

**Consejería de Salud**  
**Agencia de Evaluación de**  
**Tecnologías Sanitarias de**  
**Andalucía**  
**Informe Corto**

**Diagnostico genético de la**  
**hipercolesterolemia familiar**  
**mediante LIPOCHIP®**

**Sevilla, agosto 2004**

**Informe 10 / 2004**



Avda de la Innovación s/n (Edificio Arena 1)  
41020 Sevilla  
ESPAÑA - SPAIN  
Teléfono +34 955006215, Fax +34 955006677  
Email: [aetsa.csalud@juntadeandalucia.es](mailto:aetsa.csalud@juntadeandalucia.es)

**Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía**  
Directora: Purificación Gálvez Daza

[www.juntadeandalucia.es/salud/orgdep/AETSA](http://www.juntadeandalucia.es/salud/orgdep/AETSA)

**Autores:** Román Villegas y Eduardo Briones

**Documentación:** Antonio Romero, M<sup>a</sup> Jesús Pérez

**Este informe ha sido sometido a revisión externa por:**

*José Antonio Castilla Alcalá (Unidad de reproducción humana.  
Hospital Virgen de las Nieves. Granada)*

*José López Miranda (Unidad de lípidos. Hospital Reina Sofía.  
Córdoba)*

*José Lapetra Peralta (Centro de Salud San Pablo. Sevilla)*

## ÍNDICE

RESUMEN EJECUTIVO	4
INTRODUCCIÓN	6
OBJETIVOS	9
METODOLOGÍA	10
DESCRIPCIÓN DE LA TECNOLOGÍA	11
RESULTADOS	16
Estudios sobre la efectividad de Lipochip	16
Informes de evaluación de tecnologías	16
Guías	17
Estudios de seguimiento	18
Impacto sobre los costes	19
DISCUSIÓN	21
CONCLUSIONES	23
RECOMENDACIONES	25
Anexo 1. Estrategias de búsqueda	26
Anexo 2. Criterios para desarrollar una prueba genética basada en análisis de ADN	29
Glosario	31
REFERENCIAS	33

## RESUMEN EJECUTIVO

**Título:** Diagnostico genético de la hipercolesterolemia familiar. LIPOCHIP®

**Autores:** Román Villegas y Eduardo Briones

**Solicitado por:** Dirección General de Asistencia Sanitaria del Servicio Andaluz de Salud

**Fecha de inicio:** 1 de abril de 2004

**Fecha de finalización:** 6 de Julio de 2004

### Resumen:

**Objetivo:** De manera general, el objetivo será valorar si el Sistema Sanitario Público de Andalucía (SSPA) debe de incorporar el diagnóstico genético de la hipercolesterolemia familiar mediante LIPOCHIP® a la cartera de servicios y, en concreto, determinar la efectividad del LIPOCHIP® (validez analítica y validez clínica) y su utilidad clínica.

**Método:** Se buscaron informes de evaluación, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, estudios de cohortes y series de casos que describieran los resultados de sistemas ya implantados. Se utilizaron las bases de datos MEDLINE, EMBASE, INAHTA, Cochrane Library, así como los sitios WEB de las diferentes agencias de evaluación y de la OMS. Los estudios encontrados se evaluaron siguiendo las recomendaciones para estudios de pruebas diagnósticas de la iniciativa STARD, así como recomendaciones de diferentes instituciones para evaluar pruebas genéticas.

**Resultados:** No se encontraron artículos que cumplieran los criterios de inclusión, es decir que evaluaran la efectividad (validez analítica y clínica) de LIPOCHIP® en el diagnóstico de hipercolesterolemia familiar (HF). La casa comercial proporcionó un borrador de artículo con datos no publicados todavía, en el que se evaluaba la sensibilidad y la especificidad de la matriz en el diagnóstico de la HF. No se encontraron informes de evaluación que abordaran el diagnóstico genético con matrices multigénicas. Se han incluido informes que abordaban el manejo del cribado y/o diagnóstico de la HF. No se encontraron guías que incluyeran el diagnóstico genético mediante matrices multigénicas; la mayoría de las guías encontradas hacían recomendaciones favorables respecto al diagnóstico genético, y eran más o menos restrictivas en función del coste estimado. Sin embargo la metodología de desarrollo de estas guías no fue muy explícita, y no solían incluir revisiones de la literatura, ni valoraciones críticas de las evidencias que soportan las recomendaciones.

**Conclusiones:** La HF reúne las condiciones para que podamos considerar su diagnóstico genético: es una enfermedad dominante con una penetrancia casi del 100%, se conoce la localización y gran cantidad de mutaciones que la causan, su presencia aumenta el riesgo de cardiopatía isquémica (4 ó 5 veces), tiene una incidencia alta (1/500) y tiene un tratamiento eficaz. En la actualidad, el diagnóstico se realiza con diferentes

criterios diagnósticos, siendo los más usados los criterios MEDPED. La mayoría de las agrupaciones de criterios consideran tanto datos clínicos como cifras de colesterol total o LDL, y la historia familiar. Sin embargo, ninguna de estos criterios diagnósticos tiene una gran difusión, entre otras razones porque tienen una gran variabilidad en sus rendimientos diagnósticos.

Existen indicios de que las matrices multigénicas (entre ellas LIPOCHIP<sup>®</sup>) son una buena alternativa al diagnóstico por secuenciación (más rápida y más barata), siempre que se conozcan la mayoría de las mutaciones responsables de la enfermedad, aunque la evidencia existente sobre la eficacia/efectividad de LIPOCHIP<sup>®</sup> en el diagnóstico de la HF es débil. Sería necesario confirmar estos los datos con un estudio diseñado *ad hoc*, en el que se comprobara el rendimiento diagnóstico de LIPOCHIP<sup>®</sup> en condiciones reales, en una población con criterios de inclusión y exclusión claros, de cara a la posterior generalización de los resultados.

De la revisión realizada sobre programas de cribado se concluye que la implantación de un programa de cribado de HF, ya sea con criterios clínicos o con criterios genéticos debe contemplar un sistema de revisión periódica de sus resultados (tanto en términos de adherencia como de resultados finales), así como un sistema que asegure el respeto a las preferencias de los usuarios y el mantenimiento de la cantidad y calidad de la información aportada. Es fundamental contar siempre con el consentimiento del paciente tanto para la realización de las pruebas como para contactar con sus familiares. También es imprescindible garantizar el respeto a la confidencialidad de los datos genéticos de los pacientes. La organización del consejo genético debe asegurar estas premisas.

#### Recomendaciones:

1. Debería comenzarse un estudio de investigación en el ámbito del Sistema Sanitario Público de Andalucía, con diseño adecuado, en el que los criterios de inclusión estuvieran muy claros.
2. El uso de esta prueba genética debería integrarse en una política global de cribado de HF en la que se asegurara una captación suficiente para hacerla efectiva, y un seguimiento adecuado para evaluar y asegurar los resultados en salud, tanto individuales como poblacionales.
3. La información generada por la realización de la prueba debe estar integrada en los Sistemas de Información del SSPA, que asegurarán los requisitos legales de confidencialidad, y evitarán duplicaciones ineficientes.

## INTRODUCCIÓN

La hipercolesterolemia familiar (HF) es una enfermedad autosómica codominante que se caracteriza por un aumento del colesterol en sangre, producida por defectos en el receptor celular de superficie de membrana que reconoce e internaliza las proteínas de baja densidad (LDL) del plasma(1). Tiene una penetrancia de casi el 100%, lo que significa que la mitad de los hijos de un padre afectado presentaran niveles elevados de colesterol en sangre desde el nacimiento, con igual afectación de mujeres y hombres. El defecto en el gen se puede heredar de uno de los progenitores (individuos heterocigotos) o de los dos (individuos homocigotos). Sin embargo la expresión fenotípica es variable y se cree que depende de factores como la edad, la dieta, el índice de masa corporal, el tipo de mutación del receptor de LDL (rLDL) y de la influencia de otros genes(2).

