Consenso
para la Implementación de los *Arrays* [CGH y SNP-*arrays*] en la Genética Clínica

© 2012 del contenido: Instituto Roche. Eucalipto, 33. 28016-Madrid www.institutoroche.es
© 2012 de esta edición: Drug Farma, S. L. Antonio López, 249 1.ª planta. 28041-Madrid

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, almacenada o transmitida en cualquier forma ni por cualquier procedimiento electrónico, mecánico, de fotocopia de registro o de otro tipo, sin el permiso previo de los autores.

ISBN: 978-84-15010-13-5
D. L.: M-10474-2012

GRUPO DE TRABAJO

COORDINADORES

Juan C. Cigudosa García
Jefe de Citogenética Molecular, Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO). CIBERER-Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras. Madrid

Pablo Lapunzina Badía
Director-Coordinador del Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM). IDIPaz-Hospital Universitario La Paz-CIBERER-Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras. Madrid

MIEMBROS DEL GRUPO

Guillermo Antiñolo Gil
Jefe de Servicio de Obstetricia y Ginecología. Director de la Unidad de Gestión Clínica de Genética, Reproducción y Medicina Fetal. Profesor Titular de Ginecología y Obstetricia. Unidad de Gestión Clínica de Genética, Reproducción y Medicina Fetal. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

Carmen Ayuso García
Jefa de Servicio de Genética, Instituto de Investigación Sanitaria Fundación Jiménez Díaz. CIBERER ISCIII. Madrid

Pilar Nicolás Jiménez
Investigadora Permanente, Cátedra Interuniversitaria de Derecho y Genoma Humano. Universidad de Deusto / Euskal Herriko Uniberstitate. Bilbao

Francisco Palau Martínez
Profesor de Investigación, Unidad de Genética y Medicina Molecular. Instituto de Biomedicina de Valencia, CSIC. Director Científico, CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER). Valencia

Alberto Plaja Rustein
Responsable de Citogenética Molecular, Programa de Medicina Molecular. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Institut de Recerca (VHIR). Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona

Manuel de la Puente Andrés
Director Gerente, Hospital Universitario de Fuenlabrada. Fuenlabrada

Feliciano J. Ramos Fuentes
Catedrático de Pediatría, Unidad de Genética Clínica, Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa". Facultad de Medicina, Universidad de Zaragoza. Zaragoza

Pedro Serrano Aguilar
Jefe de Servicio de Evaluación y Planificación. Jefe de Grupo y Coordinador del Programa de Evaluación de Servicios de Salud en CIBERESP. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud, Consejería de Sanidad del Gobierno de Canarias. CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). Santa Cruz de Tenerife

Isabel Tejada Mínguez
Responsable del Laboratorio de Genética Molecular, Servicio de Bioquímica. Responsable de la Unidad de Genética del Instituto BIO-CRUCES. Hospital de Cruces. Barakaldo

COLABORADORES

Lidia García Pérez
Técnica de Investigación, Fundación Canaria de Investigación y Salud "FUNCIS"; CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). Santa Cruz de Tenerife

Juan Manuel Ramos Goñi
Técnico de Investigación, Fundación Canaria de Investigación y Salud "FUNCIS"; CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). Santa Cruz de Tenerife

EXPERTOS INVITADOS A LA CONFERENCIA DE CONSENSO

Lluís Armengol i Dulcet
Director Científico, Qgenomics. Barcelona

María José Calasanz Abinzano
Catedrática de Genética / Directora del Servicio de Análisis Genéticos UN. Servicio de Análisis Genéticos / Departamento de Genética Universidad de Navarra (UN). Pamplona

Daniel Callejo Velasco
Evaluación Económica de Tecnologías Sanitarias. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UETS) Agencia Laín Entralgo. Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid. Madrid

Joaquín Dopazo Blázquez
Director de Departamento, Departamento de Bioinformática, Centro de Investigación Príncipe Felipe. Valencia

Montserrat Milá Recasens
Jefa de Sección de Genética Molecular, Servicio de Bioquímica y Genética Molecular, Hospital Clínic de Barcelona. Barcelona

Miguel Moreno Muñoz
Profesor Ayudante Doctor, Departamento de Filosofía II. Universidad de Granada. Granada

Julián Nevado Blanco
Responsable del Área de Genómica Estructural y Funcional, INGEMM (Instituto de Genética Médica y Molecular)-IdiPAZ (Hospital Universitario La Paz. Imsalud). Universidad Autónoma de Madrid, CIBERER. Madrid

Sergio Romeo Malanda
Profesor Ayudante Doctor de Derecho Penal, Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Las Palmas de Gran Canaria

Javier Sánchez Caro
Responsable del Área de Bioética y Derecho Sanitario, Consejería de Sanidad. Comunidad de Madrid. Madrid

Javier Suela Rubio
Director Técnico, NIMGenetics. Madrid

Miguel Urioste Azcorra
Investigador Genética Humana, Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO). Investigador, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER). Madrid

ASESOR EXTERNO

Ángel Carracedo Álvarez
Director de la Fundación Pública Gallega de Medicina Genómica-Servicio Gallego de Salud. CIBERER-Universidad de Santiago de Compostela. Santiago de Compostela

PRESENTACIÓN

Los CGH-*arrays* (*Comparative Genomic Hybridization Arrays*) y los SNP-*arrays* (*Single Nucleotide Polymorphism Arrays*) son potentes e innovadoras tecnologías cuya implantación está permitiendo un cambio extraordinario en el diagnóstico de distintas patologías, especialmente en el ámbito del diagnóstico prenatal y en el diagnóstico e investigación del retraso mental.

La incorporación de estos nuevos recursos diagnósticos es ya una realidad en nuestro entorno, más aún cuando ya se empieza a conocer que son más informativos en términos de resolución (casi diez veces más) que las tecnologías convencionales y que actualmente ya son coste-eficientes. Gracias a estos nuevos test no solo se conseguirán mejores diagnósticos (más efectivos y tempranos) en los síndromes posnatales, sino que también se favorecerá el diagnóstico de patologías que no se detectaban anteriormente en Medicina Prenatal.

En estos momentos se está comenzando a implementar estos recursos en la rutina clínica, aunque no sin ciertos obstáculos. Las dificultades derivan fundamentalmente del cambio de paradigma que supone su implementación y, en parte, del coste que lleva aparejado el cambio de tecnología. Además, hasta ahora existía un vacío científico y legal en lo que respecta a la recomendación y la regulación, respectivamente, del uso de las tecnologías de *microarrays* en España.

De ahí el interés y la necesidad de mejorar el conocimiento, difusión y generalización de estas tecnologías de diagnóstico genómico, un objetivo que se ha pretendido cubrir con la creación de un grupo multidisciplinar de expertos. Así surgió el Grupo para el Consenso para la Implementación de los *Arrays* [CGH y SNP-*arrays*] en la Genética Clínica, que ha sido promovido por el Instituto Roche.

El Grupo nació a partir de una idea original del Dr. Juan C. Cigudosa, jefe del Laboratorio de Citogenética Molecular del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO) y del equipo del Instituto Roche, a la que se sumó inmediatamente el Dr. Pablo D. Lapunzina, coordinador responsable del Instituto de Genética Médica y Molecular del Hospital Universitario La Paz (Madrid). Dando un paso más, este Grupo de Trabajo se planteó como principal actividad la redacción de un documento que analizase objetivamente las evidencias existentes en este ámbito desde el punto de vista científico, tecnológico y de coste-efectividad y que consensuase los puntos de incertidumbre a través de la expe-

riencia propia de los miembros del Grupo y de otros expertos que han participado en los grupos de discusión. Fruto de este trabajo es este documento que pretende aportar una visión común y unas recomendaciones útiles sobre la utilización de los CGH-*arrays* y SNP-*arrays* en el diagnóstico prenatal y en el diagnóstico e investigación clínica en síndromes posnatales.

El objetivo general de este proyecto ha sido confeccionar un documento sobre el uso, aplicación e implementación de esta tecnología en medicina, que sirva para orientar a los profesionales en el buen uso de la misma, en las indicaciones correctas y con los controles de calidad apropiados. Esto también repercutirá en un mejor diagnóstico y tratamiento de los pacientes, lo que sin duda contribuirá a mejorar la situación de las familias.

Sin lugar a dudas, se ha efectuado un enorme y provechoso esfuerzo por discutir los pros y los contras de estas tecnologías, de su aplicación clínica; por evaluar el impacto sociosanitario de estas aplicaciones, y por estudiar las posibles repercusiones éticas y jurídicas derivadas de incorporar estas tecnologías genómicas al arsenal de recursos de diagnóstico genético y clínico. Así ha sido posible elaborar un conjunto de recomendaciones sobre estos temas que, estoy convencido, serán extraordinariamente útiles tanto para el personal sanitario y asistencial como para los responsables de la gestión sanitaria que regula esa atención.

El trabajo del Grupo y el documento de consenso que se ha redactado abordan distintos aspectos de crucial importancia, como la evaluación tecnológica y de laboratorio, la aplicabilidad clínica, el marco legal y ético, la epidemiología del retraso mental y la organización de la atención sanitaria de estas enfermedades, y la evaluación económica. De indudable valor son las recomendaciones finales que formulan los expertos y que tienen por objeto facilitar y optimizar la aplicación clínica de los CGH-*arrays* en el diagnóstico genético; de esta forma se sintetizan consejos prácticos que deben seguir los servicios o centros de genética que ofrezcan tecnologías genómicas.

Junto a los doctores Juan Cruz Cigudosa y Pablo Lapunzina, forman actualmente parte del Grupo para el Consenso relevantes científicos, clínicos y profesionales de otras áreas afines que, con su experiencia, ánimo, esfuerzo y dedicación han hecho posible este magno proyecto. Destaca especialmente la labor que ha llevado a cabo como asesor externo Ángel Carracedo, director de la Fundación Pública Gallega de Medicina Genómica-Servicio Gallego de Salud CIBERER-Universidad de Santiago de Compostela.

A todos ellos y al resto de personas que han colaborado en la puesta en marcha del Grupo para el Consenso y en la elaboración de este documento de consenso les doy mi más sincera enhorabuena y mi agradecimiento personal. Tan solo su calidad personal supera su excelencia profesional.

Jaime del Barrio
Director General del Instituto Roche

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN **13**

Justificación del proyecto 13

Objetivo 13

METODOLOGÍA **15**

1. ÁREA DE EVALUACIÓN TECNOLÓGICA Y DE LABORATORIO **17**

1.1. Incorporación de la genómica al diagnóstico genético: de la hibridación genómica comparada a los *microarrays* de CGH 17

1.2. Tipos y funcionalidad de los *array*-CGH 20

1.2.1. *Microarrays* de BAC 20

1.2.2. *Microarrays* de oligonucleótidos 21

1.2.3. *Microarrays* de SNP 23

1.3. Situación actual de la tecnología: diseños disponibles, fabricación interna, obtención de marcado CE (conformidad europea) 23

1.3.1. Los *microarrays* de fabricación propia 23

1.3.2. Los *microarrays* de fabricación industrial (comerciales) 24

1.3.3. Los *microarrays* de diseño original y fabricación comercial (*microarrays* personalizados o "customizados") 24

1.3.4. La resolución teórica y real de un microarray 24

1.3.5. Marcaje CE para el empleo de los *arrays*-CGH en diagnóstico clínico 26

1.4. Análisis funcional de tecnología 27

1.4.1. Ventajas y beneficios de los *microarrays* 27

1.4.2. Comparativa con otros métodos: cariotipo, FISH, qF-PCR, SKY (cariotipo espectral multicolor), MLPA 28

1.4.2.1. Cariotipo 28
1.4.2.2. FISH 29
1.4.2.3. FISH y qF-PCR para estudio de aneuploidías 29
1.4.2.4. SKY o M-FISH (multi-FISH) 30
1.4.2.5. MLPA 30
1.4.3. Limitaciones del *array*-CGH 30
1.4.4. Beneficios y usos potenciales 32
1.5. Requerimientos técnicos y de funcionamiento profesional para la realización de experimentos genómicos y su aplicación al diagnóstico 33
1.5.1. Requerimientos técnicos y profesionales 33
1.5.2. Requerimientos legales 34
1.5.2.1. Licencia de Actividad Sanitaria 34
1.5.2.2. Acreditación UNE-EN-ISO 15189 34
1.5.2.3. Controles de calidad externos e intercomparaciones 35
1.6. Recomendaciones técnicas y profesionales 35
1.7. Bibliografía 37

2. ÁREA DE APLICACIÓN CLÍNICA 41
2.1. Introducción 41
2.2. Indicaciones más comunes de uso de los *arrays*-CGH 42
2.2.1. Población de pacientes en la que aplicar los *arrays*-CGH 42
2.2.1.1. Retraso mental, trastornos del aprendizaje, autismo y discapacidad intelectual 42
2.2.1.2. Retraso mental o discapacidad intelectual grave o severa (RMS) 43
2.2.1.3. Retraso mental leve/moderado (RMLM) 44
2.2.1.4. Etiología del RM/DI 44
2.2.1.5. Causas genéticas de RM/DI 44
2.2.1.6. Síndromes genéticos clínicamente reconocibles 45
2.2.1.7. Pacientes con trastornos de la fertilidad, esterilidad y/o con abortos reiterados 45
2.2.1.8. Pacientes con talla baja 47
2.2.1.9. Pacientes con patologías específicas: “personalización de *arrays*” 47
2.2.2. Diagnóstico prenatal 47
2.2.3. Hemato-Oncología 49
2.2.4. Diagnóstico preimplantacional, células mesenquimales y terapia celular 50
2.3. Protocolo mínimo de evaluación de un paciente antes de la realización de un *array*-CGH 51

2.3.1. Genética clínica posnatal 51
2.3.1.1. Pacientes con retraso mental, trastornos del espectro autista y/o anomalías congénitas múltiples 51
2.3.1.2. Síndromes genéticos clínicamente reconocibles 52
2.3.1.3. Pacientes con trastornos de la fertilidad, esterilidad y/o con abortos frecuentes 52
2.3.1.4. Pacientes con talla baja 53
2.3.1.5. Pacientes con patologías específicas o dentro de un grupo específico de patologías 53
2.3.2. Diagnóstico prenatal 53
2.3.3. Onco-Hematología 53
2.3.4. Diagnóstico preimplantacional, células mesenquimales y terapia celular 54
2.4. Bases de datos 54
2.4.1. Bases de datos de utilidad para el análisis e interpretación de los *arrays*-CGH: OMIM, UCSC, Decipher 54
2.4.1.1. OMIM 54
2.4.1.2. UCSC 54
2.4.1.3. Decipher 55
2.4.2. Bases de datos de variantes genómicas 55
2.4.2.1. Database of Genomic Variants 55
2.4.2.2. Ensembl 56
2.4.2.3. Genecards and GeneReviews 56
2.4.3. Desarrollo de una base de datos de CNV a través de los Institutos Nacionales de la Salud de los EE. UU. 56
2.5. Nomenclatura de los *arrays*. Variantes normales y patogénicas. Plataformas de *arrays*-CGH para el uso clínico-asistencial 58
2.5.1. Evaluación de la patogenicidad de una CNV 58
2.5.1.1. Duplicaciones segmentarias 58
2.5.1.2. Clasificación de las variantes en los *arrays*-CGH 58
2.5.2. Nomenclatura de los *arrays*-CGH. Sistema ISCN 60
2.5.2.1. Algunos ejemplos sobre informes 60
2.5.3. Los informes de *arrays* 61
2.5.3.1. Información mínima que debe contener un informe clínico de *arrays* 61
2.5.3.2. Ejemplo de informe tipo de un *array*-CGH 61
2.5.4. Comparación de plataformas de uso clínico de los *arrays*-CGH 61
2.5.5. Recomendaciones para la cobertura de los *arrays*-CGH y su resolución 63
2.5.6. Impacto de los reordenamientos equilibrados y del mosaicismo de bajo porcentaje en la sensibilidad clínica de los *arrays*-CGH 64

2.6. Impacto clínico inmediato y a largo plazo de la implementación de los *arrays*-CGH 65
2.6.1. Resultados comparativos entre el cariotipo y los *arrays*-CGH 65
2.6.2. Impacto en el diagnóstico clínico inmediato de los *arrays*-CGH 66
2.7. Recomendaciones clínicas 69
2.8. Bibliografía 70

3. MARCO LEGAL Y ÉTICO 77
3.1. Introducción: razones para una atención especial desde el punto de vista jurídico y ético a la tecnología de los *microarrays* de CGH 77
3.1.1. La dificultad en la interpretación de los resultados de las pruebas 77
3.1.2. Marco general ético y legal 78
3.2. Implicaciones para los profesionales y los pacientes. Principios generales 81
3.2.1. Garantías de equidad en el acceso a los análisis mediante *microarrays* de CGH 81
3.2.2. Garantías en el proceso de información y asesoramiento 81
3.2.3. Garantías en la custodia y gestión de los datos genéticos personales obtenidos 82
3.3. Régimen normativo 82
3.3.1. Diagnóstico e investigación 82
3.3.2. El proceso del consejo genético. Importancia particular en el diagnóstico con *microarrays* de CGH 85
3.3.3. Criterios de calidad de los centros 86
3.3.4. Los profesionales implicados 87
3.3.5. Contenido mínimo de la información que debe recibir el paciente antes del estudio 88
3.4. Cuestiones particulares 89
3.4.1. Diagnóstico preimplantatorio 89
3.4.2. Diagnóstico prenatal. LIB y Ley Orgánica 2/2010, de 3 de marzo, de salud sexual y reproductiva y de la interrupción voluntaria del embarazo 91
3.4.3. Diagnóstico de menores 92
3.4.4. Diagnóstico de personas sin capacidad para consentir 93
3.4.5. Utilización de muestras y datos de fallecidos 94
3.5. Recomendaciones legales y éticas 95
3.6. Bibliografía 97

4. EPIDEMIOLOGÍA Y SALUD PÚBLICA. DESARROLLO, APROBACIÓN, FINANCIACIÓN, ORGANIZACIÓN Y USO DE LAS PRUEBAS DE DIAGNÓSTICO GENÉTICO DESDE LA PERSPECTIVA DE SALUD PÚBLICA **101**

4.1. Introducción 101

4.2. Epidemiología del retraso mental o discapacidad intelectual (RM/DI) y otras condiciones asociadas 102

4.2.1. Definiciones y criterios diagnósticos 102

4.2.2. Búsqueda de información y limitaciones de los hallazgos 103

4.2.3. Prevalencia global del RM/DI 103

4.2.4. El RM/DI en los trastornos del espectro autista 104

4.3. Incorporación y financiación de las pruebas de diagnóstico y análisis genético 105

4.4. Planificación de los nuevos Servicios de Diagnóstico Genético Molecular 108

4.5. El problema de las instituciones en España 110

4.6. Políticas regulatorias sobre las pruebas genéticas en España y en la Unión Europea (UE) 111

4.7. Instrumentos para guiar las decisiones políticas y clínicas 114

4.8. Aspectos éticos de la epidemiología genética 115

4.9. Aspectos sociales y familiares relacionados con las pruebas de diagnóstico genético 117

4.10. Recomendaciones 118

4.11. Bibliografía 119

5. ÁREA DE EVALUACIÓN ECONÓMICA: REVISIÓN SISTEMÁTICA DE COSTE-EFECTIVIDAD **123**

5.1. Introducción 123

5.2. Revisión sistemática de evaluaciones económicas 124

5.2.1. Material y método 124

5.2.2. Resultados 125

5.2.3. Otras revisiones de evaluaciones económicas identificadas 131

5.3. Consideraciones metodológicas para la evaluación económica de las tecnologías basadas en *microarrays* de CGH 132

5.3.1. La elección de la medida de resultado 132

5.3.2. Los costes 134

5.3.3. Otras cuestiones metodológicas 134

5.4. Conclusiones y recomendaciones 135

5.5. Bibliografía 136

6. APLICACIÓN AL ESTUDIO DE COSTES EN UN ÁMBITO HOSPITALARIO **141**

6.1. Introducción. Razones para realizar un estudio de costes 141

6.2. Campo de aplicación del estudio 142

6.2.1. Campo de aplicación de los *arrays*-CGH 142

6.2.2. Tipo de *arrays*-CGH 142

6.2.3. Costes de personal y amortización del aparataje 143

6.2.4. Tasas de detección y técnicas de confirmación requeridas 143

6.3. Evaluación del coste económico de las técnicas de citogenética convencional, FISH, MLPA y *array*-CGH 144

6.3.1. Citogenética convencional 145

6.3.2. FISH 146

6.3.3. MLPA 147

6.3.4. *Arrays*-CGH 148

6.4. Conclusiones 149

6.5. Recomendaciones 152

6.6. Bibliografía 152

RECOMENDACIONES SOBRE EL USO CLÍNICO DE LOS *ARRAYS*-CGH **155**

ANEXO I. ACREDITACIÓN DE CENTROS, SERVICIOS Y ESTABLECIMIENTOS SANITARIOS **163**

ÍNDICE DE TÉRMINOS **167**

ÍNDICE DE ABREVIATURAS **177**

INTRODUCCIÓN

JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO

Los *microarrays* de CGH (*arrays*-CGH) y los *microarrays* de SNP (SNP *arrays*) constituyen una nueva tecnología con un potencial tal que los expertos creen inevitable que se constituya en una herramienta clave en el diagnóstico de distintas patologías en un amplio espectro de áreas clínicas.

