estudios recientes confirman esta hipótesis, incluyendo los costes derivados de diferentes planteamientos diagnósticos confirmatorios de la hipercolesterolemia y de los tratamientos instaurados precozmente (5). El enfoque será más coste efectivo cuando los avances tecnológicos vayan permitiendo una reducción del precio de las pruebas genéticas y un incremento de su sensibilidad, así como la reducción del coste de los tratamientos farmacológicos.



2. CONSIDERACIONES TÉCNICAS PARA LA REALIZACIÓN DE LA CASCADA FAMILIAR.

En el contexto del programa de detección precoz en Castilla y León, el análisis de los datos evaluados desde su inicio hasta 2015 pone de manifiesto que un aspecto de mejora muy importante es la potenciación de la cascada familiar. El ratio actual es más favorable a los casos índices que a los casos de familiares, lo cual supone una pérdida de eficacia y de eficiencia del programa.

Morris y cols. (2012) (6) en una evaluación sobre el rendimiento de diferentes estrategias de cascada familiar en HF, realiza una revisión de los resultados publicados sobre el rendimiento de diferentes programas, indicando el número de casos familiares obtenidos por caso índice. Esa ratio, en los casos con un diagnóstico genético positivo, va desde 1,3 a 8,6 dependiendo de la amplitud de la cascada familiar (solo a familiares de primer grado, o en el extremo opuesto, a familiares de 2º y 3º grado).

La estrategia que actualmente se sigue en el Programa de la Consejería de Sanidad restringe la cascada familiar a los familiares de primer grado. Con este planteamiento, Morris y cols. indican que se esperaría detectar 2,5 familiares por cada caso índice. Este modelo está basado en el modelo medio de la familia europea.

Las posibles estrategias a seguir en la realización de una cascada familiar han sido descritas por Newson y Humphries (7) en una publicación que aborda los posibles problemas que se plantean en la realización de la misma. Analizadas nueve investigaciones sobre el tema, en diferentes países, les permite aportar una serie de recomendaciones:

1. La cascada debe ser realizada por un profesional sanitario debidamente entrenado.
2. Existen dos posibilidades prácticas de realizarla:
 - a. Mediante un contacto directo desde el profesional sanitario con los familiares, o
 - b. mediante una comunicación intrafamiliar realizada por el caso índice.

El autor recomienda entre las dos opciones que la cascada sea realizada por el profesional, que permite alcanzar mejor respuesta y mejorar el manejo del impacto sobre el familiar. En todo caso el planteamiento debe ser flexible y a elección del caso.

3. Debe iniciarse el proceso contactando con el caso índice y empoderándolo.
4. Los casos índices deberán previamente contactar con sus familiares antes del contacto realizado por el personal sanitario.
5. El contacto directo del profesional con los familiares deberá evitar reacciones de alarma y preocupación. Habrá que enfatizar el carácter voluntario del test.



6. No realizar ninguna anotación de datos de familiares hasta que ellos hayan respondido favorablemente.

Arar y cols. (8) describen un abordaje sistemático de la cascada familiar, destacando entre las reflexiones que realiza las siguientes:

1. Las relaciones familiares son esenciales en la potencial participación de los miembros de una familia. Es importante que ningún familiar sienta invadida su privacidad.
2. En ocasiones la decisión de incorporarse a un estudio de cascada familiar está en relación con la falta de preocupación sobre el riesgo relacionado con su participación. Es necesaria una adecuada comunicación.
3. El conocimiento que tiene el potencial participante sobre el problema de salud mejorará la participación en el estudio.
4. Es muy importante que la interacción entre el médico y el caso índice logre establecer un adecuado nivel de confianza.

3. ASPECTOS JURÍDICOS DE LA CASCADA FAMILIAR.

El desarrollo de la cascada familiar no está exento de controversia, tanto ética como jurídica, en especial la confidencialidad de los datos y la autonomía del paciente. Desde un punto de vista ético hay diversas publicaciones que abogan que es aceptable contactar con los familiares de un caso de HF por personal sanitario así como por miembros de la propia familia (9). Pero, las posibilidades reales están delimitadas por el marco jurídico vigente en cada estado.

Los aspectos jurídicos que se deben tener en cuenta en la realización de la cascada familiar dentro del Programa de Hipercolesterolemia Familiar están recogidos en la siguiente legislación:

- Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.
- Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica.
- Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.
- Decreto 11/2003, de 23 de enero, por el que se regulan los ficheros de datos de carácter personal susceptibles de tratamiento automatizado, de la Administración de la Comunidad de Castilla y León.



- ORDEN SAN/2198/2008, de 17 de diciembre, por la que se procede a la creación del fichero automatizado con datos de carácter personal denominado «Registro de Hipercolesterolemia Familiar».

En primer lugar deben tenerse en consideración la garantía de información asistencial que plantea la Ley 41/2002, de 14 de noviembre.

Los pacientes tienen derecho a conocer, con motivo de cualquier actuación en el ámbito de su salud, toda la información disponible sobre la misma. De igual modo que toda persona tiene derecho a que se respete su voluntad de no ser informada. Este derecho-deber de información tiene como sujetos al paciente y al médico responsable de éste.

La Ley reconoce que el titular del derecho a la información es el paciente. Abre la posibilidad a que sean informadas las personas vinculadas a él, por razones familiares o de hecho, pero en la medida que el paciente lo permita de manera expresa o tácita, es decir, que puede el paciente negarse a una divulgación de la información sanitaria que le atañe en el ámbito familiar.