Normalmente el diagnóstico clínico se basa en la historia del paciente, en signos físicos y en hallazgos de laboratorio. Los niveles de LDL en los heterocigotos suelen estar entre 290 y 500 mg/dl, y en los homocigotos entre 600 y 1000 mg/dl. Aunque no hay datos muy exactos de la incidencia ni de la prevalencia, se acepta en general una frecuencia de heterocigotos estimada en 1/500 y de homocigotos en 1/1.000.000, en la mayoría de las poblaciones(3;4). Con estas cifras, en España se estima que el número de personas afectadas de HF se situaría en torno a 80.000(3) y, en Andalucía, aproximadamente 14.800<sup>1</sup>.

El aumento de los niveles de colesterol en sangre se considera un factor de riesgo cardiovascular en la población general, por lo que los pacientes con HF han sido estudiados para comprobar si su riesgo es mayor. Está bastante bien establecido que el riesgo acumulado de episodios coronarios (fatales y no fatales) en hombres con HF por debajo de los 50 años sin tratamiento está por encima del 50%(4). Ajustada por edad y sexo, la tasa de mortalidad es 4 a 5 veces mayor que la de la población general, y la edad de presentación es menor(5-7).

El tratamiento de la HF se recomienda por tanto que se instaure precozmente, por considerarse un factor de riesgo importante de enfermedades cardiovasculares. Se suele aconsejar el tratamiento con dieta, aunque una reciente revisión Cochrane(8) no ha demostrado el beneficio de la dieta sola sobre la HF. Respecto al tratamiento farmacológico, aunque existen varios tipos de fármacos disponibles(9), los inhibidores de la HMG CoA reductasa (o estatinas) se consideran como los de primera elección, solos o en combinación con otros. Aunque la evidencia sobre la reducción de la mortalidad no se extrae de ensayos clínicos aleatorizados realizados en este tipo de pacientes, existe evidencia suficiente para considerar las estatinas efectivas y seguras, tanto en resultados intermedios(10) como en mortalidad(11).

---

<sup>1</sup> Cálculo propio usando la población de Andalucía estimada en el contrato-programa Consejería-SAS de 2003 (7.403.967 habitantes).

### **Gen de la hipercolesterolemia familiar.**

En el caso de la HF, el gen mutado es el que codifica la proteína del receptor de LDL (rLDL) en las paredes celulares. Se trata de una proteína de membrana constituida por 839 aminoácidos. El gen que codifica este receptor se localiza en el brazo corto del cromosoma 19. Cuando el receptor es defectuoso debido a una mutación del gen, el colesterol no puede penetrar en las células a través de este receptor, permaneciendo en el torrente sanguíneo sin ser utilizado. Recientemente se han descrito formas de HF no asociadas a defectos del rLDL, como la mutación del gen de la apoB en el codón 3500, que reduce la afinidad de la partícula de LDL y por tanto muestra la misma expresión fenotípica.

Actualmente, se conocen más de 700 mutaciones a lo largo de todo el gen del rLDL en individuos con hipercolesterolemia familiar procedentes de diversas poblaciones<sup>2</sup>. Estas mutaciones pueden provocar defectos en la transcripción, en los procesos post-transcripción, en la traducción y en los procesos post-traducción de la proteína. Dichas mutaciones se suelen dividir en 5 clases, dependiendo del comportamiento fenotípico de la proteína mutada(2):

1. Mutaciones de Clase 1: alelos nulos. El defecto impide la fabricación de ninguna proteína inmunoprecipitable. Se trata de mutaciones graves, con cifras muy elevadas de colesterol en sangre.
2. Mutaciones de Clase 2: alelos defectuosos para el transporte. El receptor fabricado no será trasladado a la membrana celular.
3. Mutaciones de Clase 3: alelos defectuosos para la unión. Las lipoproteínas LDL no podrán unirse al receptor celular.
4. Mutaciones de Clase 4: alelos defectuosos para la internalización. No transportan las LDL hacia el interior de la célula.
5. Mutaciones de Clase 5: alelos defectuosos para el reciclado. Impiden que los receptores LDL internalizados, regresen de nuevo a la superficie celular, para iniciar de nuevo el proceso de captación del colesterol LDL.

Las mutaciones consideradas "graves" son las de clases 1 y 3, y presentan valores superiores de LDL, mayor incidencia de cardiopatía isquémica precoz y peor respuesta terapéutica(2).

Cuando una población se encuentra aislada geográficamente o culturalmente, o cuando una gran proporción de individuos se están emparentados, por descender de antecesores comunes a causa de la migración, podrán existir una o muy pocas mutaciones en un grupo amplio

---

<sup>2</sup> <http://www.ucl.ac.uk/fh/>

de población. En países donde la población es más heterogénea, desde el punto de vista genético, el número de mutaciones es probable que sea mucho mayor(6). Este hecho es fundamental a la hora de considerar la posibilidad de establecer un diagnóstico genético.

Todos estos aspectos muestran la rapidez y la complejidad de los avances tecnológicos en este campo, entre los que se incluyen las matrices multigénicas (“biochips”, “microarrays” o “chips de ADN”) y el sistema denominado LIPOCHIP®.

## OBJETIVOS

De forma general el informe tratará de responder a la pregunta de si debe incorporarse a la cartera de servicios del SSPA el diagnóstico genético de la HF, y más en concreto el LIPOCHIP®, y bajo qué condiciones.

Para fundamentar la respuesta con criterios operativos se tratará de determinar:

- 1) Efectividad del LIPOCHIP®:
  - a) Validez analítica: rendimiento en el laboratorio, fiabilidad y reproducibilidad de la prueba.
  - b) Validez clínica: sensibilidad, especificidad y valores predictivos frente a un patrón de referencia, estimado en poblaciones con diferentes probabilidades preprueba.
- 2) Utilidad clínica: qué pacientes son los que más se pueden beneficiar y qué repercusiones son esperables en el curso de la enfermedad.

En caso de superar los criterios mínimos de efectividad establecidos por la Guía de Adquisición de Nuevas Tecnologías de Andalucía (GANT), se plantearán nuevos objetivos de evaluación, en cuanto a análisis de necesidades, estimación de impacto en la organización y evaluación económica.

## METODOLOGÍA

Se construyeron estrategias para las bases referenciales MEDLINE y EMBASE (*Pharmacoeconomics & Disease Management* y *Evidence Based Medicine*), que fueron consultadas para los años 1996 hasta final de 2003 (ANEXO 1).

Estas estrategias se complementaron con las consultas a: Base de Datos de HTA, que incluye INAHTA (Universidad de York), sitios Web de las Agencias de Evaluación de Tecnologías y OMS, Biblioteca Cochrane (2004/1) y con búsqueda adicional en Pre-MEDLINE a través de PubMed, para localizar las referencias más recientes. Por último, se revisaron manualmente los índices de las revistas *European Heart Journal*, *Atherosclerosis* y *American Journal of Cardiology*. Otras referencias fueron aportadas por la revisión secundaria de la literatura realizado por los autores.

Se seleccionaron informes de agencias de evaluación, guías de práctica clínica y revisiones sistemáticas. En función del tipo de pregunta se buscaron, además, ensayos clínicos aleatorizados, estudios de cohortes y series de casos amplias que describieran los resultados de programas establecidos.

Así mismo, se solicitaron formalmente datos y estudios a la industria fabricante y a sus promotores comerciales.

Para los estudios diagnósticos se establecieron como **criterios de inclusión** aquellos que se hubieran realizado para identificar la HF, mediante una prueba genética comparada con algún estándar, proporcionando resultados en términos de validez analítica, validez clínica o utilidad clínica.

Para los estudios de tratamiento, los criterios de inclusión fueron ensayos clínicos, con aleatorización y grupo control, en los que se incluyeran pacientes con HF, y se compararan una o más alternativas terapéuticas, con medidas de resultado finales (mortalidad, eventos cardiovasculares, calidad de vida, etc.).

Los estudios se evaluaron mediante escalas de calidad basadas en las recomendaciones del Centre for Reviews and Dissemination (CRD) de la Universidad de York(12), la Colaboración Cochrane(13) y la iniciativa Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy (STARD)(14).