La tecnología de *array*-CGH permite detectar cambios en el número de copias a través de todo el genoma con alta resolución y con rapidez, y puede, además, ser implementada de forma automatizada en plataformas de alto rendimiento.

Una aplicación importante de esta tecnología es la investigación de amplificaciones, deleciones y reordenamientos cromosómicos, que pueden ser factores etiológicos en el retraso mental, en la discapacidad intelectual y/o en el trastorno del aprendizaje, condiciones que representan un problema importante de salud pública, y en los que la etiología sigue siendo desconocida en una gran proporción de casos. Además, son una herramienta de gran utilidad en el estudio de trastornos del espectro autista y/o anomalías congénitas múltiples.

Dadas las características y el potencial de esta nueva tecnología, se ha constituido un Grupo de Trabajo para evaluar y consensuar la aplicación de estas herramientas genómicas en el diagnóstico prenatal y en el diagnóstico e investigación clínica en síndromes posnatales.

OBJETIVO

El objetivo general de este proyecto es confeccionar un documento sobre el uso, aplicación e implementación de los *arrays*-CGH y los SNP *arrays* en el ámbito clínico que sirva para orientar a los profesionales en su uso adecuado, y en el establecimiento de las indicaciones correctas y de los controles de calidad apropiados.

Este objetivo también repercutirá en un mejor diagnóstico y tratamiento de los pacientes, lo que sin duda contribuirá a mejorar la situación de las familias, a llegar a un diagnóstico de su enfermedad, a mejorar el acceso a la educación cuando hay necesidades especiales y a tener acceso a grupos de soporte y, finalmente, a llevar a cabo una planificación reproductiva.

Objetivos específicos

1. Análisis de la tecnología en los distintos ámbitos de aplicación. Ventajas y limitaciones de la técnica, comparación con otros métodos diagnósticos y entre diferentes plataformas. Análisis de la situación actual de los laboratorios que disponen de dicha técnica y requerimientos mínimos consensuados (espacio, personal, plataformas, clones, expertise…). Control de calidad (directrices ECA-European Cytogeneticists Association).

2. Análisis de la situación actual de la práctica clínica y de los protocolos en distintos centros. Recomendaciones para su uso en las diferentes situaciones e indicaciones (prenatal/posnatal, síndromes conocidos y en investigación). Propuesta de circuito paciente y protocolos. Bases de datos: recomendaciones de utilización y propuesta para estandarizar características fenotípicas. Consejo genético.

3. Marco legal y ético de su potencial aplicación tanto en diagnóstico prenatal como en síndromes posnatales.

4. Epidemiología y Salud Pública. Análisis desde el punto de vista de salud pública. Evaluación, regulación y financiación de las nuevas pruebas de diagnóstico genético y las posibles alternativas organizativas y de acreditación.

5. Evaluación económica de la tecnología. Revisión de las pruebas de coste efectividad de los *arrays*-CGH como tecnología alternativa al diagnóstico genético y análisis de las particularidades de la evaluación económica en este campo.

6. Aplicación al estudio de costes en un ámbito hospitalario. Evolución del incremento de costes derivado de la sustitución del cariotipo convencional y otras pruebas complementarias, y análisis de si el incremento de diagnósticos justifica su utilización.

METODOLOGÍA

Partiendo de los objetivos de este documento, la metodología de elaboración se planteó siguiendo las normas y directrices propias de este tipo de documentos, es decir, trabajo multidisciplinario, coordinado, repartido por áreas y consensuado en reunión de expertos (conferencia de consenso).

El trabajo se inició con dos reuniones, una de los coordinadores para establecer las líneas generales del proyecto, y posteriormente otra de estos con el grupo de trabajo en la que se establecieron cinco bloques temáticos o mesas de trabajo, responsabilizándose del desarrollo de cada uno de los temas los miembros de dicho grupo de trabajo y algunos colaboradores invitados a participar en razón de su experiencia en aspectos concretos a abordar.

Los temas, elaborados a partir de la revisión de la literatura y la experiencia profesional de los expertos, se circularon y discutieron entre todo el grupo, y el resultado final de esta labor fue la documentación que se presentó para el consenso.

A continuación, se propuso una selección de expertos, y de cara a la reunión de consenso se constituyeron tres grupos de trabajo que habrían de discutir las ponencias y elaborar las correspondientes conclusiones:

- **Grupo 1:** Tecnología y legislación.
- **Grupo 2:** Clínica.
- **Grupo 3:** Salud pública, economía y planificación.

Cada uno de estos grupos estaba formado por, al menos, un miembro del grupo de trabajo y expertos invitados de las diferentes áreas a abordar. Para facilitar su participación, todos los asistentes a la reunión de consenso recibieron, previamente a la reunión, la documentación elaborada por el comité.

La reunión de consenso (Madrid, 28 de junio 2011) se estructuró en tres partes:

- Sesión plenaria, cuyo objetivo era realizar una breve presentación de los aspectos fundamentales de cada uno de los temas.
- Grupos de trabajo: discusión de los temas y establecimiento de conclusiones.
- Sesión plenaria: presentación y discusión de las conclusiones de cada grupo.

De esta manera, durante la reunión todos los participantes pudieron contribuir activamente a la discusión y al consenso definitivo basado en el trabajo de las ponencias.

Tras este proceso, los coordinadores revisaron el documento generado y este se sometió de nuevo a los miembros del comité de expertos y a un revisor externo para su redacción final, versión que constituye el contenido de esta guía.

1. ÁREA DE EVALUACIÓN TECNOLÓGICA Y DE LABORATORIO

1.1. INCORPORACIÓN DE LA GENÓMICA AL DIAGNÓSTICO GENÉTICO: DE LA HIBRIDACIÓN GENÓMICA COMPARADA A LOS *MICROARRAYS* DE CGH

En los últimos años las herramientas de análisis genético han sufrido una revolución técnica comparable a la incorporación del microscopio en los laboratorios. Han aparecido sistemas de análisis genómico masivo que permiten analizar en un solo experimento el estado de miles de genes. Es decir, estudiar ahora la relación gen-enfermedad no se basa en analizar un único gen candidato y sus efectos, sino en analizar el comportamiento de miles de genes de forma simultánea. Estos sistemas, denominados genéricamente como matrices, *arrays*, *microarrays* o *biochips*, están cambiando nuestra forma de plantear problemas y extraer conclusiones de los experimentos y análisis, ya que nos ofrecen una foto compleja del conjunto del genoma. Este conjunto de datos sobre el fenotipo (los caracteres que vemos) y el genotipo (la disposición exacta del contenido genético), analizados de forma sistemática mediante herramientas de análisis masivo, constituye el cuerpo esencial de lo que denominamos Genómica. La Genómica, por tanto, intenta proporcionar a los investigadores en biología el equivalente a la tabla periódica de los elementos, es decir, un inventario de todos los genes que contribuyen y se coordinan para explicar la existencia y funcionalidad de cualquier ser vivo. Para ser efectivo, este inventario tiene que estar asociado a un sistema de clasificación que identifique subconjuntos de genes que actúan de forma coordinada para "conformar" el fenotipo del individuo.

Sin duda, la mayor contribución de los estudios con *microarrays* reside en la taxonomía de las enfermedades. Clasificar un determinado fenotipo (un síntoma, un conjunto de síntomas en forma de síndrome, un tumor específico, etc.) con nombre y apellidos, de la forma menos ambigua posible, permite ajustar el diagnóstico y el tratamiento casi de forma individual, lo que es **la base, la piedra angular, de la medicina individualizada**. Sin embargo, realizar una filiación o llegar de manera adecuada al diagnóstico de un caso real depende de muchas variables: las circunstancias de recogida de la muestra (hospital, laboratorio), el rigor en la descripción inicial de todas las condiciones (anamnesis, datos de laboratorio), la disponibilidad de herramientas de diagnóstico adecuadas y, por último, la experiencia del profesional. Conjugar todos estos elementos tendría que tener como final el desarrollo de una clasificación de las enfermedades que pretenda ser universal y efectiva.

El diagnóstico genético, basado fundamentalmente en la citogenética y en la genética molecular, es una pieza fundamental en la práctica clínica asistencial moderna. Así, por ejemplo, las alteraciones genéticas que ocurren en forma de pérdida o ganancia de material genético (deleciones y duplicaciones o amplificaciones, respectivamente),

localizadas en regiones concretas en el genoma, son una posible causa de múltiples enfermedades, como el cáncer (1) o los síndromes con discapacidad intelectual y las malformaciones (2), entre muchos otros. Estas alteraciones son analizadas de una manera rutinaria en los laboratorios de genética clínica, utilizando para ello técnicas convencionales, como el cariotipo (3), la hibridación *in situ* fluorescente (FISH, del inglés *fluorescent in situ hybridization*) (4) o técnicas de biología molecular como la amplificación de sondas por *multiplex* dependiente del ligando de ADN (MLPA, del inglés *multiple ligand-specific probe amplification*) (5).

En las últimas tres décadas se han desarrollado sistemas de detección de alteraciones en el número de copias de ácido desoxirribonucleico (ADN) presentes en una muestra problema a lo largo de todo su genoma mediante la técnica de hibridación genómica comparada (CGH, por sus siglas en inglés de *comparative genomic hybridization*) (6). La CGH, que se basa en la hibridación competitiva de dos ADN (el ADN problema y el ADN control normal) marcados con distintos fluorocromos, detectaba esos cambios sobre cromosomas normales que se utilizaban como molde para la hibridación. En resumen, se marcaba el ADN del problema con un fluorocromo (tradicionalmente verde) y un ADN normal, o control, con un fluorocromo diferente (tradicionalmente rojo). Ambos ADN se mezclaban en cantidades equimolares y se realizaba una hibridación *in situ* sobre cromosomas metafásicos normales. Ambos ADN competían por hibridar en los mismos lugares cromosómicos. En condiciones normales (por ejemplo un caso problema sin alteraciones genéticas), como la cantidad de ADN marcado en rojo (control) y verde (problema) era la misma, el resultado final eran cromosomas marcados en color amarillo por contener una mezcla en proporción 1:1 de ambos fluorocromos (rojo + verde = amarillo). En condiciones patológicas, si el caso problema contenía alguna ganancia cromosómica, la cantidad de ADN del caso disponible para hibridar era mayor, y la hibridación de esa zona resultaría en una mayor proporción de fluorocromo del ADN problema (verde). Al contrario, si el caso problema contenía una deleción (pérdida), la región delecionada aparecería en rojo, ya que habría más cantidad de ADN normal (rojo) para hibridar en esa región cromosómica. La CGH permitía, por tanto, la detección de ganancias y pérdidas de regiones cromosómicas en todo el genoma del caso problema por la comparación de las intensidades de las señales de hibridación.

La CGH ha contribuido significativamente al conocimiento actual de las alteraciones genómicas en varias patologías, y de forma relevante en Oncología. Además de definir patrones de ganancias y pérdidas específicas de tumor, proporciona información para la identificación de nuevos genes implicados en el cáncer. Esta técnica se ha utilizado sobre todo para detectar alteraciones cromosómicas en tumores sólidos, en los que la obtención de metafases presenta muchas dificultades técnicas. Todas las alteraciones cromosómicas, ganancias y pérdidas, descritas en cáncer por CGH se pueden consultar en la base de datos actualizada de la Universidad de Helsinki (http://www.helsinki.fi/~lgl_www/CMG.html).

A pesar de sus numerosas ventajas, la CGH tiene algunos inconvenientes de gran calado. Por ejemplo, la sensibilidad de esta técnica depende del grado de complejidad clonal

presente en la muestra. Un mosaico genético, situación en la que en la misma muestra coexisten poblaciones celulares de diferente composición genómica, es difícil de analizar mediante CGH. La población clonal debe suponer, al menos, un 30% de la población total para que los cambios sean detectables. En esa situación, no detecta diferentes clones celulares, sino que proporciona un valor medio de ganancias y pérdidas. Otra desventaja es que la CGH solo detecta cambios de dosis génica y no detecta translocaciones cromosómicas u otros reordenamientos equilibrados. Por último, la CGH sobre los cromosomas tiene su mayor desventaja en su limitada capacidad de resolución. Al fin y al cabo, el límite de resolución es definido por el binomio cromosoma y microscopio, por lo que las alteraciones genéticas que impliquen regiones del genoma de tamaño inferior a 3-5 megabases no se detectan (7).

La solución al problema de la baja resolución de la CGH vino de la incorporación de la tecnología genómica a los laboratorios de citogenética molecular. Así, mediante los *microarrays*, la hibridación competitiva de los ADN de la muestra problema más el control pasó de realizarse sobre cromosomas a realizarse sobre segmentos de ADN de tamaño mucho menor que un cromosoma. Estos fragmentos (a los que denominamos sondas) tienen coordenadas precisas (sabemos dónde están en el genoma) y su secuencia es conocida, lo que permite aumentar la resolución de la tecnología hasta miles de veces la correspondiente a un cariotipo convencional. Inicialmente, estas plataformas estaban impresas en los propios laboratorios, utilizando para ello sondas basadas en cromosomas artificiales bacterianos (BAC, del inglés *bacterial artificial chromosome*). La primera descripción la hicieron Solinas-Toldo y col. en 1997 (8) y la denominaron CGH basada en matriz, y Pinkel y col. en 1998 y la llamaron *array*-CGH (9). A pesar de tratarse de una tecnología desarrollada de forma no industrial, enseguida aparecieron publicaciones sobre su utilidad clínica. La primera publicación sobre el tema aparece en 2002. En ella, Veltman y cols. (10) describen la utilización del *array*-CGH en regiones subteloméricas. Resaltan las ventajas de la técnica: permite analizar en una sola reacción 77 sondas subteloméricas a partir de solo 500 ng de ADN genómico del paciente. En este artículo los autores prevén un profundo impacto del *array*-CGH subtelomérico en el diagnóstico y el consejo genético de pacientes con retraso mental; pronostican que, en el futuro, con esta técnica se llevará a cabo un análisis genómico de número de copias en una sola reacción, con una resolución sin precedentes y haciendo posible la identificación de genes causantes de enfermedad. Más tarde, el grupo de Schoumans y col. (11) utilizaron el *array*-CGH en 10 casos de alteraciones cromosómicas crípticas ya diagnosticados con FISH para confirmar la robustez de la técnica. Ellos emplearon *arrays* de BAC con una resolución de 1 Mb y concluyeron que, cuando se introduzca esta técnica en laboratorios de rutina, se podría diagnosticar nuevos desequilibrios y se describirán nuevos síndromes. Además, también indican que para detectar alteraciones más pequeñas será necesario mejorar los *arrays*. Este tipo de *arrays* de BAC de 1 Mb de resolución ha sido empleado con profusión en el diagnóstico genético de retraso mental y síndromes polimalformativos.

En el año 2005 apareció el primer *array*-CGH comercial de oligonucleótidos que realizaba una cobertura completa del genoma con 44.000 puntos, a una resolución media de aproximadamente 45 kilobases. Este primer *array*, desarrollado por la compañía Agilent (12),

supuso un cambio global en el trabajo en la genómica de los *arrays*; de una técnica artesanal, con protocolos poco definidos y cristales impresos en forma casera en escaso número, se pasaba a una producción altamente tecnológica de miles de cristales por año y a un protocolo sencillo y estandarizado, con criterios de calidad validados internacionalmente.

Como se recoge en el conjunto de este documento, el *array*-CGH se utiliza ya en la clínica, especialmente en las áreas de estudio genético posnatal (en el diagnóstico de pacientes con retraso mental, psicomotor o dismorfias). El uso del *array*-CGH ha sido y está siendo especialmente útil en tres situaciones diferentes: por una parte, para caracterizar un síndrome desconocido cuya alteración genética es críptica para el cariotipo. Por otra parte, para descartar formas más agresivas de ciertos síndromes asociadas a deleciones cromosómicas. Por último, sirve para la identificación precisa de marcadores extracromosómicos, que no podemos conocer mediante técnicas de citogenética convencional (13-15).

1.2. TIPOS Y FUNCIONALIDAD DE LOS *ARRAY*-CGH

Por razones históricas, los *microarrays* que se incorporaron en primer lugar a la investigación biomédica y que, por tanto, son los de uso más frecuente y extendido fueron los *microarrays* de cADN, empleados casi exclusivamente en estudios sobre análisis masivo o global de la expresión genética de los organismos (16). Esta monografía está orientada a la práctica clínica y el diagnóstico genético por lo que, a fin de simplificar y unificar el mensaje, los *microarrays* de expresión se excluyen de la descripción. De hecho, aunque la determinación de los perfiles de transcripción fuera la aplicación inicial y más conocida de los *biochips* de ADN, el formato *microarray* también se está utilizando de manera eficaz, al menos, en otros dos tipos de experimentos: los *microarrays* de ADN genómico diseñados para el estudio de las alteraciones en el número de copias de ADN (*copy number variations* o CNV) presentes en la muestra a estudio, y los *microarrays* diseñados para la detección masiva y simultánea en una muestra problema del genotipo que presenta cientos de miles de polimorfismos de un único nucleótido (*single nucleotide polymorphisms* o SNP).

1.2.1. *Microarrays* de BAC

Los *microarrays* de BAC fueron el primer sistema empleado de *arrays*-CGH para la investigación y la clínica. En esencia, un BAC es una fragmento de ADN bicatenario y circular de una longitud media de 150 Kb, que se mantiene y propaga, como un ADN huésped, en un clon bacteriano. Para obtener el ADN del BAC, el cultivo se produce como cualquier otro cultivo bacteriano, se extrae ADN a partir del cultivo y, tras purificarlo, se puede mantener para su uso posterior. En este tipo de *microarrays*, cada sonda o molde que se coloca (también llamado impresión) en el soporte físico (cristal o porta) es ADN obtenido de un único BAC. Si el *microarray* es un diseño del propio investigador, este puede decidir, a tenor de sus necesidades, si quiere tener más o menos resolución, si quiere cubrir una(s) zona(s) específica(s) del genoma o si, por ejemplo, quiere cubrir el genoma en su totalidad.

Los primeros *arrays* de BAC que estuvieron disponibles incluían unos 3.000 clones y tenían una resolución de 1 Mb. Posteriormente, los sistemas de impresión de *arrays*-CGH de BAC se mejoraron, alcanzando un máximo de resolución de 30.000 clones, con una cobertura casi completa del genoma (17, 18). En general, se fabricaban en centros de investigación y el proceso industrial dependía bastante de factores no controlables (localización inexacta de los BAC en el mapa genómico, contaminaciones cruzadas, recombinaciones, etc.). Si los *arrays* de BAC son producidos por el investigador, aunque el coste de los materiales es más económico, finalmente este precio se equilibra, ya que los controles de calidad son más caros y consumen más tiempo de análisis. En la Tabla 1.1. se comparan los tres tipos fundamentales de *microarrays* de CGH.