Complementariamente, toda actuación en el ámbito de la salud de un paciente necesita el consentimiento libre y voluntario del afectado, una vez que, recibida la información, haya valorado las opciones propias del caso. El consentimiento será verbal por regla general (excepto en los casos específicos contemplados en la Ley).

El diagnóstico de la HF se confirma mediante una prueba genética que está regulada por la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica.

De modo específico en la realización de un cribado genético la Ley establece que:

- Se ofrecerá a todos los miembros de la población a la que va dirigido, para lo cual será preciso el consentimiento por escrito previo de cada sujeto afectado.
- El sujeto fuente (caso índice) será informado de los datos genéticos de carácter personal que se obtengan del análisis genético según los términos en que manifestó su voluntad.
- Sólo con el consentimiento expreso y escrito de la persona de quien proceden se podrán revelar a terceros datos genéticos de carácter personal.
- En el caso de análisis genéticos a varios miembros de una familia los resultados se archivarán y comunicarán a cada uno de ellos de forma individualizada.

Adicionalmente a todo ello, los datos de carácter personal de los participantes en el Programa de cribado están sujetos a lo establecido en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. Los datos referentes a la salud son datos especialmente protegidos, y sólo podrán ser recabados, tratados y cedidos cuando, por razones de interés general, así lo disponga una ley o el afectado consienta expresamente.



Con el objetivo de garantizar la protección de los datos de carácter personal y de las pruebas realizadas en el marco del Programa de detección precoz de la Hipercolesterolemia Familiar en Castilla y León, mediante la Orden SAN/2198/2008, de 17 de diciembre, se creó el fichero automatizado con datos de carácter personal denominado "Registro de Hipercolesterolemia Familiar", siendo su responsable el Director General de Salud Pública.

El ejercicio de los derechos de acceso, oposición, rectificación y cancelación de los datos de carácter personal recogidos en el fichero mencionado se deberá ajustar a lo establecido en el Decreto 11/2003, de 23 de enero, por el que se regulan los ficheros de datos de carácter personal susceptibles de tratamiento automatizado, de la Administración de la Comunidad de Castilla y León.

4. BIBLIOGRAFÍA.

- (1) Mata P, Alonso R, Ruiz A, Gonzalez-Juanatey JR, Badimón L, Díaz-Díaz JL, Muñoz MT, Muñoz O, Galve E, Irigoyen L, Fuentes-Jimenez F, Dalmau J, Perez-Jimenez F y otros colaboradores. Diagnóstico y tratamiento de la hipercolesterolemia familiar en España: documento de consenso. *Atención Primaria* 2015; 47(1): 56-65. <http://dx.doi.org/10.1016/j.aprim.2013.12.015>.
- (2) Masana LI, Civeira F, Pedro-Botet J, de Castro I, Pocovi M, Plana N, Mateo-Gallego R, Jarauta E, Pedragosa A. Consenso de expertos sobre la detección y el manejo clínico de la hipercolesterolemia familiar. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis* 2013; 25(4):182-193. [doi: 10.1016/j.arteri.2013.07.005](https://doi.org/10.1016/j.arteri.2013.07.005).
- (3) Ned RM, Sijbrands E. Cascade Screening for Familial Hypercholesterolemia (FH). *PLOS Currents Evidence on Genomic Tests* 2011. May 23; 3 RRN1238. [doi:10.1371/currents.RRN1238](https://doi.org/10.1371/currents.RRN1238)
- (4) Oliva J, López-Bastida J, Moreno SG, Mata P y Alonso R. Análisis coste-efectividad de un programa de cribado genético en familiares directos de pacientes con hipercolesterolemia familiar en España. *Revista Española de Cardiología* 2009; 62(1): 57-65. [doi: 10.1016/S0300-8932\(09\)70021-1](https://doi.org/10.1016/S0300-8932(09)70021-1).
- (5) Nherera L, Marks D, Minhas R, Thorogood M, Humphries SE. Probabilistic cost-effectiveness analysis of cascade screening for familial hypercholesterolaemia using alternative diagnostic and identification strategies. *Heart* 2011; 97(14):1175-1181. [doi:10.1136/hrt.2010.213975](https://doi.org/10.1136/hrt.2010.213975).
- (6) Morris JK, Wald DS, Wald NJ. The Evaluation of Cascade Testing for Familial Hypercholesterolemia. *American Journal of Medicine and Genetics* 2012; 158A(1): 78-84. [doi: 10.1002/ajmg.a.34368](https://doi.org/10.1002/ajmg.a.34368).
- (7) Newson AJ, Humphries SE. Cascade testing in familial hypercholesterolaemia: how should family members be contacted?. *European Journal of Human Genetics* 2005 Apr; 13(4): 401-8.



**Junta de
Castilla y León**

Consejería de Sanidad
Dirección General de Salud Pública

- (8) Arar NH, Plaetke R, Arar MY, Kasinath BS, Abboud HE. Incorporating the Contextual Assessment Approach to regimens used in genetic family studies. *Genetics in Medicine* 2002 Nov-Dec; 4(6): 451-63.
- (9) Hadfield SG, Humphries SE. Implementation of cascade testing for the detection of familial hypercholesterolaemia. *Current Opinion in Lipidology*. 2005 Aug; 16(4): 428-33.

Valladolid, 16 de mayo de 2016