## DESCRIPCIÓN DE LA TECNOLOGÍA

El LIPOCHIP<sup>®</sup> deriva de la tecnología de matrices multigénicas<sup>3</sup> (“biochips”, “microarrays” o “chips de ADN”) que se basan en la capacidad de las cadenas complementarias de ADN de unirse entre sí (hibridación). Básicamente consisten en placas de cristal sobre cuya superficie se colocan fragmentos de ADN con secuencias previamente conocidas (dianas) y a las que se aplica la muestra del paciente marcada con una molécula fluorescente (sondas), que se unirá a alguna de las dianas si los fragmentos de ADN son complementarios. Posteriormente se ilumina esta placa con un láser, permitiendo la identificación de la diana a la que se ha unido con más intensidad la muestra y se realiza entonces una digitalización de la imagen, y posteriormente una lectura mediante algún soporte informático(15). Además de para el diagnóstico de la HF, estas matrices se han usado para la secuenciación de ADN (secuenciación por hibridación)(16) y para el diagnóstico/cribado de otras enfermedades(17;18)

El número de mutaciones que actualmente puede detectar LIPOCHIP<sup>®</sup> es de 154, además de 1 mutación en el gen APOB, y 9 polimorfismos.

La secuencia global del análisis es la siguiente:

1. La muestra de sangre es sometida a un proceso de extracción del ADN.
2. El ADN es amplificado por el método de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y marcado con una molécula fluorescente.
3. La placa se baña en la muestra, y se produce la hibridación del ADN con los fragmentos reconocidos.
4. Se escanean y analizan los resultados.

El proceso de análisis de la imagen se realiza con diferentes programas informáticos, siendo importante que proporcione diferentes medidas de calidad. Esta fase se puede dividir en 3 etapas(15):

- Localización de los puntos a partir de los datos del fabricante (número de puntos, agrupación, distancia entre ellos)
- Segmentación, o identificación de los píxeles que corresponden a un punto y los que corresponden a fondo
- Cuantificación (promedio o mediana de las intensidades de los píxeles que forman el punto)

---

<sup>3</sup> Se utiliza este término por considerarse el más correcto en español y preferible a los sinónimos coloquiales “biochips”, “microarrays” o “chips de ADN”. Navarro F. *Lenguaje médico: el rayo neológico que no cesa. Med Clin 2004;122 (11): 430-6.*

El resultado permite clasificar a un paciente como no afectado, heterocigoto u homocigoto.

Las matrices suelen tener controles de calidad, y en este caso lleva incluidas medidas de control interno y externo. La medida de control interno consiste en la introducción de sondas para detectar una hipotética mutación (no descrita) en la región inmediatamente anterior al inicio del exón 18 (zona con una tasa muy baja de mutaciones), de manera que la lectura del alelo normal debe ser siempre positiva. El diseño del control externo, consistente en una pareja de oligonucleótidos (en el que se incluye la secuencia normal) que se reparte en 64 posiciones de la placa, de manera que si el proceso de hibridación es satisfactorio debe aparecer una señal homogénea.

Los objetivos de los controles son comprobar:

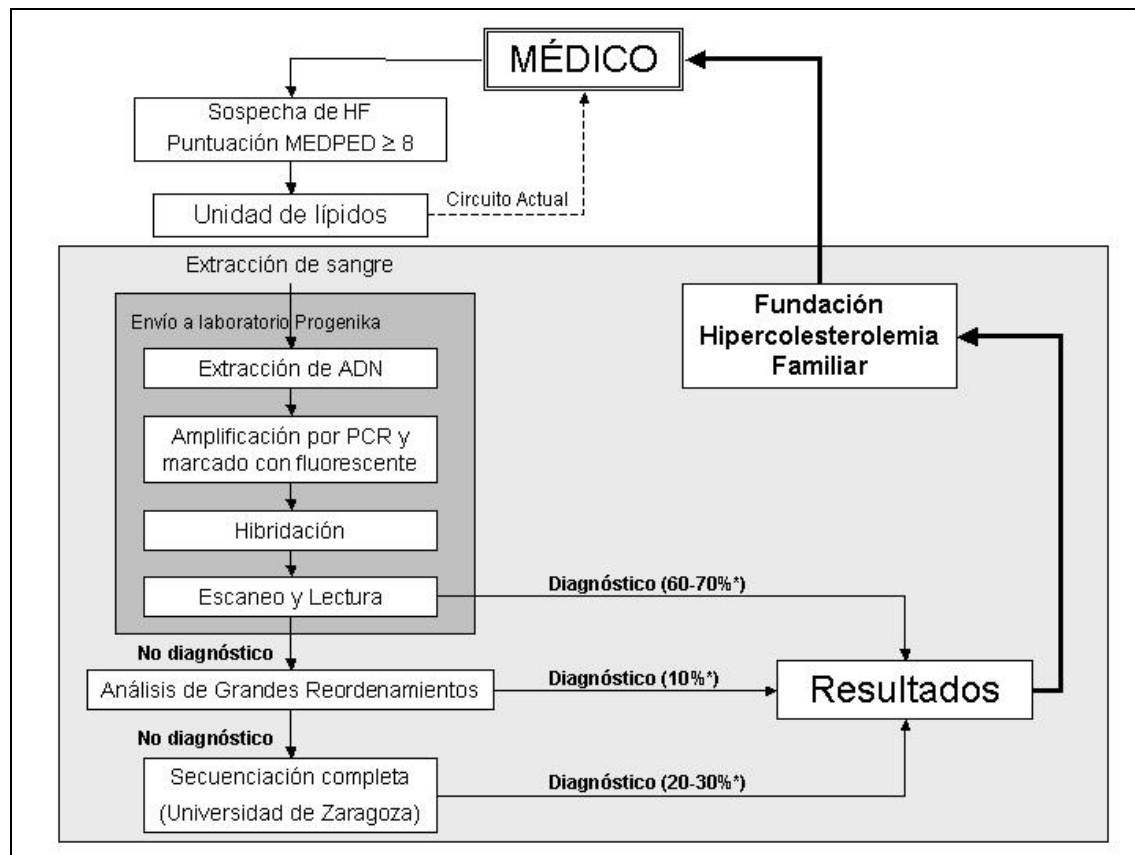
- 1) Control Interno
  - a) Que el ADN analizado puede amplificarse por reacción en cadena de la polimerasa (PCR).
  - b) Que la hibridación alcance un nivel de intensidad suficiente para que no existan problemas de detección.
- 2) Control Externo
  - a) Que los resultados a lo largo de la matriz son homogéneos.

### **Propuesta de la industria al Servicio Andaluz de Salud**

La propuesta que hemos analizado no se limita al uso del LIPOCHIP<sup>®</sup>, sino que consiste en un programa de diagnóstico genético que incluye varias fases. En la documentación proporcionada por la industria se incluyen aspectos como una campaña de difusión, o la recogida de muestras por mensajería. En lo que se refiere específicamente al diagnóstico, en la Figura 1 se muestra el esquema propuesto al Servicio Andaluz de Salud por los responsables de la comercialización, para el uso del LIPOCHIP<sup>®</sup>.

La propuesta comienza con detectar a los pacientes con criterios clínicos determinados (uso de los criterios MEDPED (ver en Alternativas)). En una primera fase se buscarían pacientes con más de 8, seguida de una segunda fase de pacientes con MEDPED 6-7. A los seleccionados se les realizaría una extracción de sangre para el diagnóstico con LIPOCHIP<sup>®</sup>, o con secuenciación si éste fuera negativo. Los resultados se enviarían a través de la Fundación Hipercolesterolemia Familiar, y en caso de ser positivos, se contactaría con las familiares de este paciente índice.

**Figura 1. Esquema propuesto por responsables de LIPOCHIP® para la implantación del diagnóstico genético de la HF. (Elaboración propia)**



La zona en gris claro representa el circuito completo propuesto para el diagnóstico genético de la HF. La zona en gris oscuro representa la fase realizada con el LIPOCHIP

\*Porcentaje estimado de diagnóstico en cada fase (Datos proporcionados por la casa comercial)

## ALTERNATIVAS

### Diagnóstico clínico de la HF

La Organización Mundial de la Salud propone una escala de puntuación basada en niveles de colesterol LDL, en la historia personal y familiar y en la exploración clínica(3), conocida como criterios MEDPED (Tabla 1). Los niveles de LDL utilizados se basan en un estudio para determinar las cifras a utilizar en un cribado poblacional y en un cribado entre familiares de pacientes índice(19). El uso de estas cifras mostraba una sensibilidad (entre familiares en primer grado) de 91% y una especificidad de 98%, que se reducían a una sensibilidad de 87% y especificidad de 98% cuando se usaban las cifras de colesterol total. La sensibilidad era mucho menor (en torno al 54%) al no realizar la prueba en los familiares en primer grado. Al añadir la historia personal y familiar y la exploración clínica a los criterios diagnósticos analíticos, se conseguiría aumentar la probabilidad pre-prueba (antes de la obtención de la cifra de colesterol).