1.2.2. *Microarrays* de oligonucleótidos

Como se ha mencionado anteriormente, los *microarrays* de oligonucleótidos fueron una evolución de la tecnología de *arrays*-CGH. Los oligonucleótidos son moléculas que contienen unos 60-80 pares de bases sintetizados de forma exclusiva para su inclusión en el *microarray*, y pueden contener variantes tipo SNP (*microarray* de SNP) (19, 20). Estos segmentos de ADN tienen unas secuencias genómicas de localización definida en el genoma y con un contenido genético conocido. Este primer *array* de oligonucleótidos, destinado a detectar CNV y realizado por la compañía Agilent en 2004 (12), supuso un cambio global en el trabajo en la genómica de los *arrays*: de una técnica casera, con protocolos poco definidos y con cristales impresos en escaso número, se pasaba a una producción altamente tecnológica de miles de cristales por año y a un protocolo sencillo y estandarizado, con criterios de calidad validados internacionalmente. Los *arrays* de oligos se sintetizan de manera robotizada *in situ*, fijan el contenido en GC y la temperatura de fusión, por lo que se facilita una hibridación uniforme.

Como aparece recogido en la Tabla 1.1., las ventajas de los *arrays* de oligonucleótidos frente a los *arrays* de BAC son numerosas y tienen su base en la posibilidad de incluir cientos de miles de sondas en un solo ensayo, potenciando enormemente su resolución a la hora de definir con exactitud los límites de las alteraciones genómicas y a la hora de detectar cambios de menos de 100-150 Kb (límite funcional de los *arrays* de BAC). Otras dos grandes ventajas desde el punto de vista científico son que las compañías que producen los *arrays* tiene una ingente cantidad de sondas posibles (de hecho, tiene una cobertura que permite cubrir por completo la secuencia del genoma) por lo que, a la hora de diseñar una plataforma, los límites de cobertura y resolución son muy generosos; y, por último, que los oligonucleótidos que se incluyen en el *array* son de secuencia conocida, por lo que, al describir la alteración, se puede indicar la implicación de un *locus* determinado (un gen o parte del mismo). Este hecho permite realizar un diagnóstico más eficaz y un consejo genético (si es requerido) con mejores elementos y más completo.

En general, se admite que los *arrays* basados en oligonucleótidos tienen una capacidad diagnóstica mayor que los *arrays* basados en BAC (14,83% frente a 9,76%) (21, 22).

Tabla 1.1. Resumen de características de los tres tipos de plataformas genómicas

Tipo de *array*	Objetivo	Ventajas	Desventajas
CGH de BAC	Detecta ganancias y pérdidas en las regiones del genoma cubiertas por el *array*	1. No muy dependiente de desarrollos de *software* 2. Validación muy accesible por FISH a partir de los clones BAC alterados	1. Poca resolución en los límites físicos y genéticos de la alteración 2. Disponibilidad limitada de sondas para un diseño de alta cobertura 3. Resolución limitada para cambios de menos de 100 Kb 4. El método de producción introduce variables intrínsecas 5. Los cambios se delimitan por regiones y no por secuencias anotadas
CGH de oligonucleótidos	Detecta ganancias y pérdidas de regiones del genoma	1. Permite conocer el contenido y secuencias genéticas implicadas: límites definidos de los puntos de rotura, genes implicados, etc. 2. La producción es masiva, industrial, sometida a controles de calidad rigurosos 3. La flexibilidad en el diseño es muy superior	1. Al aumentar el número de sondas, aumenta el ruido del ensayo y hay que extremar los controles de calidad 2. El exceso de información complica la lectura e interpretación 3. El *software* de análisis es determinante
SNP *array*	Detecta el genotipo (secuencia) de los marcadores polimórficos incluidos en el *array* Detecta ganancias y pérdidas de regiones del genoma	1. Aplica todas las del apartado de oligos 2. Permite conocer los genotipos y realizar haplotipos en estudios familiares 3. Detecta las regiones con pérdidas de heterocigosidad para diagnóstico de isodisomía uniparental y bloques de homocigosidad en individuos consanguíneos	1. Es menos sensible que el *array* de oligos para detectar los cambios en número de copias 2. Es más dependiente del desarrollo de *software* para su interpretación

1.2.3. *Microarrays* de SNP

Inicialmente descritos en el año 2000 por Mei y colaboradores (19), son una variante de los *arrays* de oligonucleótidos diseñados para contener variantes tipo SNP. Este tipo de *arrays* tiene todas las ventajas de los *arrays* de oligonucleótidos (véase Tabla 1.1.). Es decir, son capaces de identificar cualquier desequilibrio (aneuploidía, deleción, duplicación) de los *loci* representados en el *microarray* pero, además, están diseñados para detectar, en una muestra problema, la presencia o ausencia de un determinado SNP. Por tanto, estos *arrays* permiten conocer simultáneamente la secuencia de cientos de miles (con frecuencia más de un millón) de variantes génicas presentes en la muestra. Como consecuencia, esto nos permite reconocer el origen parental de cada copia y detectar disomías uniparentales y pérdidas de heterocigosidad (LOH, *loss of heterozygosity*). Los *microarrays* diseñados para el genotipado masivo de SNP han sido los últimos en aparecer en el campo de la genómica aplicada, pero su desarrollo tiene muchos visos de ser imparable. Quizás la mayor desventaja de estos *arrays* para un uso completamente generalizado que desplace al resto de tipos de *microarrays* es que, aunque pueden ser empleados para detectar CNV, su eficacia en esta tarea es algo menor que la de los *arrays* de BAC o de oligonucleótidos, ya que los datos de fluorescencia (al menos en las primeras plataformas) tienen algo menos de fuerza. Los *microarrays* de SNP ofrecen una gran ventaja respecto a las pruebas genéticas empleadas hasta ahora para determinar el genotipo de una serie de marcadores: es una prueba global, que no selecciona previamente los genes a estudiar sino que realiza un escaneo general del genoma en busca de genotipos de interés. Esta aproximación global del genoma supone el paso de la Farmacogenética a la Farmacogenómica. El espaciamiento de SNP en algunos formatos (<500.000 SNP) supone que no se pueda llegar a identificar algunas deleciones muy pequeñas aunque, debido a la mejora en la tecnología, estas limitaciones prodrían ser corregidas en el futuro.

1.3. SITUACIÓN ACTUAL DE LA TECNOLOGÍA: DISEÑOS DISPONIBLES, FABRICACIÓN INTERNA, OBTENCIÓN DE MARCADO CE (CONFORMIDAD EUROPEA)

1.3.1. Los *microarrays* de fabricación propia

Como se comentó en los primeros párrafos del capítulo, la tecnología de *arrays*-CGH en sus inicios se basaba en una impresión directa de los BAC elegidos sobre un porta de cristal para su uso. Este tipo de *arrays* de producción propia, cuya finalidad era la investigación científica, presentaba varias ventajas: la primera y más obvia que no existían plataformas comerciales y, por tanto, respondían a la necesidad de investigar, y la segunda, que cuando las plataformas comerciales aparecieron, eran más costosas económicamente que la alternativa de diseño propio.

Sin embargo, realizar un *array* de producción propia con objetivos clínicos entraña varios problemas. El primero y más claro es que requiere una extensa y documentada validación de controles positivos y negativos. Esta validación no debe realizarse solo desde el punto de vista analítico (comprobando las tasas de error con muestras control positivas y negativas), sino que deben validarse también todos los componentes de la propia plata-

forma que incidan en el resultado, como la fluorescencia residual, el tamaño de *spot*, etc., controles que las plataformas comerciales ya han realizado previamente en su proceso de fabricación y que son anteriores a su puesta en el mercado. Otro gran problema de las plataformas de producción propia es que carecen de universalidad: una plataforma comercial puede ser usada, con el mismo diseño y producida casi al mismo tiempo, por cientos o miles de facultativos, con lo que se conocen mucho mejor los detalles de su diseño, su uso, su efectividad y su reproducibilidad, entre otros aspectos. Una plataforma propia necesita garantizar todas esas asunciones, por lo que, a pesar de que el coste en materiales de fabricación puede ser menor, la adecuación a un uso generalizado (o con fines diagnósticos) incrementa enormemente su coste final.

1.3.2. Los *microarrays* de fabricación industrial (comerciales)

Existen diversas compañías que fabrican y distribuyen actualmente herramientas de tecnología genómica (entre las que se encuentran los *microarrays*). En la Tabla 1.2. se recogen algunas de ellas y se describen en orden alfabético algunos de sus productos más representativos. Para evitar entrar en excesivos tecnicismos, se ha elaborado un pequeño glosario de los mismos, dividiendo los tipos de plataforma entre **diseños de tipo general**, cuando son *arrays* que mapean con una misma resolución todo el genoma, y **diseños dirigidos**, cuando están enfocados y optimizados especialmente para estudiar regiones de interés y/o relacionadas con ciertas patologías (tales como subtelómeros o regiones de síndromes genéticos bien caracterizados y recogidos en la base de datos OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man): http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim). Este listado está actualizado a fecha 10 de diciembre de 2011.

1.3.3. Los *microarrays* de diseño original y fabricación comercial (*microarrays* personalizados o "customizados")

Es importante señalar que diversas casas comerciales (tanto las de oligonucleótidos, como Agilent Technologies o Nimblegen, como las de SNP, como Affymetrix) ofrecen la posibilidad de producir, a petición de un investigador, *microarrays* que incluyan diseños propios individualizados, generados a partir de un repositorio de sondas propiedad de la compañía. Esta estrategia permite beneficiarse de todos los controles de calidad instalados y en funcionamiento en la compañía, pero aplicados al diseño que el investigador haya decidido para usos científicos o médicos concretos. Con esto se salvan, por una parte, los problemas de las producciones propias, pero permite generar diseños propios más eficaces en determinadas circunstancias y, probablemente, más interesantes para la investigación que se pretende realizar (ya sea de aplicación clínica o básica).

1.3.4. La resolución teórica y real de un *microarray*

La capacidad o poder de resolución de un *array* para detectar la presencia de una alteración en el número de copias de ADN en una muestra es directamente proporcional al número de sondas que se incluyen en el *microarray* para la región del genoma que se considere. Las casas comerciales habitualmente dan una idea de la resolución teórica de

Tabla 1.2. Listado resumido y actualizado a diciembre de 2011 de empresas productoras de plataformas de *arrays*-CGH

Compañía	Tipo de plataforma	Formatos
Affymetrix	SNP, general	Genechip 250k for cytogenetics
	Oligo+SNP, general	SNP *Array* 6.0 (1.8M, 50/50 SNP/non SNP) SNP *Array* 2.7M (400k SNP, 2.3 non SNP)
Agilent	Oligo, general	60k, 180k, 400k, 1M
	Oligo, dirigido	ISCA v2: 44k, 60k,105k,180k
	Oligo+SNP, general	CNV+LOH 180k, 400k
Bluegnome	BAC, dirigido	Cytochip V3 (5.000 BAC) 24 sure (para diagnóstico preimplantacional)
	Oligo, dirigido	Cytochip oligo ISCA 44k, 60k, 180k Cytochip oligo 105k
Illumina	SNP, general	HumanOmni 2.5M, 1.5M, 1M Human 1M, 660k Human OmniExpress (700k)
	SNP, dirigido	HumanCytoSNP (~300k)
Nimblegen	Oligo, general	72k, 135k, 385k, 720k, 1.4M, 2.1M, 4.2M
	Oligo, dirigido	CGX3 (720k), CGX6 (315k), CGX12 (135k)
OGT	Oligo, dirigido	Cytosure ISCA: 44k, 180k, v2 60k Cytosure v2 Syndrome plus 105k
	Oligo+SNP, dirigido	Cytosure ISCA 180k UPD
Perkin Elmer	BAC, dirigido	Constitutional Chip3.0 (600 BAC) Constitutional Chip4.0 (5.200 BAC)

un *array* y lo indican como el número de kilobases que hay entre una sonda y la siguiente al localizar ambas sobre la secuencia completa y continua del genoma.

Teóricamente, por tanto, si la señal de hibridación que emite una sonda está alterada (duplicada o disminuida), se debería asumir que la región del genoma que está localizada alrededor de esa sonda presenta un cambio en el número de copia; esto es, se trata de una CNV o una CNA (*copy number alteration*). La realidad, sin embargo, no es así. Debido a que una única sonda puede generar un cierto margen de ruido experimental en su hibridación, no puede decirse que si una única sonda está duplicada o delecionada existe una región de CNV. Para poder asignar la variación de número de copia a una región concreta se necesita un sistema de análisis robusto de estadística aplicada a la genómica (una aplicación bioinformática) que: 1) detecte el sentido

del cambio de fluorescencia (hacia la ganancia o hacia la pérdida) en varias sondas consecutivas con el mismo sentido; 2) defina los límites de ese grupo de sondas alteradas hacia el mismo sentido; y 3) asigne, con una significación estadística medible, la existencia de una duplicación o una deleción a una región genómica. El número de sondas necesarias para definir y aceptar la presencia de una alteración en una región de límites definidos no está totalmente estandarizado, y depende del tipo de *array*-CGH, así como del conservadurismo del laboratorio emisor del resultado. Se trata de un elemento crítico. Se acepta que el número de sondas mínimo debe oscilar entre 2 (mayor presencia de falsos positivos) y 5 (más conservador). Además, no todas las sondas se encuentran espacialmente a la resolución teórica fijada: existen regiones con mayor densidad que otras (las zonas pericentroméricas, por ejemplo, al tener menos contenido en eucromatina, tienen una menor presencia de sondas). Por ello, la resolución real de los *arrays* de CGH es menor de la que teóricamente se les atribuye en las casas comerciales.

A modo de ejemplo, suponiendo que se realiza un ensayo con un *array* con una resolución media teórica de una sonda cada 45 kilobases (como por ejemplo un *array*-CGH Agilent Technologies® de 60K sondas), la capacidad mínima de detección de ese *array*, siendo conservadores (es decir, solo aceptando cambios con un mínimo de 5 sondas alteradas en el mismo sentido), sería de aproximadamente 200 kb a lo largo de todo el genoma. No se recomendaría este *array*, por tanto, para la detección de CNV de menor tamaño, ya que podrían ser invisibles a la tecnología.

Por otra parte, es importante tener en cuenta la resolución de un *array*-CGH a la hora de utilizarlo para un determinado diagnóstico. Por ejemplo, capacidades de detección de regiones inferiores a 100 kb incrementan el número de polimorfismos de cambio de número de copia en un diagnóstico, dificultando su análisis. Otro ejemplo: suponiendo que se busca una alteración estructural de gran tamaño, pongamos de 2 megabases, en el mismo ejemplo anterior, utilizar un *array* de muy alta resolución (por ejemplo de varios millones de sondas) dificultaría este tipo de estudios. Por otra parte, buscar un gen unitario con un *array* de BAC o un *array* de baja resolución sería más complicado, de manera que se necesitarían *arrays* de mayor resolución para ese efecto.

Por último, otro aspecto relevante a la hora de implementar la estrategia de *array*-CGH de forma rutinaria es la elección de la estrategia diagnóstica correcta. Existen diferentes métodos o estrategias de hibridación: 1) la inversión del marcaje (conocida como *Dye swap* en la literatura anglosajona), que consiste en repetir la hibridación de cada paciente pero cambiando el color del marcaje; 2) tríadas de pacientes o hibridación de cada paciente de la tríada en dos colores y la hibridación enfrentada a los otros dos miembros de la tríada; 3) hibridación paciente/control, la más frecuente; y 4) hibridación paciente/paciente. Cada estrategia tiene ventajas e inconvenientes pero cada una, a su vez, tiene un coste diferente y este criterio económico es importante a la hora de plantear la sustitución del cariotipo de forma general.

1.3.5. Marcaje CE para el empleo de los *arrays*-CGH en diagnóstico clínico

Existe un gran debate acerca de si los *arrays*-CGH son reactivos de laboratorio que puedan ser homologados y empleados de forma generalizada para el diagnóstico clínico.

A modo informativo, es un producto sanitario para diagnóstico *in vitro*, según la directiva europea 98/79/EC, cualquier producto sanitario que consista en un reactivo, producto reactivo, calibrador, material de control, estuche de instrumental y materiales, instrumento, aparato, equipo o sistema, utilizado solo o en asociación con otros, destinado por el fabricante a ser utilizado *in vitro* para el estudio de muestras procedentes del cuerpo humano, incluidas las donaciones de sangre y tejidos, solo o principalmente con el fin de proporcionar información:

- Relativa a un estado fisiológico o patológico.
- Relativa a una anomalía congénita.
- Para determinar la seguridad y compatibilidad con receptores potenciales.
- Para supervisar medidas terapéuticas.

Asumir esta definición significa que los *arrays*-CGH deben ser considerados como producto sanitario y, como tales, deben cumplir una serie de requisitos. Así, si un laboratorio emplea un *array*-CGH para realizar un test genético **debe asegurarse que dicho *array* ostente la marca CE de conformidad**. La marca CE es una marca europea para ciertos grupos de servicios o productos industriales entre los que se encuentran los productos sanitarios (y por ello los *arrays*-CGH). Se apoya en la directiva 93/68/EEC. De hecho, si el *array*-CGH empleado es comercial, el laboratorio que lo use ha de tener en cuenta que, para poder utilizarlo con fines diagnósticos, debe ostentar la marca CE. Hay que tener presente que la marca CE no es indicativa de la calidad del producto.

La evaluación de conformidad la realizan los Organismos Notificados que son, en general, entidades de certificación (por ejemplo: DNV, SGS, TÜV) o bien autoridades sanitarias. En España, según el Real Decreto 1715/2010 de 17 de diciembre, la única entidad autorizada para realizar esta tarea es la Entidad Nacional de Acreditación (ENAC).

En la actualidad (fecha de búsqueda de estos anteriormente citada), ningún *array* comercial de tipo general fabricado por ninguna compañía tiene certificado CE-IVD (*in vitro diagnostic*), por lo que *todas estas plataformas están inicialmente indicadas para uso experimental, no diagnóstico. Aunque este campo evoluciona velozmente y podrán aparecer en el futuro, esta salvedad debe ser indicada explícitamente en el informe de diagnóstico genético que haya empleado los arrays-CGH para su elaboración*.

1.4. ANÁLISIS FUNCIONAL DE TECNOLOGÍA

1.4.1. Ventajas y beneficios de los *microarrays*

Las ventajas del *array*-CGH como tecnología son muchas y novedosas. Por una parte, el *array*-CGH emplea como material biológico de ensayo el ADN de la muestra. Este ADN puede provenir de cualquier tipo de fuente como, por ejemplo, saliva, sangre, otro tipo de fluidos, tejidos sólidos, cultivos celulares, material fijado para estudios citogenéticos o parafinas, entre otros muchos. Quizás la mayor ventaja es que, al emplear ADN, no necesita, como el cariotipo, células vivas para establecer cultivos celulares, por lo que los

requerimientos de material son menos exigentes. No es necesario trasladar el ADN en frío ni se necesitan condiciones de esterilidad para el cultivo celular.

Por otra parte, el *array*-CGH es, en definitiva, un sistema de análisis global del genoma a una resolución determinada. Los requerimientos técnicos y las reacciones del ensayo son automatizables y escalables: extracción del ADN, hibridaciones en placa, etc. Esta automatización de los procesos, así como la aplicación de herramientas informáticas, permiten un análisis con menos sesgos que la interpretación de un cariotipo, rebajan la subjetividad de interpretación de alteraciones, y hacen posible llegar a identificar los genes afectados. La robotización también permitirá convertir esta técnica en una estrategia de alto rendimiento *(high-throughput)*.

Otra gran ventaja del *array*-CGH es el factor tiempo, ya que permite obtener una gran cantidad de información en un tiempo relativamente corto. Experimentalmente, la gran mayoría de los *arrays*-CGH pueden realizarse, desde la entrada de una muestra hasta el final de la ejecución experimental, en un tiempo de entre 48 y 72 horas, dependiendo siempre de la complejidad y de la resolución del *array*-CGH.