En el Proceso asistencial integrado “Riesgo Vascular” de la Consejería de Salud(20) se aconsejan los criterios MEDPED para el diagnóstico, aunque son poco conocidos y por tanto su uso en el SSPA (tanto en Atención Primaria como en Hospitales) no está muy difundido. Ni siquiera en la instrucción de la subdirección de farmacia y prestaciones del Servicio Andaluz de Salud (16/12/03) a las direcciones de distrito de Atención Primaria, estableciendo los requisitos para el visado de recetas de estatinas como fármacos de aportación reducida para pacientes con HF (RD 1348/2003) se hace mención a estos criterios, limitándose a requerir un informe clínico del médico en el que conste el diagnóstico de HF.

**Tabla 1. Criterio para el diagnóstico y clasificación de hipercolesterolemia familiar (MEDPED)**

Criterios	Puntos
Valores de LDL	
- > 330 mg/dl	8
- 250 - 330 mg/dl	5
- 190 - 250 mg/dl	3
- 150 – 190 mg/dl	1
Historia personal	
- Enfermedad coronaria prematura	2
- Enfermedad vascular cerebral o periférica prematura	1
Historia familiar	
- Familiar de 1er grado con enfermedad coronaria prematura	1
- Familiar de 1er grado con LDL > percentil 95	1
- Hijos < 18 años con LDL > percentil 95	2
Exploración física	
Presencia de xantomas	6
Presencia de arco corneal (<45 años)	4
Examen genético	
Mutación en el gen del receptor de LDL	8
- ≥8 puntos	Heterocigoto Seguro
- 6-7 puntos	Heterocigoto Probable
- 3-5 puntos	Heterocigoto Posible

Otro sistema de diagnóstico clínico(21) es el usado por el Simon Broome Register del Reino Unido que utiliza 4 criterios:

1. Colesterol total >260mg/dl en menores de 16 años, ó >290 mg/dl (o LDL >190 mg/dl) en mayores de 16 años.
2. Xantomas en familiares en primer o segundo grado.
3. Historia familiar de infarto agudo de miocardio con menos de 60 años en un familiar en primer grado, o con menos de 50 años en familiares en segundo grado.

4. Historia familiar de colesterol total >290 mg/dl en familiares en primer o segundo grado.

Para el diagnóstico "definitivo" de HF deben darse los criterios 1 y 2; para el diagnóstico "posible" de HF deben darse los criterios 1 y 3, o 1 y 4.

#### **Diagnóstico genético por secuenciación de la HF**

Ninguno de los criterios clínicos puede considerarse como *gold-standard*. El diagnóstico definitivo de HF se realiza mediante secuenciación de ADN, en laboratorios específicos, aunque no es un método muy extendido. El principal problema de la secuenciación es que es un método lento (meses) y costoso (un estudio reciente(22) estima el coste en UK entre 738,28€ y 1.476,56€ por secuenciación de caso índice, y entre 224,48€ y 276,86€ por secuenciación de familiar), por lo que el sistema de matrices multigénicas se presenta como una alternativa.

## RESULTADOS

### ESTUDIOS SOBRE LA EFECTIVIDAD DE LIPOCHIP

No se encontraron artículos que cumplieran los criterios de inclusión, es decir que evaluaran la efectividad (validez analítica y clínica) de LIPOCHIP® en el diagnóstico de HF.

La casa comercial proporcionó un borrador de artículo con datos no publicados todavía (aunque parte del estudio está presentado en el 74º Congreso Europeo de la Sociedad Europea de Arteriosclerosis de 2004(23)), en el que se evaluaba la sensibilidad y la especificidad de la matriz (una versión previa con 118 mutaciones) en el diagnóstico de la HF. Se usaron 10 muestras para cada mutación (1.180 muestras en total), a partir de individuos con genotipo conocido e incluidos en el Registro Español de HF. Al comparar con el que se consideró el *gold-standard* (la secuenciación), se estimó una sensibilidad de 99,9% y una especificidad de 99,7%.

También se utilizaron muestras de 407 individuos no emparentados, incluidos en el Registro pero sin genotipo conocido. En este grupo, usando los criterios MEDPED, había un 62% de pacientes con puntuación igual o mayor de 8 (“heterocigoto seguro”), y un 32% con puntuaciones menores (“heterocigotos probables o posibles”). De los 252 pacientes con genotipo desconocido, pero con diagnóstico clínico de “seguridad” (puntuación  $\geq 8$ ), se detectó una o más mutaciones solo en el 51,2%. De los 155 pacientes con puntuaciones menores a 8, se detectaron mutaciones en 37,4%. A partir de los datos ofrecidos, hemos reconstruido la siguiente tabla:

Tabla 2: Resultados del estudio de validación según datos del fabricante.

	Criterios MEDPED		Total
	$\geq 8$	$< 8$	
<b>LIPOCHIP +</b>	129	58	187
<b>LIPOCHIP -</b>	123	97	220
<b>Total</b>	252	155	407

### INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS

No se encontraron informes de evaluación que abordaran el diagnóstico genético con matrices multigénicas. Se han incluido informes que abordaban el manejo del cribado y/o diagnóstico de la HF.

**Centro Nacional Coordinador de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Reino Unido (NCCHTA)**

Publicado en 2000(4), se trata de una revisión sistemática de buena calidad realizada con los siguientes objetivos:

- Evaluar si el cribado de la HF es adecuado.
- Determinar que sistema de cribado es más aceptable y coste-efectivo.
- Evaluar los efectos adversos del cribado genético y clínico de una situación asintomática, tratable y hereditaria.
- Evaluar si los riesgos del cribado sobrepasan los posibles beneficios.

Con los resultados de la revisión sistemática realizan un modelo para investigar el coste y la efectividad de varias estrategias de cribado (incluyendo tanto la identificación de pacientes con cifras de colesterol elevado, como el diagnóstico ya fuera clínico o genético). El coste efectividad se midió en coste incremental por año de vida ganado.

Los resultados mostraron que la estrategia de cribado más coste-efectiva era la búsqueda de casos entre los familiares de los casos identificados con HF (3.097 £ por año de vida ganado con identificación clínica ó 4.914 £ con identificación genética), y que la estrategia menos coste-efectiva es el cribado universal. Se pueden combinar estrategias para mejorar el coste-efectividad, por ejemplo, hacer cribado poblacional en menores de 16 años y hacer cribado oportunista en pacientes con infarto de miocardio precoz.

No se encontraron muchos datos sobre los efectos psicosociales del cribado, y los estudios eran de mala calidad. La conclusión provisional acerca de los efectos adversos es que si se establecen mecanismos que eviten la discriminación por el diagnóstico genético, los efectos adversos que pueden aparecer (ansiedad, etc.) no llegan a ser relevantes. No se han tenido en cuenta otros efectos adversos potencialmente importantes, como resultados del tratamiento en los falsos positivos.

Finalmente, el informe señalaba que en los siguientes 2-3 años se podían prever dos cambios con impacto: la aparición de tecnología como los "chips" o la cromatografía líquida de alta resolución y la identificación de otros genes que pudieran causar HF. Estos cambios podrían hacer más accesible la identificación genética.

## GUÍAS

No se encontraron guías que incluyeran el diagnóstico genético mediante matrices multigénicas; la mayoría de las guías encontradas hacen recomendaciones favorables respecto al diagnóstico genético, y son más o menos restrictivas en función del coste estimado. Sin embargo la metodología de desarrollo de estas guías no es muy explícita, y no suelen incluir revisiones de la literatura, ni valoraciones críticas de las evidencias que soportan las recomendaciones.