1.4.2. Comparativa con otros métodos: cariotipo, FISH, qF-PCR (reacción en cadena de la polimerasa), SKY (cariotipo espectral multicolor), MLPA

1.4.2.1. Cariotipo

El *array*-CGH es una técnica que en muchas ocasiones puede sustituir al cariotipo convencional como herramienta de detección global de duplicaciones, deleciones y alteraciones numéricas no poliploides. El cariotipo es una técnica económica, robusta y fiable que ha sido la herramienta esencial de trabajo en el diagnóstico genético y, por ende, en la genética médica. Desde el punto de vista legal y de la práctica clínica, se considera la prueba *gold standard* del diagnóstico citogenético, sobre todo para diagnóstico prenatal. Tiene como principal ventaja que es un análisis global del genoma sin asunciones apriorísticas (no es una prueba dirigida a un gen o a un cromosoma específico). Tiene una resolución microscópica (es, decir, algo baja), la detección de alteraciones requiere que los reordenamientos impliquen regiones grandes del genoma (citobandas; es decir, aproximadamente regiones de 3 a 5 megabases). Esta resolución permite identificar perfectamente trisomías, monosomías, cambios de ploidía y reordenamientos estructurales tales como inversiones, translocaciones, deleciones o duplicaciones, siempre que superen ese tamaño mínimo.

A diferencia del cariotipo, el *array*-CGH no puede detectar alteraciones que no impliquen un cambio de número de copia, como son las translocaciones o inversiones cromosómicas equilibradas, en las que los reordenamientos no suponen pérdidas ni ganancias de material genético. Sin embargo, es mucho más eficaz para detectar deleciones o duplicaciones que pueden estar asociadas a dichos reordenamientos al eliminar la complejidad observacional.

Como se ha indicado brevemente antes, la gran limitación del cariotipo, aparte de su resolución y de su subjetividad (experiencia del observador), es la incapacidad de realizar análisis alguno en ausencia de división celular. Un cariotipo analiza metafases cromosómicas, y es

necesario que las células a analizar estén en continua división. Esto puede alterar el porcentaje de clonalidad de determinadas patologías; el *array*-CGH no requiere división celular, con lo que se analiza cualquier célula de la muestra, independientemente de su capacidad divisoria. Por otra parte, el cariotipo estándar estudia a la vez 20 metafases de un mismo cultivo celular a analizar, mientras que el *array*-CGH informa del contenido genómico de miles o millones de células a la vez. En cuanto a la detección de clones presentes en bajo porcentaje, se fija un mínimo de detección en el cariotipo de 2-3 metafases totales del estudio, es decir, un 10-15% del cultivo. El *array*-CGH solo podrá detectar poblaciones clonales más evidentes, las que suponen en torno a un 30% del total de la muestra a analizar.

1.4.2.2. FISH

La FISH, una técnica iniciada por Lenguaer y cols. (23), es un método capaz de detectar, mediante el uso de un microscopio de fluorescencia, la hibridación de una sonda de ADN marcada con un fluorocromo determinado que reconoce una secuencia de ADN. Esa secuencia puede ser *locus* específica (un gen determinado, una región genómica), centromérica (específica o pancentromérica), telomérica (igual que la centromérica) o de *painting* cromosómico (que "pinta" un cromosoma completo).

La FISH presenta como ventajas la posibilidad de ser utilizada en las metafases, con lo que puede asociarse la fluorescencia de un determinado *locus* con una localización cromosómica, algo muy útil en, por ejemplo, las translocaciones. También puede verse en las interfases, y combinarse en hasta cinco canales de color simultáneos, y puede detectar en una misma hibridación una combinación de cinco *locus*, centrómeros, telómeros o cromosomas determinados.

El *array*-CGH, al ser una técnica global, pero con miles de sondas a lo largo de todo el genoma, es, a efectos prácticos, una FISH en mayor detalle. Permite detectar duplicaciones y deleciones de material genético de una manera más completa que la FISH, en cuanto a que la FISH solo va a detectar una alteración del tamaño de la sonda a analizar, de manera que no puede recibir una imagen completa del genoma. Por otra parte, la FISH tiene la ventaja de que puede detectar alteraciones que no implican un cambio de número de copia, tales como translocaciones o inversiones, y permite detectar poliploidías (indetectables mediante *arrays*-CGH). Además, la FISH es un sistema de cuantificación absoluta (una señal equivale a una dosis de copia del *locus*) y es extremadamente sensible en casos de mosaicismo (puede detectar mosaicos del 10% o mayores).

1.4.2.3. FISH y qF-PCR para estudio de aneuploidías

A pesar de que son dos técnicas distintas (la FISH proviene de la citogenética, la qF-PCR de la biología molecular), ambas se engloban en la misma sección debido a que su uso en genética médica es bastante similar: la detección de aneuploidías en el diagnóstico prenatal.

La qF-PCR (24) es una técnica basada en el uso de varios microsatélites de determinados cromosomas para conocer el número de copias de los mismos. Actualmente se utiliza de manera rutinaria para detectar aneuploidías prenatales en hasta cinco cromosomas, como 13, 18, 21, X e Y, de la misma manera que una FISH de aneuploidías. Sin embargo,

el qF-PCR es más económico y no depende tanto de la observación y de la experiencia del facultativo para emitir un resultado.

El *array*-CGH tiene como ventaja la capacidad de detectar no solo 5 aneuploidías, sino toda la información genómica determinada de una muestra. Sin embargo, la ventaja de la qF-PCR es una mayor facilidad de trabajo, unos menores requerimientos de cantidad de ADN de partida (a partir de líquido amniótico, por ejemplo) y la capacidad de detección de poliploidías (indetectables para el *array*-CGH).

1.4.2.4. SKY o M-FISH (multi-FISH)

El SKY, es una técnica iniciada por Schröck en los años 90 (25), basada en la asociación de un espectro de colores a un cariotipo, lo que permite identificar los pares cromosómicos con una serie de patrones espectrales, que un *software* transforma en colores únicos para cada par.

Esta tecnología permite identificar con la resolución del cariotipo poliploidías, reordenamientos complejos y otras alteraciones genéticas con una simple variación de color. El cariotipo espectral multicolor es una técnica poco extendida de manera sistemática en la genética médica debido a su complejidad, tanto experimental como de análisis, a su elevado precio y a la indicación de uso en casos complejos, difíciles de determinar mediante otras técnicas citogenéticas. Como en el caso del cariotipo, la gran desventaja del SKY es la necesidad de un cultivo citogenético y la obtención de una resolución limitada. Igualmente, no se conocen en detalle las citobandas afectas (sobre todo en SKY complejos), así como los genes implicados. Sin embargo, es muy eficaz para identificar reordenamientos complejos, así como para caracterizar clones con grandes variaciones numéricas entre cromosomas.

1.4.2.5. MLPA

La técnica MLPA, inicialmente descrita por Schouten y cols. en 2002 (26), es un sistema de PCR *multiplex* que permite detectar a la vez la información del cambio de número de copia de varias secuencias (un máximo de decenas) determinadas en una muestra al compararlas con un control sano.

Existen muchas variedades de MLPA, desde las que rastrean deleciones de un intrón en un gen (por ejemplo BRCA) a paneles subteloméricos o de enfermedades neurológicas. La gran ventaja de la MLPA es su relativo bajo coste y su facilidad de manejo frente a otras tecnologías específicas de *locus*, como la FISH. Sin embargo, a efectos de cobertura, un panel de MLPA no puede competir con el análisis global de *arrays*-CGH, especialmente en los casos clínicos sin sospecha clínica clara (donde pueden llegar a usarse 3 paneles diferentes de MLPA, incrementando el coste y el tiempo de análisis).

1.4.3. Limitaciones del *array*-CGH

El *array*-CGH no es una técnica perfecta y no está exento de limitaciones. En la Tabla 1.3. se recoge una comparativa de las limitaciones de las diferentes técnicas de análisis gené-

ticos. Aunque se han ido comentando continuamente a lo largo del capítulo, se enuncian de nuevo aquí en forma de lista:

- El *array*-CGH es incapaz de detectar si hay diferentes poblaciones clonales que puedan estar presentes dentro de una misma muestra. Es decir, no permite identificar el estado clonal de la misma. Esto es especialmente preocupante en poblaciones con bajos mosaicismos, donde será imposible detectar cambios que representen menos de un 20-30% de la población total. Esta limitación es dependiente de las condiciones de análisis establecidas y de la sensibilidad del operador en detectarlos que previamente habrá validado las herramientas con este propósito.
- El *array*-CGH, asimismo, solo detecta cambios de dosis génica y no detecta translocaciones cromosómicas u otros reordenamientos equilibrados como las inversiones.
- Mediante *arrays*-CGH es imposible detectar poliploidías, ya que son cambios globales de material genético, indetectables mediante sistemas de normalización de sondas.
- La cantidad de ADN necesaria para realizar un *array*-CGH es superior a la necesaria para otras técnicas moleculares, como por ejemplo la amplificación en cadena de la polimerasa o PCR. Adicionalmente, este ADN debe ser de una calidad adecuada para poder generar un resultado analizable (la misma calidad exigible a cualquier otra técnica molecular): no contener proteínas ni fenoles, no estar fragmentado, etc.).
- Los *arrays*-CGH de alta densidad pueden descubrir un gran número de CNV, sin impacto clínico claro, que pueden dificultar el análisis y/o la interpretación de los resultados.

Tabla 1.3. Comparación de las capacidades de algunas técnicas genéticas para detectar los diferentes tipos de alteraciones

+ Útil - No útil

	Poliploidía	Aneuploidía	Translocación equilibrada	Translocación en desequilibrio	Deleción Amplificación	Mosaicismo	Pérdida de heterozigosidad
Cariotipo	+	+	+	+	+	+	-
M-FISH/SKY	+	+	+	+	+	+	-
array-CGH	-	+	-	+	+	+/-	-
aSNP	-	+	-	+	+	+/-	+
FISH interfase	+	+	-	+	+	+	-

1.4.4. Beneficios y usos potenciales

El *array*-CGH ya tiene unos usos rutinarios en el estudio genético posnatal para tres situaciones: retraso mental o patología no filiada (cariotipo normal) para descartar síndromes de deleción, más graves que sus formas mutacionales, y para la identificación de elementos complejos en el cariotipo, tales como cromosomas derivativos o marcadores extracromosómicos de naturaleza desconocida.

En el ámbito de la genética posnatal, el uso del *array*-CGH es ya una prioridad, y no una segunda opinión, en el diagnóstico rutinario, especialmente en los casos sin una sospecha sindrómica clara. No en vano un *array*-CGH es una alternativa más económica, en cuanto a tiempo y dinero, que realizar un cariotipo sumado a dos diagnósticos complementarios específicos de *locus* (como MLPA o FISH). A efectos de detección de las alteraciones, el uso de *arrays*-CGH incrementa, al menos en un 10%, la capacidad de detección de alteraciones en los casos con dismorfias o retraso mental y cariotipo normal (27).

Otro uso potencial y casi inmediato del *array*-CGH es su uso en el diagnóstico prenatal (28). La aplicación de la FISH en el diagnóstico prenatal ha permitido la detección rápida, en apenas 24 horas, de las aneuploidías más frecuentes (13, 18, 21, X e Y). Actualmente, la aplicación de los *arrays*-CGH en el diagnóstico prenatal se lleva a cabo tan solo en unos pocos laboratorios en todo el mundo, ¿por qué se da esta situación? La interpretación de los *arrays*-CGH ha de hacerse en el contexto de la estructura cromosómica. La presencia de CNV sin significado clínico hace difícil en ocasiones la diferenciación entre estos y aquellos que pudieran ser patogénicos. Sin embargo, es previsible que, según la velocidad con que las bases de datos vayan creciendo, esta diferenciación será posible en un corto periodo de tiempo, permitiendo un diagnóstico seguro y fiable. Según el American College of Obstetrics and Gynecology, en 2009 la utilización de los *arrays*-CGH en el diagnóstico prenatal se ve limitada por una serie de factores entre los que se encuentran la detección de CNV de significado clínico incierto, la imposibilidad de detectar reordenamientos equilibrados y un mayor coste económico que el análisis citogenético convencional. Desde entonces los costes de ambos métodos se han ido acercando. En cualquier caso, antes de reemplazar una técnica por otra, estas deben coexistir y son complementarias unas de otras hasta su total validación y, en su caso, su reemplazo. De la misma forma, hace 20 años se creía que el FISH, SKY y demás técnicas de citogenética molecular reemplazarían al cariotipo, coexistiendo todavía en el diagnóstico citogenético clínico.

Recientes estudios ponen de manifiesto la utilidad de los *arrays*-CGH en el diagnóstico prenatal en los casos en los que se identifican anomalías ecográficas y cariotipo normal (28, 29). En estos casos se identifica un porcentaje, alrededor del 2%, de fetos con anomalías, cariotipo normal y alteraciones en el número de CNV. Es importante destacar que, aun con datos preliminares, la ampliación de estos estudios permitirá identificar qué anomalías fetales están asociadas a variaciones en los CNV.

Desde el punto de vista terapéutico, el *array*-CGH es un perfecto control de calidad de estabilidad celular, con lo que su uso como herramienta de análisis de viabilidad en en-

sayos con terapia celular tiene un potencial claro. En la literatura científica, esta propuesta ha sido validada recientemente (30). En cuanto a la actividad asistencial, el trabajo en este campo es reducido, por lo que no puede establecerse una recomendación específica de uso general.

Por último, en el campo de la Oncología, especialmente familiar, diseños específicos de *arrays*-CGH para detectar microdeleciones en genes supresores de tumores conocidos permitiría filiar mejor las familias con patología. Relacionado con la Oncología, otro campo de aplicación para los *arrays*-CGH es la caracterización de los procesos oncohematológicos. El análisis del cariotipo proporciona información muy útil en el diagnóstico de muchas enfermedades hematológicas. Sin embargo, dadas las limitaciones de la técnica, hay cambios que no son identificables. Aún así y por ahora, el cariotipo sigue considerándose el *gold standard* en el análisis genético hematológico. El análisis citogenético se viene utilizando como método de rutina en las enfermedades hematológicas, en las que la presencia de ciertas anomalías (translocaciones, trisomías, etc.) es de gran importancia en el diagnóstico, el pronóstico y el tratamiento. Son, además, si hay anomalías concretas, un método para el seguimiento de la enfermedad mínima residual y de las posibles recaídas, e igualmente permite definir en entidades recurrentes las regiones cromosómicas críticas implicadas. Sin embargo, las limitaciones intrínsecas tanto de la técnica, del tipo de muestra, como de las complicaciones derivadas de interpretar subjetivamente cariotipos muy complejos motivan que no se detecten muchas alteraciones cromosómicas. Por ello, el *array*-CGH se contempla, cada vez más, como una alternativa seria y, de momento, complementaria al cariotipo convencional. Esta sugerencia tiene su respaldo científico en numerosas publicaciones (7), algunas recientes (31-33).

1.5. REQUERIMIENTOS TÉCNICOS Y DE FUNCIONAMIENTO PROFESIONAL PARA LA REALIZACIÓN DE EXPERIMENTOS GENÓMICOS Y SU APLICACIÓN AL DIAGNÓSTICO

1.5.1. Requerimientos técnicos y profesionales

Parece razonable asumir que la aplicación clínica de los *arrays*-CGH al diagnóstico genético tendrá que cumplir los mismos requerimientos que cualquier otra tecnología aplicada al mismo fin. Desafortunadamente, en el Estado español no existe una especialidad sanitaria de Genética, por lo que tampoco existe un consejo nacional de la especialidad ni un cuerpo normativo que especifique cómo se lleva a cabo esta actividad. A pesar de ello, el diagnóstico genético constituye una actividad clínica creciente en muchos hospitales de las redes sanitarias pública y privada, y hay profesionales que trabajan en este campo y llevan a cabo estos diagnósticos.

Una información detallada de esta actividad se puede obtener fácilmente de los numerosos informes que la Asociación Española de Genética Humana tiene disponibles en su página web (www.aegh.org). Sin ser exhaustiva, la encuesta de actividad más reciente (datos del año 2005) revela que a esta asociación pertenecen 56 centros de diagnóstico genético,

que la actividad la desarrollan 589 profesionales y que, al margen de determinaciones bioquímicas, en España se realizaron y registraron ese año más de 150.000 test genéticos. Es probable que, en la actualidad, esta actividad alcance los 500.000 test anuales.

Establecida la dimensión aproximada del diagnóstico genético en España, y reconociendo que no hay especialidad sanitaria específica, la pregunta natural es ¿qué tipo de normativa rige los requisitos técnicos y profesionales que tiene que cumplir un laboratorio de diagnóstico genético para realizar su actividad? La respuesta no es fácil. La legislación está fragmentada y, en la práctica, los laboratorios de genética se presentan al público y a los reguladores de la actividad sanitaria asociados al grupo de actividades clínicas de laboratorio, como Análisis Clínicos, Anatomía Patológica o Hematología. Esta asociación se materializa en dos formas: 1) en forma de unidad, sección, servicios o unidades centralizadas de ámbito autonómico cuando forman parte de la cartera de servicios de hospitales públicos o privados de tercer nivel o de las comunidades autónomas; y 2) de forma independiente como laboratorios privados de atención al público general.

1.5.2. Requerimientos legales

Dado que este documento de consenso está orientado a la aplicación de los *arrays* de CGH al diagnóstico genético, además de los requerimientos técnicos mencionados, se plantean requerimientos adicionales para el desarrollo de la actividad diagnóstica. Entre ellos están la obtención de la Licencia de Actividad Sanitaria y la Acreditación UNE-EN-ISO 15189.

1.5.2.1. Licencia de Actividad Sanitaria

La legislación de este tema corresponde a las respectivas Consejerías de Sanidad de las CC. AA. Por ejemplo, la normativa en vigor en la Comunidad de Madrid sobre las condiciones que son necesarias para realizar esta actividad está recogida en la Orden 2096/2006, de 30 de noviembre, de la Consejería de Sanidad y Consumo, por la que se regulan los requisitos técnico-sanitarios y de apertura y funcionamiento de los centros de diagnóstico analítico en dicha comunidad. Esta orden establece las condiciones y requisitos técnicos mínimos que deben cumplir los centros de diagnóstico analítico, sus áreas dependientes o vinculadas y las unidades periféricas de obtención de muestras, tanto públicos como privados, ubicados en el territorio de la Comunidad de Madrid. Entre los centros afectados por la ley se encuentran las Unidades de Genética.

1.5.2.2. Acreditación UNE-EN-ISO 15189

Se trata de una norma internacional, basada en las Normas Internacionales ISO, que proporciona los requisitos relativos a la competencia y la calidad que son propios de los laboratorios clínicos. Esta norma entiende que los servicios del laboratorio clínico son esenciales para la asistencia al paciente y, por tanto, se tiene que disponer de unas normas de calidad para satisfacer las necesidades de los pacientes y del personal clínico responsable de la asistencia de dichos pacientes. Los servicios incluyen los acuerdos de petición, la preparación e identificación del paciente, la toma de muestras, el

transporte, el almacenamiento, el procesado y el análisis de las muestras clínicas, junto con la consiguiente validación, interpretación, comunicación y asesoramiento, además de las consideraciones de seguimiento y ética en el trabajo en el laboratorio clínico. En un futuro cercano, esta acreditación será el requisito de actividad de laboratorio para su implementación en todo el territorio nacional e internacional, como ocurre en otros países europeos.

1.5.2.3. Controles de calidad externos e intercomparaciones

Ambas normativas recogen de forma específica el requisito imprescindible de realizar este tipo de controles para obtener la licencia.

La norma UNE-EN-ISO 15189, más explícita, determina que el laboratorio debe participar en comparaciones entre laboratorios organizadas en el marco de programas de evaluación externa de la calidad. En la medida de lo posible, estos programas deberían proporcionar ensayos con relevancia clínica que simulen las muestras del paciente y tengan el efecto de verificar el proceso completo de análisis, incluyendo los procedimientos preanalíticos y postanalíticos.

En el caso que nos ocupa, la tecnología de *arrays*-CGH, existe un programa europeo de control de calidad. Este control, organizado por el Programa CEQA (del inglés *Cytogenetics European Quality Assesment*) se lleva a cabo anualmente y ofrece una posibilidad única para determinar y evaluar la calidad del trabajo que realiza el laboratorio. Se puede obtener más información en www.ceqa-cytog.eu.

En general, tanto los requisitos recogidos en la Orden como los descritos en la norma sobre ISO 15189 hacen referencia a asegurar la mejor profesionalidad a lo largo todas las fases del proceso de diagnóstico: registro, fases pre- y postanalítica, informes, cualificación del personal, etc.

1.6. RECOMENDACIONES TÉCNICAS Y PROFESIONALES

Dentro del contexto de esta guía, que está dirigida a la implantación de los *array*-CGH para su aplicación clínica en el diagnóstico genético, se considera recomendable que los laboratorios que ofrezcan tecnologías genómicas se comprometan al cumplimiento de los siguientes requerimientos técnicos:

1. El laboratorio que ofrece la tecnología de *arrays*-CGH debe tener definido sin ambigüedad el catálogo completo de plataformas genómicas disponibles para el genetista clínico.

Este catálogo debe incluir para cada plataforma:
- Tipo de plataforma: BAC, oligos, SNP, otros.
- Compañía fabricante.
- Tipo de cobertura:
  – Genoma completo.

  – Plataforma de diseño específico para patologías o regiones de interés. Para esta opción será necesario tener disponible la descripción detallada de las regiones y/o los síndromes: tamaño de cada región incluida, localización en el genoma, contenido en genes de interés, diseño registrado en organismos o bases de datos públicas o privadas.
- Resolución: tamaño mínimo (teórico y real) de la alteración para ser detectada, identificada y mapeada con la mayor precisión posible.
- Tiempo de hibridación recomendado.
- Disponibilidad de autorización legal para su uso en el diagnóstico *in vitro* (por ejemplo, la marca CE para IVD o similar).
- Definición de las limitaciones de la tecnología.
- Definición de falso positivo.
- Definición de falso negativo.

2. El laboratorio que ofrece la tecnología de *arrays*-CGH debe tener accesible la información sobre los siguientes puntos considerados críticos en sus instalaciones:
- Localización del laboratorio, entorno y disponibilidad para recibir muestras con trazabilidad.
- Tipo de escáner: fabricante, resolución.
- *Software*(s) de extracción, almacenamiento y análisis de la información: escáner, control de calidad de los datos generados, servidor, tipo de protección de los datos almacenados, método seguro de transferencia de datos.

3. El laboratorio que ofrece la tecnología de *arrays*-CGH debe reunir algunos requisitos que permitan, de forma razonable, confiar en los datos que proporcionen al genetista. Esta confianza está sustentada en:
- El responsable científico y/o técnico del laboratorio ha de reunir los siguientes requisitos:
  – Formación mínima de licenciatura en alguna disciplina biosanitaria: Medicina, Biología, Farmacia, Bioquímica o similar.
  – Experiencia demostrable en el campo de la genómica aplicada al diagnóstico genético: actividad asistencial desarrollada en un hospital o laboratorio acreditado o con actividad reconocida, actividad científica en el área (tesis doctoral, artículos, participación en congresos de la especialidad).
  – Se considera muy recomendable la pertenencia a sociedades científicas relacionadas con el área de la Genética.

  En particular, la Asociación Española de Genética Humana, dada la ausencia de especialidad sanitaria, otorga una acreditación en Genética Humana a aquellos de sus asociados que, tras solicitarlo, superan la puntuación exigida mediante un baremo establecido que reconoce la actividad científica y asistencial en esta área (más información en la página web de esa asociación [www.aegh.org]). Sería recomendable que el responsable técnico ostente la acreditación de la AEGH.

4. El laboratorio que ofrece la tecnología de *arrays*-CGH como herramienta de ayuda al diagnóstico clínico genético debe cumplir la normativa sobre actividad sanitaria que le sea aplicable dependiendo de su ubicación funcional. Si está integrado dentro de un centro sanitario público o privado con actividad asistencial con una cartera de servicios

que incluya el diagnóstico genético, deberá cumplir la normativa que esté en vigor en dicho centro. Si no se encuentra integrado deberá cumplir la normativa que sea aplicable a la actividad sanitaria de centros de diagnóstico. Esta normativa se desarrolla a partir del Real Decreto 1277/2003, de 10 de octubre, por el que se establecen las bases generales sobre autorización de centros, servicios y establecimientos sanitarios, y del Decreto 74/1998, de 2 de junio, que regula las autorizaciones de los laboratorios clínicos y se establecen sus condiciones y requisitos técnicos, así como las normas reguladoras de su actividad. Además, cada comunidad autónoma ha desarrollado su propia normativa, recogida en el Anexo I.

En cualquier caso, se considera muy recomendable establecer en el laboratorio un sistema de acreditación de calidad específico para laboratorios clínicos (tipo UNE-EN-ISO 151789) y participar de forma regular y documentada en controles de calidad externos.

5. Como recomendación final, el personal de los laboratorios de Genómica dedicados al diagnóstico genético ha de tener una base de conocimiento natural en Genética Humana (tanto en teoría como en la práctica clínica), que sea la adecuada para llegar a establecer, mediante consulta genética, la necesidad y oportunidad de incorporar esta tecnología como herramienta de primera opción o como herramienta alternativa a las ya existentes. Por tanto, los requerimientos técnicos que se aplican a un laboratorio de diagnóstico genético han de ser exigibles al laboratorio que proporcione la tecnología genómica. Una descripción detallada de los mismos se puede encontrar en la página web de la Asociación Española de Genética Humana, en su sección de documentos (http://www.aegh.org/documentos.jsp).

1.7. BIBLIOGRAFÍA

1. Mitelman F. Mitelman Database of Chromosome Aberrations in Cancer. (2005), Accession Date: 2006, http://cgap.nci.nih.gov/Chromosomes/Mitelman.

2. Schinzel A. Catalogue of Unbalanced Chromosome Aberrationsin Man. Berlin/New York: Walter de Gruyter 2001.

3. Chaganti RS. Significance of chromosome change to hematopoietic neoplasms. Blood 1983; 62 (3): 515-24.

4. Espinet B, Lloveras E, Solé F. *In situ* hybridization techniques. Basis and applications in hematologic neoplasias. Barcelona: Sangre 1999; 44 (4): 261-7.

5. Sellner LN, Taylor GR. MLPA and MAPH: new techniques for detection of gene deletions. Hum Mutat 2004; 23: 413-9.

6. Kallioniemi A, Kallioniemi OP, Sudar D *et al.* Comparative genomic hybridization for molecular cytogenetic analysis of solid tumors. Science 1992; 258: 818-21.

7. Suela J, Álvarez S, Cigudosa JC. ADN profiling by arrayCGH in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes. Cytogenet Genome Res 2007; 118 (2-4): 304-9.

8. Solinas-Toldo S, Lampel S, Stilgenbauer S, Nickolenko J, Benner A, Dohner H, Cremer T, Lichter P. Matrix-based comparative genomic hybridization: biochips to screen for genomic imbalances. Genes Chromosomes Cancer 1997; 20: 399-407.

9. Pinkel D, Segraves R, Sudar D, Clark S, Poole I, Kowbel D, Collins C, Kuo WL, Chen C, Zhai Y, Dairkee SH, Ljung BM, Gray JW, Albertson DG. High resolution analysis of ADN copy number variation using comparative genomic hybridization to microarrays. Nat Genet 1998; 20: 207-11.

10. Veltman JA, Schoenmakers EFPM, Eussen BH, Janssen I, Merkx G, van Cleef B, van Ravenswaaij CM, Brunner HG, Smeets D, van Kessel AG. High-throughput analysis of subtelomeric chromosomes rearrangements by use of array-based comparative genomic hybridization. Am J Hum Genet 2002; 70: 1269-76.

11. Schoumans J, Anderlid BM, Blennow E, Teh BT, Nordenskjold M. The performance of CGH array for the detection of cryptic constitutional chromosome imbalances. J Med Genet 2004; 41: 198-202.

12. Barrett MT, Scheffer A, Ben-Dor A *et al.* Comparative genomic hybridization using oligonucleotide microarrays and total genomic ADN. Proc Natl Acad Sci USA 2004; 101: 17765-70.

13. De Gregori M, Ciccone R, Magini P *et al.* Cryptic deletions are a common finding in "balanced" reciprocal and complex chromosome rearrangements: a study of 59 patients. J Med Genet 2007; 44: 750-62.

14. Roeleveld N, Zielhuis GA, Gabreels F. The prevalence of mental retardation: a critical review of recent literature. Dev Med Child Neurol 1997; 39: 125-32.

15. Lybaek H, Meza-Zepeda LA, Kresse, SH. Array-CGH fine mapping of minor and cryptic HR-CGH detected genomic imbalances in 80 out of 590 patients with abnormal development. Eur J Hum Genet 2009; 1-11.

16. Cigudosa JC. The microarray revolution in biomedical research: types of platforms, uses and perspectives in oncology. An Sist Sanit Navar 2004 Jan-Apr; 27 (1): 11-20. Review. Spanish.

17. Fiegler H *et al.* DNA microarrays for comparative genomic hybridization based on DOP-PCR amplification of BAC and PAC clones. Genes Chromosomes Cancer 2003; 36 (4): 361-74.

18. Ishkanian AS, *et al.* A tiling resolution DNA microarray with complete coverage of the human genome. Nat Genet 2004; 36 (3): 299-303.

19. Mei R, *et al.* Genome-wide detection of allelic imbalance using human SNPs and high-density DNA *arrays*. Genome Res 2000; 10 (8): 1126-37.

20. Kaller MJ. Lundeberg, and A. Ahmadian, Arrayed identification of DNA signatures. Expert Rev Mol Diagn 2007; 7 (1): 65-76.

21. Koolen DA, Pfundt R, de Leeuw, Hehir-Kwa JY, Nillesen WM, Neefs I, Scheltinga I, Sistermans E, Smeets D, Brunner HG, van Kessel AG, Veltman JA, de Vries BB. Genomic microaarays in mental retardation: a practical workflow for diagnostic applications. Hum Mutat 2009; 30: 283-92.

22. Xiang B, Zhu H, Shen Y, Miller DT, Lu K, Hu X, Andersson HC, Narumanchi TM, Wang Y, Martínez JE, Wu BL, Li P, Li MM, Chen TJ, Fan YS. Genomic-wide oligonucleotide array comparative genomic hybridization for etiological diagnosis of mental retardation. A multicenter experience of 1.499 clinical cases. J Mol Diagn 2010; 12: 204-12.

23. Lengauer C, Riethman H, Cremer T. Painting of human chromosomes with probes generated from hybrid cell lines by PCR with Alu and L1 primers. Hum Genet 1990; 86 (1):1-6.

24. Adinolfi M, Pertl B, Sherlock J. Rapid detection of aneuploidies by microsatellite and the quantitative fluorescent polymerase chain reaction. Prenat Diagn 1997; 17 (13): 1299-311.

25. Schröck E, du Manoir S, Veldman T, Schoell B, Wienberg J, Ferguson-Smith MA, Ning Y, Ledbetter DH, Bar-Am I, Soenksen D, Garini Y, Ried T. Multicolor spectral karyotyping of human chromosomes. Science 1996; 26; 273 (5274): 494-7.

26. Schouten JP, McElgunn CJ, Waaijer R, Zwijnenburg D, Diepvens F, Pals G. Relative quantification of 40 nucleic acid sequences by multiplex ligation-dependent probe amplification. Nucleic Acids Res 2002; 15; 30 (12): e57.

27. Koolen DA, Pfundt R, de Leeuw N, Hehir-Kwa JY, Nillesen WM, Neefs I, Scheltinga I, Sistermans E, Smeets D, Brunner HG, van Kessel AG, Veltman JA, de Vries BB. Genomic micro*arrays* in mental retardation: a practical workflow for diagnostic applications. Hum Mutat 2009; 30: 283-92.

28. Bi W, Breman AM, Venable SF, Eng PA, SahooT, Lu X-Y, Patel A, Beaudet AL, Cheung SW and White LD. Rapid prenatal diagnosis using uncultured amniocytes and oligonucleotide array CGH. Prenat Diag 2008; 28: 943-9.

29. Kleeman L, Bianchi DW, Shaffer LG. Rorem E, Cowan J, Craigo SD, Tighiouart H, Wilkins-Haug E. Use of array comparative genomic hybridization for prenatal diagnosis of fetuses with sonographic anomalies and normal metaphase karyotype. Prenat Diag 2009; 29: 1213-7.

30. Elliot AM, Elliot KA, Kammesheidt A. High resolution array-CGH characterizarion of human stem cells using a stem cell focused microarray. Mol Biotechno 2010; 46: 234-42.

31. Suela J, Álvarez S, Cifuentes F, Largo C, Ferreira BI, Blesa D, Ardanaz M, García R, Márquez JA, Odero MD, Calasanz MJ, Cigudosa JC. DNA profiling analysis of 100 consecutive *de novo* acute myeloid leukemia cases reveals patterns of genomic instability that affect all cytogenetic risk groups. Leukemia 2007; 21: 1224-31.

32. Parkin B, Erba H, Ouillette P, Roulston D, Purkayastha A, Karp J, Talpaz M, Kujawski L, Shakhan S, Li C, Shedden K, Malek SN. Acquired genomic copy number aberrations and survival in adult acute myelogenous leukemia. Blood 2010; 116: 4958-67.

33. Tiu RV, Gondek LP, O'Keefe CL, Huh J, Mohamedali A, Kulasekararai A, Advani AS, Paquette R, LIst AF, Sekeres MA, McDevitt MA, Mufti GJ, Maciejewsky JP. Prognostic impacto of SNP array karyotyping in myelodisplastic síndromes and related myeloid malignancies. Blood [prepublished on line Feb 1, 2011].

2. ÁREA DE APLICACIÓN CLÍNICA

2.1. INTRODUCCIÓN

Las pruebas clínicas genéticas, incluido el análisis de cromosomas (también denominado de forma general cariotipo), son unas pruebas estándar para los pacientes que consultan a los Servicios de Genética Clínica sobre diagnósticos de retraso del desarrollo o mental/discapacidad intelectual de causa no explicable (RM/DI), trastornos del espectro autista (TEA) y/o anomalías congénitas múltiples (ACM), así como también para los pacientes con enfermedades oncohematológicas. La mayor proporción de los exámenes citogenéticos que se realizan en un laboratorio de citogenética se refieren a estas categorías de patologías debido a su elevada prevalencia en la población.

La mayoría de los pacientes que consultan a Genética Clínica por RM/DI, TEA o ACM no tiene antecedentes personales o familiares, o características físicas específicas que orienten a una causa genética (o no genética) de su enfermedad.

Las guías publicadas hasta el momento para evaluar a este tipo de pacientes sugieren que se les realice: 1) pruebas para detectar anomalías cromosómicas mediante bandeo G y cariotipo; y 2) pruebas para diagnosticar un trastorno monogénico (detectar anomalías de un solo gen) si el examen físico lo sugiere (por ejemplo, el síndrome del X frágil, el síndrome de Rubinstein-Taybi, etc.) (1). El análisis genómico mediante *microarrays* basado en el análisis del número de copias (*array*-CGH para este documento de consenso) es en la actualidad y en forma creciente una prueba que generalmente solicitan los genetistas clínicos en este colectivo de pacientes (RM/DI, TEA, ACM).

Como se comenta en el capítulo 1, el cariotipo con bandas G ha sido la prueba estándar de primera línea para la detección de anomalías genéticas (cromosómicas) en esta población durante más de 35 años, mientras que los *arrays*-CGH no eran el estándar utilizado en todos los entornos clínicos. El cariotipo con bandeo G realizado por un citogenetista permite visualizar y analizar los cromosomas para detectar reordenamientos cromosómicos, incluidas las grandes ganancias y las pérdidas genómicas. Los *arrays*-CGH cumplen una función similar, pero a una resolución mucho más alta para los desequilibrios genómicos.

Las recomendaciones para el uso de *arrays*-CGH y la normalización e indicación como prueba genética de primera línea en esta población de pacientes se sugirió en un reciente trabajo de consenso realizado en los EE. UU. (2). En este capítulo se comentan los aspectos más relevantes de la evidencia actual sobre el uso clínico recomendado de los *arrays*-CGH.

2.2. INDICACIONES MÁS COMUNES DE USO DE LOS *ARRAYS*-CGH

2.2.1. Población de pacientes en la que aplicar los *arrays*-CGH

El análisis y las recomendaciones en un consenso recientemente publicado se centran únicamente en el uso de los *arrays*-CGH para las anomalías constitucionales en genética posnatal para las pruebas solicitadas a los pacientes con RM/DI, TEA, o ACM (2). Estos análisis y las conclusiones no son necesariamente extensibles a otras aplicaciones de los *arrays*-CGH, tales como las pruebas prenatales, las enfermedades malignas hematológicas u otras formas de cáncer.

Aunque el International Standard Cytogenomic Array (Consorcio ISCA) (https://www.isca-consortium.org/) reconoce la utilidad de los *arrays*-CGH como potencialmente importantes en el diagnóstico prenatal, según esta publicación, la evidencia en ese momento no era suficiente para permitir recomendaciones taxativas sobre el uso de los *arrays*-CGH en genética prenatal. Así, este documento sugiere que los métodos tradicionales de citogenética, como el cariotipo con bandeo G y la *fluorescent in situ hybridization* (FISH), siguen siendo el estándar para el diagnóstico prenatal, criterio que es apoyado en una reciente declaración del Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología (3). Sin embargo, algunos estudios multicéntricos actualmente en marcha pretenden hacer una comparación directa de los rendimientos de los *arrays*-CGH para el análisis citogenético convencional en medicina prenatal. El documento de consenso americano (2) llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura centrada en el uso clínico de los *arrays*-CGH mediante la búsqueda en la base de datos PubMed, del Centro Nacional para la Información Biotecnológica (NCBI), utilizando los siguientes términos de búsqueda MeSH (*microarrays*, *analysis*, *chromosomal disorders or chromosomal aberration*, *mental retardation*, *developmental disabilities*, *autism or congenital anomalies)* (2). Esta revisión evaluó los estudios recogidos en PubMed que se publicaron antes del 15 de abril de 2009 y que incluían *arrays* de *bacterial artificial chromosome* (BAC) o *arrays* de oligonucleótidos. Se consideraron los estudios que presentaban: 1) una clara descripción de la población de pacientes, incluyendo los criterios de selección de estos; 2) una descripción de la plataforma de los *arrays*-CGH y su resolución; y 3) una descripción del proceso de interpretación de los resultados de los *arrays*-CGH. También se incluyeron estudios publicados que no eran necesariamente identificados por esta combinación de términos de búsqueda, pero que cumplían los criterios antes mencionados. Se identificaron 33 estudios originales (no revisiones) que incluían a 21.698 pacientes. Los datos de este documento de consenso han permitido extraer varias conclusiones sobre las indicaciones de aplicación de los *arrays*-CGH en RM/DI, TEA y ACM.

2.2.1.1. Retraso mental, trastornos del aprendizaje, autismo y discapacidad intelectual

Definición. El retraso mental, discapacidad intelectual y/o trastorno del aprendizaje es una afección grave y en general se caracteriza por el deterioro de las habilidades cognitivas y adaptativas. Representa un reto importante para la salud pública, y es uno de los trastornos de mayor importancia clínica con una etiología que sigue siendo desconocida

en una gran proporción de casos. Históricamente y a escala internacional, esta afección es conocida por muchos términos, entre ellos retraso o retardo mental, discapacidad, retraso intelectual, déficit intelectual, problemas de aprendizaje, dificultad de aprendizaje y discapacidad mental o intelectual. A los fines de este documento utilizaremos el término amplio de retraso mental/discapacidad intelectual para referirnos a este grupo heterogéneo y complejo de pacientes.