### **Panel Internacional para el manejo de la hipercolesterolemia familiar**

Publicado en 2004(9), está suscrito por: la Sociedad Española de Arteriosclerosis, la Sociedad Española de Cardiología, la Fundación Española Hipercolesterolemia Familiar, la Blood-link Foundation (Holanda), la Patients Network Inherited Cardiovascular Diseases (Holanda ), y Heart UK (Reino Unido).

Se trata de las recomendaciones de un panel de expertos, en las que no se hace mención a la base de dichas recomendaciones ni se hace una mención expresa de la metodología utilizada, por lo que es difícil hacer una evaluación de su calidad. Quedaría clasificada como basada en opinión de expertos y, por tanto, en la parte baja de la jerarquía de la evidencia.

A cerca del diagnóstico genético, recomiendan usarlo en las siguientes situaciones:

- Poblaciones donde la mayoría de los casos de HF esté causada por pocas mutaciones.
- Poblaciones donde se conozca la mayoría de las mutaciones causantes, y se hayan desarrollado herramientas rápidas de diagnóstico genético.
- Sujetos en los que el diagnóstico clínico sea incierto, pertenecientes a familias con mutaciones conocidas.

## **ESTUDIOS DE SEGUIMIENTO**

Se encontraron 2 estudios de seguimiento, de los cuales se consideraron como artículos principales aquellos con mayor número de pacientes incluidos.

### **Holanda**

En 2001 se publicó una revisión de los 5 primeros años (1994-1999) del programa de cribado de HF(24). Este programa se basa en una primera valoración con los criterios MEDPED, con los que identifican a los pacientes que después son sometidos a diagnóstico genético (por secuenciación). Aquellos en los que se detecta alguna mutación, son considerados como casos índice y se contacta con los familiares en primer grado (después de obtener un consentimiento informado).

Invitaron a participar a 237 familias (5.442 personas cribadas). La tasa de participación fue del 90%. De los 5.442 participantes, 2.039 (37,47%) tenían una mutación en el gen del receptor de LDL. Al año de ser identificados, el 93% de los pacientes estaban tomando estatinas. El resto de resultados que publican son una comparación de los afectados frente a no afectados en el momento de realizar el cribado, sin mostrar resultados del seguimiento.

## Reino Unido

En 2001 publicaron los resultados de cuatro años de funcionamiento del servicio de diagnóstico genético de HF del Reino Unido(25). Se realizó una primera valoración clínica (con los criterios del Simon Broome Register), y a los pacientes con diagnóstico de “definitivo” o “posible” fueron enviados al servicio de diagnóstico genético.

Se enviaron en cuatro años un total de 227 casos índice y 141 familiares. Se hizo una descripción de la tipificación genética de las muestras. Se encontraron mutaciones en un 29,51% de los casos índice, y no aportan datos sobre el número de familiares en los que se confirmó la mutación. No aportaron otras medidas de resultado.

## IMPACTO SOBRE LOS COSTES

El precio que figura en la documentación entregada por la industria es de 397,2€ por paciente (precio que incluye toda la secuencia que se muestra en la Figura 1). Los cálculos que realizan son los siguientes:

**Tabla 3: Estimación del número de pruebas, número de casos y costes, suponiendo un 80% de alcance de la campaña de detección. (FUENTE: Laboratorio Lácer y elaboración propia)**

		%	Coste (€)
Población estimada con MEDPED ≥8 puntos en Andalucía	3.687		1.464.476,4
Casos índice detectados	2.782	75,5%	
Casos no confirmados	905	24,6%	
Familiares analizados (suponiendo 5 familiares por índice)	13.910		5.525.052
Familiares con diagnóstico genético de HF	6.955	50%	
Familiares con diagnóstico genético negativo	6.955	50%	
<b>Nº total de casos detectados</b>	<b>9.737</b>		
<b>Coste por caso detectado</b>			<b>717,83</b>
<b>Nº total de pruebas realizadas</b>	<b>17.597</b>		
<b>COSTE TOTAL</b>			<b>6.989.528,4</b>

*En gris, los cálculos de elaboración propia sobre la base de las estimaciones de la industria.*

En un estudio sobre el coste-efectividad del modelo holandés de cribado(26), el coste por persona cribada fue de 288€, y los costes totales del cribado fueron de 642.642€ (repartidos en 3 años). Los costes del seguimiento fueron 26.405.920€ (en tres años) de los cuales, el 80% eran costes de los fármacos hipolipemiantes (estatinas).

El informe del NCCHTA(4) hace una estimación del coste anual de un paciente tratado con inhibidores de la HMG CoA reductasa: considerando que un 70% de los pacientes estará con simvastatina (40 mg/día) y un 30% con atorvastatina (20 mg/día), el coste anual de 1 paciente sería de 672€ (411£). Con esta estimación, y considerando los 14.800 pacientes que calculamos que podrían estar afectados en Andalucía, tendríamos un coste anual de 9.945.600€.

## DISCUSIÓN

La influencia de la genética en el estado de salud debe de comenzar con la identificación de las variables genéticas asociadas a las diferentes enfermedades. Sin embargo, incluso cuando una mutación conlleva un aumento de riesgo, los resultados en salud pueden estar influidos por diferentes factores, como las exposiciones ambientales, el comportamiento o la interacción con otros genes(27). Dado que los beneficios de usar una prueba de diagnóstico genético pueden ser evaluados desde diferentes puntos de vista, la condición inicial debe ser que exista un problema clínico bien definido para el cual la prueba suponga una mejora en la salud de los pacientes(27).

La hipercolesterolemia familiar es un problema bien definido, que supone un aumento de riesgo para el individuo, y que tiene una repercusión importante en los sistemas sanitarios. Todos los individuos que presentan una o más mutaciones en el gen correspondiente expresan la enfermedad (aunque con diferentes grados), y el tratamiento con estatinas mejora el pronóstico de estos pacientes y es coste-efectivo en la mayoría de los escenarios(28), aunque la evidencia que respalda esto es indirecta(9), ya que se obtiene de grandes ensayos no diseñados específicamente para este propósito, o de estudios de seguimiento (tras análisis de subgrupos). Sin embargo, no hay que perder de vista que se sigue tratando de un factor de riesgo y que en la valoración del balance riesgo-beneficio debemos tener en cuenta que habrá pacientes con HF que nunca presentarán cardiopatía isquémica.

Por otro lado, aunque un diagnóstico genético positivo es inequívoco, es posible (e incluso relativamente frecuente) no identificar una mutación debido a las limitaciones técnicas de la prueba(9), como puede pasar al aplicar esta tecnología en entornos donde sean muchas las mutaciones responsables (en poblaciones donde muy pocas mutaciones sean las responsables de la mayoría de los casos, como Finlandia(29), la búsqueda activa de casos con diagnóstico genético es viable). Diferentes instituciones y grupos han publicado recomendaciones sobre la información necesaria para poder evaluar el rendimiento de una prueba genética(9;30).

Con los datos que tenemos, las matrices multigénicas, y en concreto LIPOCHIP<sup>®</sup>, son una tecnología prometedora en relación con el diagnóstico por secuenciación y probablemente lo sustituyan en muchos casos. Sin embargo, no existe todavía suficiente evidencia que respalde la incorporación indiscriminada de las matrices multigénicas para el diagnóstico en nuestro sistema sanitario. Hay que tener en cuenta además, que los criterios para realizar secuenciación no son ni mucho menos homogéneos, y que existe una gran variabilidad en el SSPA.

De la bibliografía que hemos revisado una de las primeras conclusiones es que los criterios MEDPED no tienen un buen rendimiento diagnóstico, lo que tiene importantes implicaciones al usarlos como cribado previo a la utilización del proceso LIPOCHIP<sup>®</sup>. Por ejemplo, debemos valorar lo que ocurrirá con pacientes con puntuación MEDPED mayor de 8

(es decir, con criterios clínicos de seguridad de HF) en los que el diagnóstico genético no se confirme. En este tipo de pacientes se deberían de valorar otros factores de riesgo antes de instaurar tratamiento. Además debemos de recordar que no hemos encontrados estudios de valoración de estos criterios en población española, con diferentes características clínicas a las poblaciones anglosajonas (baja incidencia de xantomias).