El RM/DI se puede definir como un deterioro significativo de las funciones cognitivas y de adaptación con inicio antes de 18 años de edad. Los criterios diagnósticos son los que han sido definidos por las normas internacionales, listados en la Tabla 2.1. y extraídos del Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders (DSM-IV).

Tabla 2.1.

Definición de RM/D
• CI <70 en la base de un test de CI administrado individualmente. • La disfunción o alteración de más de dos áreas de comunicación, cuidado personal, vida doméstica, habilidades sociales/interpersonales, utilización de recursos de la comunidad, autodirección, funcional académica, habilidades, trabajo, ocio, salud y seguridad. • Inicio en la infancia.
Codificación de RM/DI (según CI)*
Leve: 50-55 a ~70. **Moderado:** 35-40 a 50-55. **Grave:** 20-25 y 35-40. **Profunda:** <20 o 25.
Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud (CIE-10) (1). "RM/DI es un estado de desarrollo incompleto o alterado de la mente que se caracteriza especialmente por la alteración de las competencias y que se manifiesta durante el periodo de desarrollo alterando en un nivel general la inteligencia, es decir, las capacidades cognitivas del lenguaje, motoras y sociales." ***Nota:** hay una cierta coincidencia entre las categorías de codificación.

2.2.1.2. Retraso mental o discapacidad intelectual grave o severa (RMS)

Una revisión de la literatura relativa a estudios de prevalencia publicados hasta 1995 halla solo pequeñas variaciones en la prevalencia de RMS entre todos los estudios, con un promedio de un 0,38% (4). La revisión incluyó varios estudios individuales que investigaron la prevalencia del RMS en el Reino Unido, predominantemente entre niños pequeños y adolescentes. Las prevalencias varían del 0,26% al 0,49%. Una revisión más reciente del retraso mental (RM), publicada en la revista *The Lancet* en 2003, informa de una frecuencia de un coeficiente de inteligencia (CI) inferior a 50 de, aproximadamente, un 0,3% a un 0,5% (5). Un estudio publicado por el Departamento de Salud de Inglaterra estima que el número de personas que viven con RMS en Inglaterra es de 210.000 (aproximadamente un 0,35%), de los cuales 120.000 son adultos, 65.000 jóvenes y niños (<20 años de edad), y 25.000 personas mayores (6).

Hay también evidencias de que la prevalencia de RMS depende de la edad; la tasa de prevalencia es creciente y de alrededor de un 5 por 1.000 a la edad de 15-19 años y cae al 1 por 1.000 en los mayores de 60 años (4). También se ha demostrado que varía entre hombres y mujeres con una relación hombre/mujer de un 20% mayor en hombres que en mujeres (4).

2.2.1.3. Retraso mental leve/moderado (RMLM)

Las estimaciones de la prevalencia real de los RMLM se complica por factores similares a los descritos anteriormente para los RMS. Sin embargo, las estimaciones de prevalencia para el RMLM deben ser tratadas con precaución, ya que a menudo subestiman la verdadera prevalencia de este cuadro. En Inglaterra, la prevalencia de RMLM es de, aproximadamente, 2,5 por 100 habitantes, y el número total de personas con esta afección es de alrededor de 1,2 millones (6). La prevalencia en niños en edad escolar se ha estimado en 2,98 por 100 (4). Las estimaciones de la prevalencia de RMLM muestran cierta variabilidad entre los estudios y tienden a ser mayores que las estimaciones de RMS.

La prevalencia del RMLM parece variar en función del género, con un exceso de varones entre los casos que oscila entre 1,4-1,8:1 (7, 8). También parece haber una asociación positiva entre la prevalencia de RMLM y un menor nivel socioeconómico y/o la ocupación de los padres.

2.2.1.4. Etiología del RM/DI

La aparición de RM/DI está influida por factores genéticos, ambientales, infecciosos y perinatales. En, aproximadamente, la mitad de los casos no puede identificarse la etiología final del RM/DI (9). Aunque las comparaciones de los resultados de los estudios clínicos deben ser tratadas con cautela, los resultados de varios estudios han demostrado que hasta el 40% de los casos de RM/DI puede tener una base genética (Tabla 2.2.) (9, 10). La exposición a neurotoxinas ambientales, tales como los metales pesados, la talidomida, las drogas, el ácido valproico y el alcohol, puede estar presente en hasta el 13% de los casos de RM/DI. La proporción de casos en los que se identifica una causa definitiva también varía de acuerdo con la gravedad del RM/DI. Así, aproximadamente, un 30% de los RMS y un 70% de los RMLM quedan sin un diagnóstico etiológico.

2.2.1.5. Causas genéticas de RM/DI

Tanto los factores genéticos como los ambientales influyen en la etiología del RM/DI. Sin embargo, los avances en las técnicas citogenéticas y moleculares están permitiendo la identificación de un número creciente de alteraciones genéticas asociadas a discapacidad del aprendizaje y RM/DI. Se estima que los factores genéticos son la principal cau-

Tabla 2.2. Etiología del RM/DI y del autismo

	Porcentaje de los casos de RM/DI
Anomalías cromosómicas	4-28
Síndromes reconocibles	3-7
Enfermedades monogénicas conocidas	3-9
Anomalías estructurales del SNC	7-17
Complicaciones de la prematuridad	2-10
Causas teratogénicas/ambientales	5-13
RM familiar multifactorial	3-12
Causas metabólicas	1-5
Causas no conocidas	30-50

sa de RM/DI en casi la mitad de los RMS y en alrededor del 15% de los pacientes con RMLM (11). Una reciente revisión de 16 estudios procedentes de todo el mundo halló que las alteraciones cromosómicas son las responsables, en promedio, en el 16,1% de las personas con RM/DI (rango 4%-34,1%) (10). La discapacidad de aprendizaje también puede estar causada por defectos en genes específicos, como el síndrome del X frágil o el síndrome de Rett, etc., de forma tal que existe un sin número de pacientes en los que la causa subyacente del RM/DI es, finalmente, genética.

2.2.1.6. Síndromes genéticos clínicamente reconocibles

Algunos síndromes conocidos con RM/DI, como el síndrome de Down o el síndrome de Turner, se deben a anomalías de cromosomas completos y son visibles con un microscopio óptico de forma relativamente sencilla. Otros síndromes se deben a la supresión de la función o la deleción de un gen o un grupo de genes que están dispuestos contiguamente a lo largo de un cromosoma (síndromes de microdeleción o síndromes de genes contiguos). El síndrome de *cri du chat* (deleción 5p) y el de Wolf-Hirschhorn (deleción 4p) son ejemplos de esto último. Estas patologías fueron identificadas a partir de la constatación de que existe la deleción de parte de uno de los cromosomas. Una vez más, estas afecciones pueden ser identificadas mediante un cariotipo con el microscopio.

Más recientemente se han observado algunas deleciones más pequeñas en varios síndromes que no se habían asociado previamente con anomalías cromosómicas (por ejemplo, los síndromes de Prader-Willi y Williams). El tamaño de las deleciones de alguno de estos síndromes puede variar de un individuo a otro y, en muchos casos, la deleción no es visible en el análisis cromosómico de rutina. La capacidad para detectar esas deleciones depende de la resolución del bandeo de los cromosomas y, aunque la resolución ha mejorado en los últimos 30 años, las deleciones que involucran hasta varias decenas de genes pueden no ser detectadas aún por los métodos de rutina. Las técnicas de FISH y *multiple ligand-specific probe amplification* (MLPA) ayudan a visualizar deleciones cromosómicas submicroscópicas e incluso deleciones de genes únicos en cromosomas específicos.

La aplicación en el momento actual de *arrays*-CGH al diagnóstico de síndromes de microdeleción o trastornos genómicos recurrentes ha contribuido al diagnóstico de nuevos síndromes de reordenamiento genómico y al mapeo fino de estos; las microduplicaciones y las microdeleciones son visualizadas con mejor resolución en un *array*-CGH que con MLPA o FISH. Más aún, un porcentaje importante de pacientes presenta más de una alteración genómica (Vallespin y col., datos no publicados), de forma que los *arrays*-CGH permiten la obtención de hallazgos inesperados en hasta un 15% de los pacientes de los que se creía que presentaban una sola alteración genómica (Vallespin y col., datos no publicados).

2.2.1.7. Pacientes con trastornos de la fertilidad, esterilidad y/o con abortos reiterados

No existe un consenso generalizado sobre el momento y/o la indicación de realizar un *array*-CGH en pacientes o parejas con infertilidad, esterilidad y/o en mujeres con abortos reiterados.

Los pacientes con esterilidad/infertilidad de causa no aclarada y con cariotipo previo que descarte translocaciones cromosómicas y aneuploidías (47, XXX, 47, XXY, etc.) podrían eventualmente beneficiarse de un estudio con *arrays*-CGH. En el entorno de abortos espontáneos múltiples, una translocación balanceada en uno de los padres podría ser la explicación para el desequilibrio en la descendencia, y el cariotipo con bandas G debería ser el estándar para esta indicación.

En un estudio en el que se aplicaba *arrays*-CGH focalizados y "customizados" a los cromosomas X e Y se halló que, en los pacientes con deleciones previamente conocidas del cromosoma Y, los *arrays*-CGH eran útiles para detectar deleciones de las regiones AZFa, AZFb y AZFc y distinguir entre diferentes tipos de deleciones de AZFc. También fue útil para refinar los puntos de *breakpoint* de la deleción de Xp en otros pacientes. Los autores concluyen que los *arrays*-CGH han sido útiles para establecer los puntos de deleciones tan pequeñas como de 100-200 kb, lo que permite una mayor precisión diagnóstica. Estos datos indicarían que los *arrays*-CGH podrían ser una herramienta eficaz para la investigación y el diagnóstico de las aberraciones cromosómicas sexuales, debido a los reordenamientos genómicos y a las alteraciones del número de copias en los pacientes con infertilidad/esterilidad (12).

Por otra parte, el estudio del material de aborto en condiciones de crecimiento fetal comprobado (sin contaminación materna) puede ser una indicación relativa de aplicación de los *arrays*-CGH. Los abortos espontáneos afectan al 10-15% de todos los embarazos clínicamente reconocidos, la mayoría de los cuales se producen en el primer trimestre. Aproximadamente el 50% de los abortos espontáneos durante el primer trimestre se deben a anomalías cromosómicas fetales. El cariotipo con bandas G de los restos fetales es el análisis que se utiliza, actualmente, para determinar si los desequilibrios genéticos a gran escala son la causa de estas pérdidas de embarazos. Esta técnica se basa en el cultivo de células procedentes del feto, una técnica que tiene muchas limitaciones, entre ellas un alto porcentaje de fracaso del cultivo, la contaminación por crecimiento excesivo de células maternas y la mala calidad de los cromosomas en los cultivos del material del aborto. Los *arrays*-CGH son, potencialmente, una técnica poderosa que permite el análisis del genoma de un número de copias de ácido desoxirribonucleico (ADN). En uno de los pocos estudios realizados con *arrays*-CGH en material de abortos espontáneos se analizaron 41 muestras de fetos que previamente habían sido estudiadas con cariotipo con bandas G y se analizaron luego con *arrays*-CGH para determinar no solo si el *array* era capaz de identificar todas las anomalías halladas con el cariotipo, sino también si se descubría algún reordenamiento genómico no detectado previamente. En este estudio se halló que en 4/41 (9,8%) de los casos se detectaba un reordenamiento genómico no diagnosticado mediante el estudio citogenético. Entre ellos se encontraban un mosaico de trisomía 20, una duplicación de la región 10q telómerica, una deleción intersticial del cromosoma 9p y, por último, una duplicación intersticial de la región crítica del síndrome de Prader-Willi/Angelman en el cromosoma 15q. Este estudio retrospectivo puso de manifiesto que la tecnología de los *arrays*-CGH superaba muchas de las limitaciones de los análisis de rutina citogenéticos de las muestras de abortos, al mismo tiempo que mejoraba la detección de las aberraciones cromosómicas fetales (33).

2.2.1.8. Pacientes con talla baja

No hay evidencias de que los pacientes con talla baja idiopática sin otros hallazgos, tales como anomalías congénitas específicas o localizadas, ACM o RM, se beneficien de un estudio con *arrays*-CGH. Sin embargo, en este colectivo de pacientes es frecuente la realización de estudios de FISH o MLPA dirigidos a la región del gen *SHOX* y PAR1 del cromosoma X, para la detección de microdeleciones o microduplicaciones. Mientras los estudios de FISH y/o MLPA sean coste-efectivos en relación a los *arrays*-CGH, es probable que la indicación de los *arrays*-CGH no se generalice; sin embargo, dependiendo del abaratamiento de los *arrays*-CGH, es probable que un futuro cercano puedan reemplazar a otras pruebas como indicación de cribado de microdeleciones/microduplicaciones.

2.2.1.9. Pacientes con patologías específicas: "personalización de *arrays*"

Algunos centros de diagnóstico e investigación (y gracias a la posibilidad que permiten la mayoría de las plataformas de *arrays* como se comenta en el capítulo 1) utilizan formatos de *arrays*-CGH "customizados" que son aplicados a patologías o grupos de patologías. Esta aproximación permite, por una parte, una mejor focalización y densidad de marcadores en las regiones a estudio, y a la vez evita, si se desea, las CNV y las variantes poblacionales que pueden eventualmente dificultar el análisis posterior de los resultados.

Así, varios grupos de España utilizan diseños propios o diseños de otros centros de Europa y de los EE. UU. para el abordaje de patologías o grupos de patologías. Para el estudio de los reordenamientos y de los trastornos genómicos recurrentes, aneuploidías y alteraciones teloméricas y centroméricas (lo que reemplazaría a las regiones que habitualmente se evalúan con un cariotipo convencional), existen varios diseños comercialmente disponibles, algunos que siguen las recomendaciones ISCA.

2.2.2. Diagnóstico prenatal

El análisis del cariotipo ha sido el método estándar para el diagnóstico prenatal desde 1970. Aunque muy fiable, las principales limitaciones siguen siendo la necesidad de realizar un cultivo celular, lo que resulta en un retraso de unos 10-14 días para la obtención de resultados de la prueba. El FISH y la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) cuantitativa fluorescente (QF-PCR) pueden detectar rápidamente anomalías cromosómicas comunes, pero solo pueden interrogar sobre un limitado número de regiones genómicas. Los *arrays*-CGH tienen el potencial de combinar la velocidad del análisis de ADN con una gran capacidad para detectar las anomalías genómicas. La revisión reciente del grupo de EE. UU. sobre el uso clínico de *arrays*-CGH es bastante prudente y conservadora en relación a la utilidad y oportunidad de utilización de los *arrays*-CGH en medicina prenatal (2). Sin embargo, existen evidencias de publicaciones y estudios comparativos en marcha y recientemente finalizados que orientan a que el uso de *arrays*-CGH en medicina prenatal se impondrá en un futuro próximo en la práctica clínica.

Un estudio retrospectivo analizó mediante el análisis de *array*-CGH de oligonucleótidos los hallazgos genómicos en 50 fetos con cariotipo normal y con malformaciones múltiples (13) después de la interrupción del embarazo. Estos fetos presentaban, al menos,

tres malformaciones importantes (42 casos) o una anomalía cerebral severa (ocho casos). Los autores identificaron reordenamientos genómicos patogénicos en cinco fetos (10%), entre ellos una deleción 6qter en un feto con malformaciones cerebrales y renales, un mosaicismo para tetrasomía 8p en un feto con agenesia del cuerpo calloso, retraso del crecimiento, rasgos faciales dismórficos y anomalías vertebrales en un feto con una deleción 17p13.3, y una trisomía parcial 11p en un feto con retraso grave del crecimiento y oligoamnios. En un caso también se identificó una trisomía 17q parcial resultante de la segregación anómala de una translocación críptica. Los autores comentan que los *array*s-CGH serían útiles para identificar las bases moleculares de un porcentaje de fetos con anomalías múltiples.

Un estudio similar exploró el uso de *arrays*-CGH para el diagnóstico prenatal de fetos con anomalías ecográficas y cariotipos normales (14). Los objetivos y el diseño de este estudio eran similares al de Valduga y colaboradores (13). Las anomalías ecográficas más frecuentes fueron las cardiacas, las del sistema nervioso central, las esqueléticas y las urogenitales. En cuatro de 50 fetos (8%) se obtuvieron resultados anormales. Uno (2%) fue clínicamente significativo y tres (6%) fueron heredados o variantes benignas.

En otro estudio se analizaron 106 muestras prenatales con ecografías anormales y cariotipo normal utilizando el *chip* de Affymetrix GeneChip 6,0 (15). Los hallazgos anormales se clasificaron en tres grupos dependiendo de su tamaño, localización genómica y de la presencia o ausencia de cambios, comparándolos con una muestra de 3.000 controles. Los autores identificaron 35 *copy number variations* (CNV) raras. Diez de ellas (9%) se consideran como probables CNV patógenos, 5 fueron sindrómicas y 5 constituían CNV nuevas. Doce CNV fueron detectadas en, al menos, un control y se consideraron benignas, y 13 CNV fueron de importancia clínica desconocida. Además, se identificó un caso de mosaicismo de trisomía 10 críptica y un caso de pérdida de heterocigosidad (LOH). Los autores concluyen que la aplicación de *arrays*-CGH de alta resolución beneficiaría a, al menos, el 10% de las embarazadas con hallazgos ecográficos anormales y cariotipo normal.

Por otra parte, la aplicación de *arrays*-CGH en casos aislados de diagnóstico prenatal ha sido útil para el diagnóstico y la detección de patología genómica en fetos; en algunos casos también mediante *arrays*-CGH de SNP en fetos con diversos porcentajes de mosaicismo (16, 17).

En nuestro medio, un estudio pionero realizado entre los Hospitales de Vall d'Hebron de Barcelona y el INGEMM (Instituto de Genética Médica y Molecular) del Hospital Universitario La Paz de Madrid en una serie consecutiva de 900 embarazadas demostró que la aplicación de tecnologías de *arrays* incrementaba en un 40% el rendimiento diagnóstico de las anomalías genómicas en fetos con y sin anomalías ecográficas (18).

Todos los datos sugieren que los hallazgos son prometedores y predicen que la traslación de los resultados y la experiencia en genética posnatal con pacientes con RM/DI, TEA y ACM pueden ser rápidamente extrapolables al diagnóstico genético prenatal.

2.2.3. Hemato-Oncología

El cáncer es una enfermedad genética. Esta frase sencilla y simple tiene un alcance que ha sobrepasado cualquier tipo de aproximación que la ciencia biosanitaria haya realizado hasta la fecha para estudiar el fenómeno oncológico. La principal consecuencia de la definición del cáncer como enfermedad genética es que la piedra angular para la investigación oncológica ha de estar basada en herramientas de análisis genético. Obviamente, desde la incorporación de la genómica, estudiar la relación gen-enfermedad no se basa en analizar un gen único y sus efectos, sino en analizar el comportamiento de miles de genes de forma simultánea.

Sin duda, la mayor contribución de los estudios con *microarrays* reside en la taxonomía de las enfermedades. Poder clasificar un determinado tumor permite ajustar el diagnóstico y el tratamiento casi de forma individual, lo que constituye la base, la piedra angular, de la medicina individualizada. Sin embargo, como todos sabemos, realizar una filiación adecuada de un caso real depende de muchas variables: las circunstancias de la recogida de la muestra (hospital, laboratorio), el rigor en la descripción inicial de todas las condiciones (anamnesis, datos de laboratorio), la disponibilidad de herramientas de diagnóstico adecuadas y, por último, la experiencia del profesional. Conjugar todos estos elementos tendría que tener, como final, el desarrollo de una clasificación de los tumores que sea universal y efectiva. Es importante remarcar otra vez la paralogía de la Genómica con el descubrimiento y la caracterización de los biomarcadores. En primer lugar, se produce el reconocimiento de una diferencia morfológica de una manera reproducible y sistemática. En segundo lugar, se intenta establecer la relación entre las características del tumor (sus biomarcadores) y las del tejido normal del que se origina. En tercer lugar, se buscan y se trata de establecer asociaciones entre la evolución del paciente o la respuesta al tratamiento y los biomarcadores propuestos, de forma que estos tengan una utilidad clínico-terapéutica. La tecnología de *microarrays* se puede usar para derivar clasificaciones basadas en biomarcadores, establecer asociaciones con la línea celular de origen y ayudar en el pronóstico, pero con la ventaja añadida de que es capaz de identificar los genes que determinan esa clasificación.

La generación de un biomarcador, sea de tipo diagnóstico, pronóstico o predictivo, y su traslado a la práctica clínica es un proceso secuencial compuesto de varias etapas, que incluyen e implican a investigadores (básicos y aplicados/clínicos), reguladores y agentes de empresas de biotecnología. Este proceso es relativamente sencillo, o previsible, para los biomarcadores basados en otro tipo de técnicas analíticas (bioquímica esencialmente) que no requieren un tratamiento de los datos tan complejo y tan falto de desarrollo e implementación. En el caso de los biomarcadores de origen genómico para Onco-Hematología la situación es bastante más difícil. Salvo un par de biomarcadores pronósticos para el cáncer de mama, originados a partir de perfiles obtenidos mediante *microarrays* de expresión, y que han sido validados en varios ensayos clínicos, lo cierto es que en Onco-Hematología la genómica todavía pertenece de forma mayoritaria al campo de la investigación. En concreto, hay que mencionar el estudio cooperativo europeo sobre la estandarización y aplicación de los *microarrays* de expresión al diagnóstico de las leucemias mieloides agudas (MILE, *microarray innovations in*

leukemia study). Este grupo acaba de publicar recientemente un trabajo que recoge el análisis de 3.334 casos de leucemias y mielodisplasias recogidos en 11 laboratorios de tres continentes. En concreto confirman, mediante *microarrays* de expresión, un 91% de los diagnósticos de los subtipos definidos por otros eventos genéticos o citogenéticos. En general, los *microarrays* de expresión nos permiten predecir de forma fiable los subtipos de leucemias caracterizados por genes de fusión (translocaciones), pero la detección de mutaciones y otras alteraciones cromosómicas todavía requiere de los métodos moleculares tradicionales.

En cuanto al potencial pronóstico, hasta ahora los estudios genómicos se han limitado a definir subgrupos dentro de los grupos pronóstico aceptados de forma general (los basados en algunos marcadores citogenéticos y en las mutaciones en genes de impacto conocido, como el *FLT3* en las leucemias mieloides o la amplificación del gen *HER2* en el cáncer de mama).

Entre las tecnologías genómicas emergentes, hay cuatro tipos de plataformas o aproximaciones relevantes de cuya aplicabilidad clínica solo es posible intuir algunos detalles.

En primer lugar los *arrays*-CGH, que están siendo aplicados de forma complementaria al cariotipo en la médula ósea en determinadas patologías. En concreto, son un campo activo las leucemias mieloides agudas (LMA), y con menos difusión también las linfoides, crónicas y agudas (20-22). En segundo lugar, las plataformas que determinan la presencia de una metilación aberrante en el genoma. Si bien hasta la fecha los estudios de epigenética se han centrado en estudiar el estado de metilación de las islas de dinucleótidos CpG en las regiones que condicionan la transcripción de un determinado gen, la incorporación de la tecnología genómica permite hacer esta determinación con un carácter global (incluyendo todo el genoma). Este tipo de análisis, denominado epigenómica, ya ha producido datos relevantes en el campo de las neoplasias mieloides. En tercer lugar, las plataformas de expresión de microARN también están proporcionando datos de interés biológico, todavía en el campo de la investigación. Y por último, también se ha aplicado recientemente a dos casos independientes de LMA *de novo;* expresión máxima de los avances en genómica y la secuenciación de genomas completos (23, 24).

2.2.4. Diagnóstico preimplantacional, células mesenquimales y terapia celular

En forma creciente y cada vez con mayor frecuencia, se comienza a utilizar los *arrays*-CGH en el diagnóstico preimplantacional para determinar el número de copias de regiones cromosómicas específicas o de cromosomas enteros (40).

La terapia celular, entendida como el empleo de células vivas como elemento relevante para mejorar una condición patológica, es un campo en plena ebullición y desarrollo. En general, este tipo de terapias requiere que un donante (el propio paciente en los trasplantes autogénicos u otro donante en los alogénicos) ceda células troncales con capacidad de división (lo más frecuente son células troncales mesenquimales obtenidas a partir de tejidos ya diferenciados como la grasa). Esas células (habitualmente pocas) son expandidas *in vitro*

en incubadores hasta que su número permita la inoculación en el paciente y asegure, en la medida de lo posible, que el trasplante prenda y realice su actividad terapéutica.

Ese proceso de expansión supone que las células del donante sean sometidas a varios ciclos de división celular con la posibilidad subsiguiente de acumular errores genéticos y mutaciones que, si son fijados y se hacen clonales, pueden conllevar un riesgo de transformación celular que compromete la salud del paciente.

Hasta la fecha, los procedimientos de bioseguridad celular incluyen, entre otras pruebas genéticas, el cariotipo. Como se viene mencionando a lo largo de este documento (en prácticamente todos los capítulos), si se admite como prueba de bioseguridad genética el cariotipo (con las limitaciones inherentes), es comprensible que se esté planteando en este tipo de ensayos realizar ensayos genómicos, tipo *array*-CGH, que mejoran la resolución y aumentan la potencia del análisis. En concreto, ya hay literatura científica que propone el empleo sistemático de *arrays*-CGH como herramienta imprescindible en la terapia celular que suponga expansión celular *in vitro* (25, 26).

2.3. PROTOCOLO MÍNIMO DE EVALUACIÓN DE UN PACIENTE ANTES DE LA REALIZACIÓN DE UN *ARRAY*-CGH

2.3.1. Genética clínica posnatal

2.3.1.1. Pacientes con retraso mental, trastornos del espectro autista y/o anomalías congénitas múltiples

La primera pregunta que surge es si a los pacientes con RM/DI, TEA o ACM se les debe realizar **inicialmente** un *array*-CGH en vez de un estudio citogenético con bandeo G. Esta es una pregunta que no tiene una única respuesta. Lo que parece actualmente recomendado es que:

- A los **pacientes con RM/DI** que presenten, debido a los antecedentes familiares o personales o a los datos del examen físico, una clínica clara de enfermedad monogénica, se les debe realizar inicialmente los test preceptivos de la patología sospechada. Esto es aplicable a enfermedades dominantes, recesivas o ligadas al X. Como ejemplo, pueden citarse afecciones como el síndrome de fragilidad del cromosoma X, el síndrome de Cornelia de Lange y otras.
- Los **pacientes con RM/DI y/o TEA** deberían ser previamente evaluados por un neurólogo o un psiquiatra infantil experimentado en el examen físico y en el seguimiento de estos pacientes para valorar si es necesario realizar estudios complementarios pertinentes tales como tomografía axial computarizada (TAC) y/o resonancia magnética nuclear (RMN) del sistema nervioso central (SNC), electroencefalografía (EEG); estudios neurofisiológicos, neurometabólicos, bioquímicos, etc. Un buen número de pacientes con RM/DI son diagnosticados mediante pruebas no genómicas (EEG en pacientes con síndromes de RM y convulsiones, estudios bioquímicos que establecen el diagnóstico de enfermedades metabólicas, etc.). Estos pacientes se beneficiarían de la evaluación del genetista clínico tras la evaluación del neuropediatra o del psiquiatra infantil para la detección de patologías genéticas de

reconocimiento fenotípico y para la solicitud, si procede, de pruebas complementarias de otras especialidades que puedan ayudar al diagnóstico definitivo del paciente.

- Los **pacientes con ACM** deberían ser previamente evaluados por un genetista clínico experimentado en el examen físico y en el seguimiento de estos pacientes para evaluar la realización de estudios complementarios pertinentes previos a la indicación de un *array*-CGH, tales como evaluación radiológica completa, exploración del fondo de ojo, ecocardiogramas, ecografías, etc., como también la solicitud de la opinión de otros especialistas que puedan colaborar en el diagnóstico del paciente.

No parece recomendable en el momento actual que la solicitud del estudio de array-*CGH la realice un médico de Atención Primaria o cualquier especialista sin una evaluación previa del paciente llevada a cabo por un genetista clínico.*

2.3.1.2. Síndromes genéticos clínicamente reconocibles

Los pacientes con síndromes genéticos clínicamente reconocibles podrían teóricamente beneficiarse de un estudio de *array*-CGH.

Para los pacientes con síndromes de microdeleción/microduplicación clínicamente reconocibles (síndromes de Sotos, de Williams, de Smith-Magenis, deleción 22q11.2, CMT, etc.) el uso de *arrays*-CGH se va a generalizar con toda probabilidad en breve, complementando a otras técnicas como el FISH o MLPA. La combinación de una técnica capaz de evaluar con alta sensibilidad el número de copias, como el *array*-CGH o el MLPA, es, junto con una técnica de localización "física" como el cariotipo + FISH, el abordaje recomendado para las enfermedades con reordenamientos genómicos (microdeleciones/microduplicaciones) (27). Debido a ello, en este grupo de patologías los *arrays*-CGH por el momento no reemplazarán sino que complementarán los estudios citogenéticos y citogenético-moleculares ya en uso para el diagnóstico. Por ello, parece pertinente contar con un estudio de FISH o MLPA antes o después de la realización de *arrays*-CGH, y al respecto en la literatura hay abundantes guías clínicas de patologías específicas.

En este colectivo de pacientes con reordenamientos genómicos recurrentes de microdeleción o microduplicación se deben realizar los estudios recomendados para cada patología que ayuden al diagnóstico. Estos estudios específicos y orientados según la enfermedad deberían realizarse previamente a la solicitud de un *array*-CGH.

2.3.1.3. Pacientes con trastornos de la fertilidad, esterilidad y/o con abortos frecuentes

Aproximadamente un 3-4% de los pacientes que consultan por fertilidad, esterilidad y/o por abortos frecuentes tienen un reordenamiento genómico o una aneuploidía.

Previamente a la solicitud de *arrays*-CGH se debería realizar, al menos, un cariotipo convencional con bandeo G para la detección de translocaciones aparentemente balanceadas que no se detectarán con la aplicación de un *array*-CGH (excepto cuando la translocación conlleve una pérdida o una ganancia en los puntos de *breakpoint*). La realización de un estudio de microdeleción del cromosoma Y en los azoospérmicos (deleciones de

las regiones AZF A, B y C) mediante técnicas convencionales, como PCR *multiplex* o MLPA, se podría reemplazar por *arrays*-CGH en un futuro no lejano gracias al abaratamiento de los costes de los *arrays*-CGH. En el momento de elaborar este informe parece apropiado contar con un estudio que descarte las microdeleciones del cromosoma Y en los pacientes azoospérmicos mediante técnicas convencionales recomendadas por consenso, antes de la solicitud de un *array*-CGH. El protocolo específico de estudios hormonales, de imagen (ecografías, histerosalpingografía, etc.), inmunológicos u otros que sugieran los especialistas en infertilidad/esterilidad/abortos frecuentes se debería completar previamente a la solicitud de un *array*-CGH en las mujeres y los varones adultos sanos y sin otras ACM u otros hallazgos.

2.3.1.4. Pacientes con talla baja

Los pacientes con talla baja idiopática sin ACM u otros hallazgos que sean sometidos a estudios de *array*-CGH deberían contar con un cariotipo convencional, los estudios hormonales pertinentes solicitados por el endocrinólogo infantil, estudios radiológicos descartando causas esqueléticas, y estudios específicos de la región del gen SHOX previamente a la realización de un *array*-CGH.

2.3.1.5. Pacientes con patologías específicas o dentro de un grupo específico de patologías

Los pacientes con patologías específicas en los que puede realizarse un *array*-CGH deberían contar con todos los estudios pertinentes de la patología en cuestión que orienten y sugieran el diagnóstico antes de ser referidos al laboratorio para que se les realice un *array*-CGH.

2.3.2. Diagnóstico prenatal

No está totalmente claro si se generalizará o no (y cuándo) el estudio mediante *arrays*-CGH a todas las embarazadas sometidas a una amniocentesis o a cualquier otro procedimiento prenatal invasivo. La sugerencia de este documento de consenso es la utilización de *arrays*-CGH en genética prenatal. Si se ofrece un estudio de *arrays*-CGH a una mujer embarazada, se debería evaluar previamente al feto mediante ecografía prenatal y *screening* bioquímico, y deberá realizarse una consulta, o las necesarias, de asesoramiento genético prenatal previamente al estudio de *microarrays*, asegurándose que la embarazada o la pareja entiendan de forma completa el alcance del estudio, sus beneficios y sus limitaciones.

2.3.3. Onco-Hematología

Realizar estudios de *arrays*-CGH en muestras de origen tumoral nos enfrenta de forma directa a dos de sus limitaciones: los mosaicismos y las translocaciones cromosómicas equilibradas. Los *arrays*-CGH requieren que la población que presenta una alteración represente, al menos, el 20% de la población total en estudio, una circunstancia que muchas veces no se da en la biopsia a estudio. Por otra parte, los *arrays*-CGH no son capaces de detectar reordenamientos equilibrados, circunstancia de especial relevancia para el diagnóstico específico de determinados tumores. Este hecho es muy relevante en el diagnóstico diferencial de las leucemias, donde las translocaciones equilibradas son la herramienta de

diagnóstico y son absolutamente esenciales para instaurar una terapia que permita la curación del paciente. Por todo ello, no existen indicaciones evidentes ni consensuadas para un estudio de *arrays*-CGH en Onco-Hematología. Se especula sobre su empleo como herramienta complementaria al cariotipo en, por ejemplo, los síndromes mieolodisplásicos, en los que la detección de una deleción del brazo largo del cromosoma 5 determina la terapia. En este caso, el *array*-CGH es una herramienta adecuada dado que en algunas ocasiones (hasta un 10%) el cariotipo puede fallar y no es posible obtener ni analizar las metafases.

2.3.4. Diagnóstico preimplantacional, células mesenquimales y terapia celular

Como en el apartado de Onco-Hematología, las limitaciones de los *arrays*-CGH hacen que no haya indicaciones evidentes ni consensuadas para un estudio de *arrays*-CGH en la terapia celular o en el diagnóstico genético preimplantacional. Del mismo modo, y dado que es frecuente que los cultivos celulares ofrezcan dificultades para obtener un número adecuado de metafases de calidad, se está imponiendo el empleo de *arrays*-CGH como herramienta complementaria al cariotipo.

2.4. BASES DE DATOS

2.4.1. Bases de datos de utilidad para el análisis e interpretación de los *arrays*-CGH: OMIM, UCSC, Decipher

2.4.1.1. OMIM

La base de datos de OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) es una base de datos que cataloga todas las enfermedades conocidas con un componente genético y, cuando es posible, la asociación a los genes en el genoma humano. La versión *on-line* se llama Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), y puede accederse a ella a través de Entrez, el motor de búsqueda de la base de datos de la National Library of Medicine.

El creador, autor y editor fue el doctor Victor A. McKusick y sus compañeros de la Universidad Johns Hopkins, desarrollado para Internet por la NCBI (National Center for Biotechnology Information). Cada enfermedad y gen tiene asignado un código de seis dígitos en el que el primer número clasifica el modo de herencia (28).

2.4.1.2. UCSC

La base de datos de UCSC Genome Browser fue desarrollada y es mantenida por el Grupo de Bioinformática del Genoma, un equipo interdepartamental en el Centro de Ciencia e Ingeniería Biomolecular (CBSE) de la Universidad de California, en Santa Cruz (UCSC), en los EE. UU. Este sitio contiene las secuencias de referencias y borradores de secuencias de una gran colección de genomas y proporciona acceso a los portales de ENCODE y proyectos de Neandertal. El Genome Browser se desplaza para hacer zoom de cromosomas, mostrando las anotaciones de investigadores de todo el mundo. El Gene Sorter revela la expresión, homología y otras informaciones sobre los grupos de genes que pueden estar

relacionados y en vías específicas. Blat mapea rápidamente la secuencia del genoma. El Table Browser proporciona un cómodo acceso a la base de datos subyacente. VisiGene permite navegar a través de una gran colección de imágenes de expresión de genes del ratón y de la rana para examinar los patrones de expresión. Genome Graphs permite cargar y visualizar conjuntos de datos de todo el genoma. Esta base de datos es de inmensa utilidad para valorar las regiones genómicas y las duplicaciones segmentarias reportadas en la base (http://genome.ucsc.edu).

2.4.1.3. Decipher

La base de datos de Decipher de desequilibrios cromosómicos submicroscópicos (base de datos de desequilibrios cromosómicos y fenotipos humanos utilizando los recursos de Ensembl, de sus siglas en inglés) recoge la información clínica sobre microdeleciones cromosómicas/duplicaciones/inserciones, translocaciones e inversiones y muestra esa información en el mapa del genoma humano con el objetivo de: 1) incrementar los conocimientos médicos y científicos sobre microdeleciones cromosómicas/duplicaciones; 2) mejorar la atención médica y el consejo genético a las personas/familias con desequilibrios cromosómicos submicroscópicos; 3) facilitar la investigación en el estudio de los genes que afectan al desarrollo humano y la salud. La base de datos Decipher incorpora una serie de herramientas para facilitar el diagnóstico y la atención del paciente. Estos incluyen: una representación gráfica de la región cromosómica que está delecionada o duplicada en un *array*-CGH; herramientas para facilitar la interpretación de la reorganización de polimorfismos desconocidos, microdeleciones desconocidas o microduplicaciones, o su relación con los genes afectados en la haploinsuficiencia; el análisis de superposición con las aberraciones previamente comunicadas por los miembros del Consorcio Decipher; incorporar los datos del fenotipo de un paciente y compararlos con los registros anteriores; identificar los genes dentro de la región delecionada/duplicada con enlaces a más información; imprimir un informe que incluya un ideograma de la localización cromosómica de la microdeleción, la duplicación o la inversión. Decipher permite el libre acceso del público y está protegido por una contraseña para que cada laboratorio pueda cargar de forma segura y gestionar la información de sus pacientes. En el momento de elaborar este informe, solo dos centros de España participan activamente en esta base de datos (http://decipher.sanger.ac.uk).

2.4.2. Bases de datos de variantes genómicas

2.4.2.1. Database of Genomic Variants

El objetivo de la base de datos de variantes genómicas es proporcionar un resumen completo de la variación estructural en el genoma humano. Se define como variación estructural a las alteraciones genómicas que incluyen segmentos de ADN de más de 1 kb. Ahora la base de datos pretende también anotar las inserciones-deleciones de 1 kb. El contenido de la base de datos solo representa la variación estructural en muestras de controles sanos. La base de datos de las variantes genómicas proporciona un catálogo útil de datos de control para los estudios poblacionales y clínicos con el objetivo de correlacionar las variaciones genómicas con datos fenotípicos. Esta base se actualiza constantemente con nuevos datos procedentes de estudios de investigación revisados por pares. Solo variantes

del mismo tipo (es decir, CNV, inversiones, indeles) se juntan, y las ganancias y las pérdidas se combinan por separado. Además, si en el mismo estudio se usan varias plataformas diferentes y enfoques distintos, estos conjuntos de datos se combinan por separado. Esta base es de utilidad para consultas de reordenamientos genómicos poco frecuentes, no recurrentes y de frecuencia baja (http://projects.tcag.ca/variation/project.html).

2.4.2.2. Ensembl

Ensembl es una base de datos del Reino Unido similar a la base de datos del National Institute of Health (NIH) de los EE. UU. Es un proyecto europeo en el que se han fusionado esfuerzos del European Bioinformatic Institute y el Wellcome Trust del Instituto Sanger. Han desarrollado un sistema de *software* que mantiene anotaciones genómicas de genomas de eucariotas (http://www.ensembl.org/index.html).

2.4.2.3. Genecards and GeneReviews

GeneCards es una base de datos integrada de los genes humanos que ofrece información concisa relacionada con la genómica de todos los genes humanos conocidos. GeneCards también integra un subconjunto selecto de genes relacionados con la transcriptómica, la genética, la proteómica funcional y las enfermedades genéticas. Proporciona información sólida, de fácil acceso, a los conocimientos actualizados. GeneCards supera las barreras de la heterogeneidad de formato de datos, y utiliza el estándar de nomenclatura y los símbolos aprobados para cada gen. GeneCards presenta un resumen completo de cada gen y proporciona los medios para obtener una profunda comprensión de la biología del gen.