Finalmente, los efectos del cribado y diagnóstico de la HF, se pueden medir de diferentes formas, aunque hay dos aspectos muy importantes. En primer lugar, cómo puede modificar las decisiones terapéuticas y en segundo lugar, cómo repercute en los resultados en salud de los pacientes (en definitiva, la utilidad clínica). En el seguimiento del programa de cribado holandés(31), a los 2 años un 86% de los pacientes diagnosticados seguía el tratamiento. De estos, un 66% había conseguido alcanzar los niveles diana de LDL ( $\leq 135$  mg/dL). Es importante señalar que de las razones para dejar (o no comenzar) el tratamiento la más frecuente es la elección propia o el desinterés (29,8%), seguido por efectos adversos (14,9%), y embarazo o lactancia (17%), por lo que las preferencias del paciente son un factor claro a la hora de evaluar los resultados, tal y como recogen las recomendaciones de la Comisión Europea(32). En cualquier caso, aunque existe una relación entre alcanzar los niveles diana de LDL y prevenir el infarto, esta relación no es absoluta, y es difícil de cuantificar.

## IMPLICACIONES ÉTICAS, JURÍDICAS Y SOCIALES

Una prueba genética debe de considerarse como parte de la asistencia sanitaria y, como tal, no puede imponerse ni al paciente ni a sus familiares, debiendo contarse siempre con mecanismos que aseguren la toma de decisiones consciente e informada, y con medidas que garanticen que la prueba está justificada (primero, su implantación en el sistema y luego, su aplicación individual)(32).

En las 25 recomendaciones de la Comisión Europea sobre las repercusiones éticas, jurídicas y sociales de las pruebas genéticas se hace especial énfasis en recordar que la información genética es tan confidencial como el resto de la información clínica y que por tanto debe de tratarse bajo las mismas premisas, sin constituir una categoría aparte(32). Sin embargo también se destaca la percepción diferencial que la sociedad tiene de la información genética (que debe tenerse en cuenta al tomar decisiones) y el riesgo presente de discriminación genética(27) (recomendación 11(32)).

En el caso del diagnóstico genético de la HF con LIPOCHIP® se presenta en primer lugar un interrogante sobre la pertinencia de su incorporación en la cartera de servicios, que hemos tratado a lo largo de este informe. En segundo lugar, se nos presenta un interrogante sobre el uso de la información generada en el proceso diagnóstico fuera de los Sistemas de Información del SSPA. Debemos recordar el derecho del individuo a determinar el grado de privacidad y confidencialidad de sus datos y la importancia de no fragmentar estos datos, aspectos que deben asegurarse en el circuito que se mostraba en la Figura 1.

## CONCLUSIONES

Para la evaluación de la propuesta de diagnóstico genético de la HF ha sido necesario evaluar las opciones de programas de cribado, con las siguientes conclusiones:

- La HF reúne las condiciones de base para considerar su diagnóstico genético: es una enfermedad dominante con una penetrancia casi del 100%, se conoce la localización y gran cantidad de mutaciones que la causan, su presencia aumenta el riesgo de cardiopatía isquémica (4 ó 5 veces), tiene una prevalencia alta (1/500) y tiene un tratamiento eficaz.
- En la actualidad el diagnóstico de HF no está completamente estandarizado, siendo los criterios MEDPED los más usados. La mayoría de las agrupaciones de criterios consideran tanto datos clínicos como cifras de colesterol total o LDL, y la historia familiar. Sin embargo, estos criterios diagnósticos son poco conocidos y su difusión y uso en la práctica clínica es escaso.
- Todos estos criterios tienen diferentes rendimientos diagnósticos, que varían mucho en función de la probabilidad preprueba (por ejemplo, aplicándolos a familiares en primer grado de afectados, frente a población general) y de las cifras de colesterol (total o LDL) que se establezcan como punto de corte.
- De la revisión realizada sobre programas de cribado se concluye que la implantación de un programa de cribado de HF, ya sea con criterios clínicos o con criterios genéticos debe contemplar un sistema de revisión periódica de sus resultados (tanto en términos de adherencia como de resultados finales), así como un sistema que asegure el respeto a las preferencias de los usuarios y el mantenimiento de la cantidad y calidad de la información aportada.

Respecto a la tecnología en sí (LIPOCHIP<sup>®</sup>, matrices multigénicas), las conclusiones han sido las siguientes:

- Existen indicios de que las matrices multigénicas (entre ellas LIPOCHIP<sup>®</sup>) son una buena alternativa al diagnóstico por secuenciación (más rápida y más barata), siempre que se conozca la mayoría de las mutaciones responsables de la enfermedad, lo que obliga a tener en cuenta el contexto donde se piensa aplicar.
- La evidencia existente sobre la eficacia/efectividad de LIPOCHIP<sup>®</sup> en el diagnóstico de la HF es muy débil. El único estudio que hemos podido considerar lo ha proporcionado la propia industria y no está publicado todavía (por lo que no ha sido sometido al proceso de revisión por pares).
- Es fundamental contar siempre con el consentimiento del paciente tanto para la realización de las pruebas como para contactar con sus familiares. También es imprescindible garantizar el respeto a la

confidencialidad de los datos genéticos de los pacientes. La organización del consejo genético debe asegurar estas premisas.

## RECOMENDACIONES

1. Antes de incorporarse al SSPA, es necesario contar con un estudio de investigación bien diseñado, adecuado en cuanto a los criterios de inclusión y al espectro genético de población andaluza seleccionada.
2. La decisión debe tener en cuenta el contexto y la práctica actual de cribado y diagnóstico de HF.
3. En cualquier caso, debe garantizarse que los pacientes y familiares reciben la información científica comprensible antes y después de realizarse la prueba, de forma que le permita tomar decisiones fundamentadas y de forma autónoma.
4. La información debe estar integrada en los Sistemas de Información del SSPA, que asegurarán los requisitos legales de confidencialidad y evitarán duplicaciones ineficientes.

## ANEXO 1. ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

### 1.- Valor del screening en el diagnóstico de la HCF:

#### MEDLINE

- #1. LIPOCHIP
- #2. "Hypercholesterolemia-Familial"/ diagnosis
- #3. "Hypercholesterolemia-Familial"/ genetics
- #4. "Neonatal-Screening"/ all subheadings
- #5. "Genetic-Screening"/ all subheadings
- #6. "Mass-Screening"/ all subheadings
- #7. #4 or #5 or #6
- #8. #2 or #3
- #9. #8 in MJME
- #10. #7 and #9

#### EMBASE

- #1. LIPOCHIP
- #2. "familial-hypercholesterolemia"/ without-subheadings , congenital-disorder , diagnosis , epidemiology , etiology
- #3. "screening-test"/ all subheadings
- #4. "DNA-screening"/ all subheadings
- #5. "newborn-screening"/ all subheadings
- #6. "genetic-screening"/ all subheadings
- #7. "mass-screening"/ all subheadings
- #8. #3 or #4 or #5 or #6 or #7
- #9. #2 and #8

La utilización del término "Lipochip", la marca comercial del test diagnóstico, aportó siempre resultados nulos

### 2.- Influencia del screening en el aspecto terapéutico de la HCF.

#### MEDLINE

- #1. Hypercholesterolemia-Familial/ drug therapy
- #2. Hypercholesterolemia-Familial-therapy
- #3. #1 or #2
- #4. Neonatal screening/ all subheadings
- #5. Genetic-Screening/ all subheadings
- #6. mass-Screening/ all subheadings
- #7. #4 or #5 or #6
- #8. #3 and #7

#### EMBASE

- #1. "familial-hypercholesterolemia"/ drug-administration , adverse-drug-reaction , drug-analysis , drug-combination , drug-comparison , clinical-trial , drug-resistance , drug-therapy , drug-development , drug-interaction , therapy
- #2. "DNA-screening"/ all subheadings
- #3. "screening-test"/ all subheadings
- #4. "newborn-screening"/ all subheadings
- #5. "genetic-screening"/ all subheadings
- #6. "mass-screening"/ all subheadings
- #7. #2 or #3 or #4 or #5 or #6
- #8. #7 and #1

## 3.- Tratamiento por estatinas de la HFC.

En estas estrategias se utilizaron filtros metodológicos para separar los ensayos clínicos.

## MEDLINE

- #1. Hypercholesterolemia-Familial/ drug therapy
- #2. Hypercholesterolemia-Familial-therapy
- #3. #1 or #2
- #4. "Hydroxymethylglutaryl-CoA-Reductase-Inhibitors/" all
- subheadings
- #5. explode "Lovastatin"/ all subheadings
- #6. "Pravastatin"/ all subheadings
- #7. #4 or #5 or #6
- #8. (statin? in ti) or #7
- #9. (#3 in mjme) and #8
- #10. randomized-controlled-trial in pt
- #11. controlled-clinical-trial in pt
- #12. "Randomized-Controlled-Trials"/ all subheadings
- #13. "Random-Allocation"
- #14. "Double-Blind-Method"
- #15. "Single-Blind-Method"
- #16. #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15
- #17. clinical-trial in pt
- #18. explode "Clinical-Trials"/ all subheadings
- #19. (clin\* near trial\*) in ti,ab
- #20. ((singl\* or doubl\* or trebl\* or tripl\*) near (blind\* or mask\*)) in ti,ab
- #21. "Placebos"/ all subheadings
- #22. placebo\* in ti,ab
- #23. random\* in ti,ab
- #24. "Research-Design"/ all subheadings
- #25. #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24
- #26. tg=comparative-study
- #27. explode "Evaluation-Studies"/ all subheadings
- #28. "Follow-Up-Studies"
- #29. "Prospective-Studies"
- #30. (control\* or prospectiv\* or volunteer\*) in ti,ab
- #31. #26 or #27 or #28 or #29 or #30
- #32. #16 or #25 or #31
- #33. (tg=animal) not (tg=human)
- #34. #32 not #33
- #35. #9 and #34

## EMBASE

- #1. "familial-hypercholesterolemia"/ drug-administration , adverse-drug-reaction , drug-analysis , drug-combination , drug-comparison , clinical-trial , drug-resistance , drug-therapy , drug-development , drug-interaction , therapy
- #2. explode hydroxymethylglutaryl-coenzyme-A-reductase-inhibitor/ all subheadings
- #3. STATIN? in TI
- #4. #2 or #3
- #5. #1 and #4
- #6. #1 and #4
- #7. explode "controlled-study"/ all subheadings
- #8. explode "clinical-trial"/ all subheadings
- #9. "major-clinical-study"/ all subheadings
- #10. "follow-up"
- #11. "prospective-study"
- #12. "randomization"
- #13. "double-blind-procedure"
- #14. "single-blind-procedure"
- #15. "crossover-procedure"

- #16. "drug-comparison"
- #17. "placebo"/ all subheadings
- #18. #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #15 or #16 or #17
- #19. (drug near1 comparison) in su
- #20. placebo\* in ti,ab
- #21. (clin\* near trial\*) in ti,ab
- #22. ((singl\* or doubl\* or tripl\* or trebl\*) near (blind\* or mask\*)) in ti,ab
- #23. random\* in ti,ab
- #24. (control\* or prospective\* or volunteer\*) in ti,ab
- #25. #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24
- #26. (animal- or nonhuman-) not human-
- #27. #18 or #25
- #28. #27 not #26
- #29. #6 and #28

## ANEXO 2. CRITERIOS PARA DESARROLLAR UNA PRUEBA GENÉTICA BASADA EN ANÁLISIS DE ADN

A partir de informes de diferentes instituciones y artículos en revistas científicas(27;30;33), hemos recogido los siguientes criterios de evaluación:

- ❖ Asociación establecida entre la enfermedad, el gen y las mutaciones heredadas: el genotipo a ser detectado debe de haber demostrado con métodos sólidos su relación con la enfermedad.
- ❖ Validez analítica: la validación analítica requiere comparar de manera cegada la nueva prueba con una de referencia utilizando una muestra de pacientes “positivos” conocidos y “negativos”. Para una correcta valoración de la validez analítica de una técnica de genotipado debe incluirse una clara definición del genotipo investigado (especialmente en el caso de polimorfismos), tipo de muestras, temporalidad de la obtención de las muestras, método de genotipado empleado y las medidas de control de calidad utilizadas en el laboratorio. Debe de establecer la probabilidad de:
  - Obtener el mismo resultado al realizar la prueba repetidamente (**fiabilidad**).
  - Que una prueba sea positiva cuando una secuencia determinada esté presente (**sensibilidad analítica**).
  - Que una prueba sea negativa cuando dicha secuencia esté ausente (**especificidad analítica**).
- ❖ Validez clínica: para estudios con finalidad diagnóstica, la validez clínica mide la asociación del test con la enfermedad, mientras que cuando se emplea para identificar susceptibilidad genética, la validez clínica mide la precisión con la que se predice un evento clínico futuro. Debe de establecer la probabilidad de:
  - Que una prueba sea positiva cuando la enfermedad esté presente (**sensibilidad clínica**).
  - Que una prueba sea negativa cuando la enfermedad esté ausente (**especificidad clínica**).
  - Que un sujeto con la prueba positiva tenga la enfermedad (**valor predictivo positivo**).
  - Que un sujeto con la prueba negativa no tenga la enfermedad (**valor predictivo negativo**).

Hay dos aspectos intrínsecos a las enfermedades genéticas que afectan a la validez clínica:

- Heterogeneidad: la misma enfermedad puede resultar de la presencia de cualquiera de las diferentes variantes (alelos) del mismo gen (diversidad alélica) o de diferentes genes(heterogeneidad de locus). Afecta a la sensibilidad.
- Penetrancia: Es la probabilidad de que aparezca la enfermedad cuando un determinado genotipo está presente. La penetrancia es incompleta cuando deben de asociarse otros factores

genéticos o ambientales para producir la enfermedad. Cuando la penetrancia es incompleta se reduce el VPP.

- ❖ Utilidad clínica: Se refiere a la probabilidad de que una prueba lleve a una mejora de los resultados de salud. Debe de existir una valoración del balance riesgo-beneficio de los resultados positivos y negativos.

## GLOSARIO

**ADN pooling:** Estimación de la frecuencia de distribución de un alelo en diferentes locus de múltiples poblaciones.

**Alelo:** Cada una de las formas (secuencias de nucleótidos) en que puede presentarse un gen en un determinado locus de cromosomas homólogos.

**Amplificación:** Aumento del número de copias de una secuencia de ADN, bien mediante un proceso biológico, bien mediante técnicas de laboratorio.

**Cariotipo:** Dotación cromosómica completa de un individuo.

**Fenotipo:** Conjunto de características observables de un organismo o grupo, fruto de la interacción entre su genotipo y el ambiente en que se expresa.

**Gen:** Unidad de herencia que ocupa una posición concreta en el genoma (locus) y está constituida por una secuencia de ADN que codifica un ARN funcional.

**Genotipo:** término utilizado en sentido restringido para describir la constitución genética de un individuo en cuanto a algunos genes específicos; en sentido general, designa la constitución genética completa (expresa o latente) de un individuo.

**Haplotipo:** Un haplotipo es el conjunto de alelos heredados por una persona. El término se emplea principalmente para referirse a estos alelos y suelen heredarse como un haplotipo de cada padre.

**Herencia dominante:** Rasgo fenotípico que sólo precisa un alelo de un determinado gen para expresarse.

**Herencia recesiva:** Rasgo fenotípico que precisa los dos alelos de un determinado gen para expresarse.

**Penetrancia:** Es la frecuencia de la manifestación de un gen en relación con el total de los portadores de dicho gen o proporción de individuos en una población que presentan el fenotipo correspondiente a su genotipo. Esta manifestación puede ser en mayor o menor grado, de ahí que se hable de expresividad como el grado de expresión individual de un fenotipo para un genotipo dado.

**Polimorfismo genético:** Variabilidad de las secuencias de alelos resultantes de la sustitución de un nucleótido por otro, o bien de la inserción o delección de secuencias de ADN y de las repeticiones de secuencias de entre dos y cientos de nucleótidos.

**Reacción en cadena de la polimerasa (PCR):** Tecnología que permite sucesivas búsquedas de fragmentos identificados por su secuencia, a partir de sondas ya conocidas.

**Segregación de alelos:** El ligamiento entre secuencias de ADN se establece mediante el estudio de la segregación de los alelos de dichas secuencias en genealogías. Este tipo de estudios permite la obtención del mapa genético de una determinada región cromosómica. Dicho mapa contendrá puntos de referencia constituidos por los puntos de rotura de una determinada translocación o las secuencias polimórficas repartidas a lo largo de la molécula de ADN. El estudio de ligamiento de secuencias de ADN permite el diagnóstico molecular indirecto de enfermedades hereditarias.

**Secuencias polimórficas** (también conocidas como secuencias anónimas, *loci* anónimos, *loci* polimórficos, o marcadores polimórficos) son secuencias de nucleótidos que, normalmente, no codifican para un producto génico, se distribuyen de forma más o menos aleatoria a lo largo del genoma y presentan como característica singular el hecho de ser polimórficas (variables).

**SSCP** (*Single Strand Conformational Polymorphism*): Análisis de conformación de polimorfismos de cadena sencilla.

**Variación genética:** aparición de variantes genéticas (alelos, genes o genotipos).

## REFERENCIAS

- (1) García-Álvarez I, Castillo S, Mozas P, Tejedor D, Reyes G, Artieda M et al. Diferencias en la presentación clínica en sujetos con fenotipo de hipercolesterolemia familiar por defectos en el receptor LDL y por defectos de la apo B-100. *Rev Esp Cardiol* 2003; 56(8):769-774.
- (2) Real JT, Ascaso JF, Chaves FJ, González C, Puig O, Armengod ME et al. Asociación de factores lipídicos, genotipo de APOE y tipos de mutación del gen del receptor de LDL con el infarto agudo de miocardio en sujetos con hipercolesterolemia familiar heterocigota. *Med Clin (Barc)* 2002; 118(18):681-685.
- (3) Familial Hypercholesterolaemia. Report of a second WHO Consultation. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 1999. WHO/HGN/FH/CONS/99.2.
- (4) Marks D, Wonderling D, Thorogood M, Lambert H, Humphries SE, Neil HA. Screening for hypercholesterolaemia versus case finding for familial hypercholesterolaemia: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess* 2000; 4(29):1-123.
- (5) Alonso R, Castillo S, Civeira F, Puzo J, La Cruz JJ, Pocovi M et al. Hipercolesterolemia familiar heterocigota en España. Estudio descriptivo de 819 casos no relacionados. *Med Clin (Barc)* 2002; 118(13):487-492.
- (6) Mata P, Alonso R, Castillo S, Pocovi M. MEDPED and the Spanish Familial Hypercholesterolemia Foundation. *Atheroscler Suppl* 2002; 2(3):9-11.
- (7) Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. *BMJ* 1991; 303(6807):893-896.
- (8) Poustie VJ, Rutherford P. Dietary treatment for familial hypercholesterolaemia (Cochrane Review). *The Cochrane Library*, Issue 2, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
- (9) Civeira F. Guidelines for the diagnosis and management of heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2004; 173:55-68.
- (10) Edwards JE, Moore RA. Statins in hypercholesterolaemia: a dose-specific meta-analysis of lipid changes in randomised, double blind trials. *BMC Family Practice* 2003; 4:18.
- (11) Mortality in treated heterozygous familial hypercholesterolaemia: implications for clinical management. Scientific Steering Committee

- on behalf of the Simon Broome Register Group. *Atherosclerosis* 1999; 142(1):105-112.
- (12) Khan KS, ter Riet G, Glanville J, Sowden AJ, Kleijnen J, editores. Undertaking systematic reviews of research on effectiveness. CRD's guidance for those carrying out or commissioning reviews. CRD report number 4. York: Center for Reviews and Dissemination. University of York, 2001.
- (13) Cochrane Reviewers' Handbook 4.2.2 [updated March 2004]. In: Alderson P, Green S, Higgins JPT, editors. The Cochrane Library, Issue 1, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Son, Ltd.
- (14) Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM et al. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD initiative. *BMJ* 2003; 326(7379):41-44.
- (15) Moreno V, Sole X. Uso de chips de ADN (microarrays) en medicina: fundamentos técnicos y procedimientos básicos para el análisis estadístico de resultados. *Med Clin (Barc)* 2004; 122(Supl 1):73-79.
- (16) Henke C. DNA-chip technologies. Part 2: State-of-the-art and competing technologies [en línea]. *IVD Technology Magazine*, 1998. [accedido 23-3-2004]. URL: <http://www.devicelink.com/ivdt/>
- (17) Waldmuller S, Freund P, Mauch S, Toder R, Vosberg HP. Low-density DNA microarrays are versatile tools to screen for known mutations in hypertrophic cardiomyopathy. *Hum Mutat* 2002; 19(5):560-569.
- (18) Gemignani F, Perra C, Landi S, Canzian F, Kurg A, Tonisson N et al. Reliable detection of beta-thalassemia and G6PD mutations by a DNA microarray. *Clin Chem* 2002; 48(11):2051-2054.
- (19) Williams RR, Hunt SC, Schumacher MC, Hegele RA, Leppert MF, Ludwig EH et al. Diagnosing heterozygous familial hypercholesterolemia using new practical criteria validated by molecular genetics. *Am J Cardiol* 1993; 72(2):171-176.
- (20) Consejería de Salud. Proceso Asistencial Integrado Riesgo Vascular. Sevilla: Consejería de Salud, 2003.
- (21) Familial Hypercholesterolaemia. Report of a WHO consultation. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 1997. WHO/HGN/FH/CONS/98.7.
- (22) Marks D, Thorogood M, Neil HA, Humphries SE. A review on the diagnosis, natural history, and treatment of familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis* 2003; 168(1):1-14.
- (23) Tejedor D, Jimenez E, López M, del Amo J, Tejedor T, Martínez A et al. A DNA microarray for the detection of 154 mutations causing familial hypercholesterolemia. 74º Congreso Europeo de la Sociedad Europea de Arteriosclerosis S2. 2004.

- (24) Umans-Eckenhausen MA, Defesche JC, Sijbrands EJ, Scheerder RL, Kastelein JJ. Review of first 5 years of screening for familial hypercholesterolaemia in the Netherlands. *Lancet* 2001; 357(9251):165-168.
- (25) Heath KE, Humphries SE, Middleton-Price H, Boxer M. A molecular genetic service for diagnosing individuals with familial hypercholesterolaemia (FH) in the United Kingdom. *Eur J Hum Genet* 2001; 9(4):244-252.
- (26) Marang-van de Mheen PJ, ten Asbroek AH, Bonneux L, Bonsel GJ, Klazinga NS. Cost-effectiveness of a family and DNA based screening programme on familial hypercholesterolaemia in The Netherlands. *Eur Heart J* 2002; 23(24):1922-1930.
- (27) Burke W, Atkins D, Gwinn M, Guttmacher A, Haddow J, Lau J et al. Genetic test evaluation: information needs of clinicians, policy makers, and the public. *Am J Epidemiol* 2002; 156(4):311-318.
- (28) Goldman L, Goldman PA, Williams LW, Weinstein MC. Cost-effectiveness considerations in the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia with medications. *Am J Cardiol* 1993; 72(10):75D-79D.
- (29) Schuster H, Luft FC. Clinical criteria versus DNA diagnosis in heterozygous familial hypercholesterolemia: Is molecular diagnosis superior to clinical diagnosis? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18(3):331-332.
- (30) Food and Drug Administration (FDA). Multiplex test for heritable DNA markers, mutations and expression patterns; draft guidance for industry and FDA reviewers. Rockville: FDA, 2003.
- (31) Umans-Eckenhausen MA, Defesche JC, van Dam MJ, Kastelein JJ. Long-term compliance with lipid-lowering medication after genetic screening for familial hypercholesterolemia. *Arch Intern Med* 2003; 163(1):65-68.
- (32) Comisión Europea. 25 recomendaciones sobre las repercusiones éticas, jurídicas y sociales de los tests genéticos. Luxemburgo: Oficina de Publicaciones Oficiales de las Comunidades Europeas, 2004.
- (33) Holtzman NA, Watson MS, editores. Task Force on Genetic Testing. Promoting safe and effective genetic testing in the United States [en línea]. National Human Genome Research Institute, 2004 [accedido 22-3-2004]. URL: <http://www.genome.gov>