GeneReviews son documentos de expertos y revisados por pares sobre descripciones de las enfermedades que tienen pruebas genéticas para el diagnóstico y asesoramiento genético de los pacientes y de las familias con determinadas afecciones hereditarias. Se publica exclusivamente *on-line*. Cada entrada de GeneReview es: a) revisada en cuanto a la exactitud de la redacción sobre los aspectos de la genética clínica, el laboratorio de genética y el consejo genético; b) actualizada por el autor (autores) en un amplio proceso formal de cada dos a tres años o cuando sea necesario; y c) revisada por el autor (autores) o cuando el consejo editorial considera que hay cambios significativos en la información clínica. GeneReviews es parte del sitio web GeneTests, que también incluye un directorio de laboratorios de los EE. UU. e internacionales que ofrecen pruebas de genética molecular, citogenética u otras pruebas especializadas, y pruebas bioquímicas para trastornos hereditarios. También contiene un directorio de sitios de los EE. UU. e internacionales que ofrecen clínicas de genética y de evaluación genética, de asesoramiento genético u otros recursos orientados a la salud de los consumidores y las organizaciones de los registros de enfermedades, con materiales educativos y un glosario ilustrado de la asesoría genética.

2.4.3. Desarrollo de una base de datos de CNV a través de los Institutos Nacionales de la Salud de los EE. UU.

Los Institutos Nacionales de la Salud de los EE. UU. a través del Consorcio ISCA han iniciado una nueva base de datos de CNV y de datos de fenotipos generada a partir de los labora-

torios clínicos que aplican *arrays*-CGH en el entorno de un proyecto dentro de la plataforma dbGaP (base de datos de genotipo y fenotipo en el NCBI). Esta base de datos es capaz de recibir y gestionar datos crudos y archivos de datos normalizados de todas las plataformas de *arrays*-CGH, incluyendo tanto las de número de copias como la de SNP-*arrays.*

El uso de las coordenadas está basado en el navegador de la UCSC Genome, para definir el inicio y los puntos de rotura para cualquier desequilibrio en el número de copias. Todos los centros participantes se verán también instados a obtener el consentimiento informado y a subir los datos a Decipher. Los pacientes son informados de la cláusula de consentimiento a través de diversas vías, como los formularios de solicitud de pruebas, los informes del laboratorio clínico y otros sitios web de los laboratorios. Esta herramienta será de gran utilidad para la clínica, el diagnóstico y la investigación y, en última instancia, mejorará la atención clínica y la atención médica de los pacientes.

Un grupo de trabajo de esta institución de los EE. UU. está trabajando en ordenar y homogenizar estos importantes recursos genómicos para que puedan ser integrados en otras bases de datos ya utilizadas (por ejemplo, UCSC Genome Browser, Ensembl, Decipher, Base de Datos de Variantes Genómicas, DbVar, etc.) y con los distintos laboratorios, plataformas comerciales y vendedores de software de bases de datos de *arrays*-CGH.

El Consorcio ISCA (https://www.iscaconsortium.org/) es un grupo independiente creado, a través de la participación voluntaria, por un grupo internacional de expertos en este campo con la finalidad de afrontar los intereses y preocupaciones mutuas sobre la normalización y la colaboración de los test clínicos usando *arrays*-CGH.

El ISCA celebró dos talleres internacionales patrocinados por un subsidio de la Fundación del American College of Medical Genetics (ACMG) y de Luminex para explorar y poner en práctica mejoras en la prueba de los *arrays*-CGH. En los talleres participaron diez médicos genetistas clínicos o consejeros genéticos, 17 citogenetistas y 9 científicos del genoma y bioinformáticos.

Los objetivos del Consorcio ISCA eran similares a los objetivos del grupo de expertos sobre *screening* neonatal convocado por el ACMG en 2006 para hacer frente a la falta de uniformidad en los *screening* neonatales basados en los distintos programas de cada estado de los EE. UU. (29). Durante muchos años, cada Estado decidió de forma independiente qué enfermedades se incluían en el *screening* neonatal, lo que dio lugar a una amplia serie de programas diferentes en cada estado. Un panel de expertos elaboró una recomendación basada en la evidencia de un informe, el panel central de 29 de los trastornos bien definidos.

El Consorcio ISCA se centra en la aplicación clínica de los *arrays*-CGH en oposición a las directrices técnicas de laboratorio. El presente informe pretende ser una revisión de los datos disponibles para determinar si los *arrays*-CGH deben ser adoptados como primera prueba de nivel antes de la rutina del cariotipo con bandeo G en esta población de pacientes.

Se revisaron previamente las guías clínicas publicadas (30, 31) y las guías de laboratorio para las pruebas clínicas que usan *arrays*-CGH (32, 33). Los *arrays*-CGH son pruebas de alta complejidad con muchas consideraciones técnicas que exceden el alcance de esta discusión.

Las directrices propuestas sobre la preparación de las muestras, la preparación del ADN, el etiquetado, los algoritmos de análisis y la validación del ensayo están fuera del alcance de esta discusión, pero han sido esbozados en varias publicaciones (30, 33).

Con más de 100 laboratorios clínicos que actualmente realizan *arrays*-CGH y que participan en el Consorcio ISCA, se puede prever que esta base de datos tendrá varios cientos de miles de casos de *arrays*-CGH en los próximos 2-3 años. Los datos a escala individual se almacenan en un entorno de acceso controlado en dbGaP, y los datos de CNV y asociaciones fenotípicas estarán disponibles y con posibilidad de visualizarse a través de varios recursos, incluidas las bases de datos públicas.

2.5. NOMENCLATURA DE LOS *ARRAYS*. VARIANTES NORMALES Y PATOGÉNICAS. PLATAFORMAS DE *ARRAYS*-CGH PARA EL USO CLÍNICO-ASISTENCIAL

2.5.1. Evaluación de la patogenicidad de una CNV

2.5.1.1. Duplicaciones segmentarias

Aunque los laboratorios de genética clínica están familiarizados con los cambios recurrentes en el número de copias mediadas por duplicaciones segmentarias, los estudios de población indican que la gran mayoría de estas variaciones en el número de copias (tanto sean duplicaciones como deleciones) no son recurrentes (34). La interpretación y la determinación del significado clínico de las variantes identificadas mediante los *arrays*-CGH son un reto importante para el genetista. A pesar de que los *arrays*-CGH ofrecen una sensibilidad de detección de todo el genoma con una alta resolución, la detección de las CNV con significación clínica o la interpretación de las variantes de significación clínica incierta (VOUS, del inglés *variant of uncertain significance*), terminología preferida basada en un estudio reciente, pueden suponer una problema y una carga para los clínicos y los laboratorios clínicos (35).

Además, los esfuerzos recientes para evaluar la presentación de informes de CNV entre los laboratorios clínicos indica la variabilidad de interpretación de estos para plasmarlos en un informe que pueda ser interpretado por el resto de los especialistas (36).

2.5.1.2. Clasificación de las variantes en los *arrays*-CGH

La estrategia típica para la interpretación de si una CNV es patógénica o benigna se describe en las siguientes citas bibliográficas (30, 37-39) (Tabla 2.3.).

En general, a las variantes de número de copia se les asignan las siguientes interpretaciones: 1) anormal (por ejemplo, los síndromes bien establecidos, las variantes *de novo* pato-

Tabla 2.3. Interpretación de CNV[a] halladas en un *array*-CGH (modificado de [2])

Criterio primario	Indica que la CNV es probablemente
1a La misma CNV[a] heredada de un progenitor aparentemente sano[b]	Benigna
1b CNV expandida o alterada heredada de un progenitor	Patogénica
1c La misma CNV heredada de un progenitor afectado	Patogénica
2a CNV similar a un familiar sano	Benigna
2b CNV similar a un familiar afectado	Patogénica
3a CNV dentro de un desequilibrio genómico definido mediante una tecnología de alta resolución y depositada en una base de datos de CNV de población sana	Benigna
4 CNV solapa un desequilibrio genómico definido mediante una tecnología de alta resolución y depositada en una base de datos de CNV de pacientes con retraso mental, déficit intelectual, trastornos del espectro autista o anomalías congénitas múltiples	Patogénica
5 CNV solapa la región de un desequilibrio genómico conocido (p. ej., síndrome de microdeleción, microduplicación conocido o patología previamente publicada)	Patogénica
6 CNV que contiene genes OMIM de conocida morbilidad[c]	Patogénica
7a CNV es rica en genes	Patogénica
7b CNV es pobre en genes	Benigna
Hallazgos generales[d]	
1a CNV es una deleción	Patogénica
1b CNV es una deleción homocigota	Patogénica
2a CNV es una duplicación en genes en los que no se conoce que sean sensibles a la dosis	Benigna
2b CNV es una amplificación (ganancia de más de 1 copia)	Patogénica
3 CNV no presenta elementos regulatorios conocidos	Benigna

[a]Cambios de copia única (no en ambos cromosomas).
[b]Una deleción heredada de un padre no afectado en un gen OMIM recesivo que, además, presente una mutación puntual en *trans* en el otro alelo puede derivar en patología.
[c]Una CNV puede producir el mismo tipo de mutación que se conozca para genes OMIM y consecuentemente el fenotipo esperado de la patología.
[d]Se han observado algunas excepciones a esto.

génicas y los cambios grandes); 2) VOUS; y 3) probablemente benignas (por ejemplo, ninguno de los patrones anteriores pero que se hereda de un progenitor sano). El rendimiento diagnóstico se define como el número de pacientes con variantes anormales dividido por el número total de pacientes analizados y se deriva directamente de cada estudio original.

Los datos no se recogieron sistemáticamente sobre el número de VOUS en cada estudio.

2.5.2. Nomenclatura de los *arrays*-CGH. Sistema ISCN

El sistema ISCN (International System for Chromosome Nomenclature) es una publicación que combina y extiende el sistema ya clásico de la nomenclatura citogenética humana preparado por comités de expertos y publicado en colaboración con citogenetistas e investigadores del genoma (antes citogenética y genética de la célula) desde 1963. Ha sido revisado y puesto al día por el comité ISCN y sus asesores. Esta publicación del 2009 actualiza, corrige e incorpora todas las recomendaciones previas de la nomenclatura citogenética humana realizada de una forma sistemática y organizada. La hibridación *in situ* en la nomenclatura se ha modernizado, expandido y simplificado. En esta última edición se actualiza la nomenclatura básica para el registro de *arrays*-CGH y unas recomendaciones básicas para los informes (40).

2.5.2.1. Algunos ejemplos sobre informes (Tabla 2.4)

La nomenclatura de los *arrays* ha sido redefinida recientemente para que puedan ser incluidos en ella los diferentes tipos de *arrays,* tanto si son fabricados de BAC como de oligonucléotidos. En esta nomenclatura mejorada, el número y el tipo de *array* utilizado (BAC, cosmido, fosmido, oligonucleótido, etc.) no se incluyen en la fórmula del informe, aunque se recomienda que se explique en el informe (véase más adelante). Pueden utilizarse dos formas distintas en la fórmula de *array*: 1) una forma en la que se incluyen detalladamente los nucleótidos anormales y los nucleótidos normales que bordean el reordenamiento; y 2) una descripción abreviada que solo incluye los nucleótidos anormales. De forma discrecional se pueden incluir en el informe el nombre del clon, el número de acceso, el nombre del gen, el número GDB, el número OMIM, el tipo de ADN clonado, y la base en la que se ha comparado (Genome Build; por ejemplo NCBI Build 36; [B·36]).

Tabla 2.4. Algunos ejemplos sobre nomenclatura ISCN de *arrays*

arr(1-22,X)x2	Femenino normal
arr(1-22)x2,(XY)x1	Masculino normal
arr(8)x2	Análisis de *microarrays* realizado con clones específicos del cromosoma 8 que muestra número de 2 copias para el cromosoma 8
arr(X)x2	Análisis de *microarrays* realizado con clones específicos del cromosoma X que muestra número de 2 copias para el cromosoma X en una mujer
arr(8,17)x2	Análisis de *microarrays* realizado con clones específicos de los cromosomas 8 y 17 que muestra número de 2 copias para los cromosomas 8 y 17
arrXp22.31(6,467,202-8,091,950)x0	Análisis de *microarrays* realizado en un varón que muestra una pérdida de 1,63 Mb en brazo corto del cromosoma X en la banda Xp22.31

2.5.3. Los informes de *arrays*

Como se comentó anteriormente, los informes de *arrays*-CGH deben ser claros pero, a la vez, deben incluir toda la información relevante que permita a los genetistas y clínicos su interpretación. No todos los *arrays*-CGH son iguales; consecuentemente, debe poder interpretarse el resultado de un *array*-CGH en el contexto y con las herramientas que ha sido realizado.

2.5.3.1. Información mínima que debe contener un informe clínico de *arrays*

Recientemente, la EMQN (European Molecular Quality Network) ha sugerido y recomendado la información mínima que debe recoger un informe de *arrays*-CGH. Algunos datos mínimos son los siguientes:

Datos de filiación y datos personales. *Nombre y apellidos. Fecha de nacimiento. Motivo de solicitud del estudio. Sexo.* **Datos del profesional de referencia.** *Identificación del profesional referente. Centro de referencia.* **Datos de la muestra.** *Fecha de recepción. Tipo de muestra. Identificación de la muestra en origen y destino. Cantidad utilizada.* **Datos de la técnica**. *Tipo de* array *utilizado (BAC, Oligos, SNP). Plataforma utilizada. Densidad del* array. *Tipo de impresión del* array *(estándar comercial, "customizado"), lote del* array, *técnica de marcaje.* **Software de análisis utilizado.** *Especificar el programa y versión o método de análisis utilizado.* **Controles de calidad.** *Calidad del ensayo. Comparativa con otras muestras del mismo ensayo.* **Resultado.** *Variantes patogénicas y polimorfismos, VOUS, genes OMIM afectados, bases de datos utilizadas para la comparación y consultas, nucleótidos afectados, Genome Build usado para comparación.* **Interpretación de resultados.** *Normalidad, patología o inconsistencia de resultados. Necesidad de repetición o ampliación de estudios.* **Recomendaciones y comentarios.** *Consideraciones al profesional referente, etc.*

2.5.3.2. Ejemplo de informe tipo de un *array*-CGH (Figura 2.1.)

2.5.4. Comparación de plataformas de uso clínico de los *arrays*-CGH

La mayoría de los laboratorios comerciales y centros de investigación han optado inicialmente o se han decantado por el uso de *arrays*-CGH basados en oligonucleótidos o SNP. Algunos laboratorios clínicos utilizan *arrays* de oligonucleótidos basados en sus diseños previos realizados y ensayados en versiones anteriores de *arrays* de BAC, ya que estos últimos tienden a desaparecer en los formatos comerciales. Las ventajas de los *arrays*-CGH de oligonucleótidos incluyen una mayor flexibilidad en términos de selección de la sonda, lo que facilita una mayor densidad y personalización del contenido del *array*-CGH. Los *arrays* diseñados específicamente para analizar el número de copias tienden al uso de sondas largas de oligonucleótidos (~60-mer), que presentan menos ruido de fondo que los oligonucleótidos de sondas cortas (~22-mer) utilizadas en algunas plataformas de *arrays* para la detección de SNP (41). Los oligonucleótidos más largos (50-mer) en algunos *arrays* de SNP han dado como resultado una mejor relación señal-ruido. Además algunas plataformas actuales combinan la detección de

	N.º H.ª clínica: Apellidos: Nombre: Fecha de nacimiento: Fecha de extracción: Fecha de petición: Fecha de informe:
INFORME	

INFORME ESTUDIO MOLECULAR
Hibridación genómica comparada mediante array (aCHG)

Diagnóstico presuntivo o derivación: Registro:
Procedencia: Servicio de referencia:
N.º de identificación: ID:
N.º de array: Genome assembly: Plataforma: Tipo de muestra:

Técnica y métodos
Se ha llevado a cabo una hibridación genómica comparada (aCGH) en la muestra arriba indicada con un control masculino sobre la plataforma comercial (8x44K, Agilent). Para su análisis bioinformático se ha empleado el algoritmo Aberration Detection Method 2 (ADM-2) y se ha establecido en 3 el número mínimo de oligos consecutivos para considerar una aberración en el número de copias. Por lo tanto, siendo la resolución media del array de 1 clon cada 9kb en las regiones de máximo interés (síndromes de microdeleción/microduplicacion, telómeros y centrómeros), se detectarán pérdidas o ganancias de material genómico de más de 25kb. En el resto del array, la resolución media es de 175kb, por lo que se detectarán pérdidas o ganancias de más de 400kb.
Control de calidad de la muestra: DLRS (Dispersión derivada del logaritmo de ratio): 0,14 (<0,30).
Oligos incluidos en el análisis: 99,77% (>90%).

Género: masculino
Fórmula: arr 1p33-p32.3(48114391-55222631)x4

Resultados e interpretación
arr 1p33-p32.3(48114391-55222631)x4
Región de 7.12Mb que se presenta en 4 dosis, siendo la dotación cromosómica normal de 2. Dicha región pertenece al cromosoma 1, banda p33-p32.3.
Genes en esta región: 8KNTL, 8LC5A9, 8PATAB, ACBL4, BEND5, ELAVL4, DMRTA2, FAF1, COKN2C, C1orf185, RNF11, TTC30A, EP815, O88PL0, NRD1, MIR761, RAB38, TXNDC12, KTI12, BTF3L4, ZFYVE9, CC201B, ORC1L, PRPF38A, ZCCHC11, QPX7, FAM15DA, C1orf163, ZYG11B, ZYG114, ECHDC2, 8CP2, PODN, BLC1A7, CPT2, C1orf123, MAOCH, LRP8, FLJ40434, OMRTB1, GLIB1, TMEM48, YPF1, DIO1, HBPB11, LRRC42, LDLRAD1, TMEM50, C1orf133, COCP2, CYB5RL, MRPL37, 88BP3, ACOT11, FAM151A, C1orf175, TTC4 Y PAR82.
Debido al tamaño de dicha región se detectan también en esta zona variantes descritas en la base de datos de Genomic Variants Detection (Nat Genet 2004 Sep; 36 (9): 949-51).

Conclusiones
Se recomienda asesoramiento genético de un genetista para la interpretación de este informe.
Es necesario ampliar el estudio a ambos padres para determinar si el origen de la alteración es heredada o “de novo”.

Observaciones
Esta técnica no detecta: los reordenamientos equilibrados, las poliploidías, las duplicaciones en mosaico ni las deleciones en mosaico con un porcentaje menor al 50%. Tampoco detecta mutaciones puntuales en las regiones analizadas.

Firmado

Figura 2.1.

SNP y de sondas para el número de copias que ayudan a disminuir el fondo de algunas plataformas.

En general, los *arrays* de BAC tienen una alta especificidad, ya que suelen ser fragmentos genómicos de 100-150 Kb; la alteración de un solo BAC puede ya sugerir un cambio patogénico. Por el contrario, la alteración de una sola sonda de oligonucleótidos, en general, implica un artificio técnico y no una alteración verdadera de la muestra del paciente. Dependiendo de la densidad del *array*, se requieren múltiples sondas consecutivas indicando el mismo cambio de número de copia para la determinación precisa de una ganancia o pérdida. Los *arrays* de SNP tienen la ventaja adicional de detectar también grandes fragmentos de homocigosis, lo que puede representar disomía uniparental o consanguinidad. Sin embargo, el análisis de rutina de los *arrays*-CGH con plataformas basadas en SNP detectará UPD heterodisómica solo en aquellos casos en los que haya bloques de isodisomía. Las UPD se producen en general por rescate de una trisomía y estas pueden contener tanto bloques de heterodisomía e isodisomía como tener una heterodisomía completa. En términos generales, con suficiente cobertura de sondas, todas las plataformas actuales de *arrays* son capaces de proporcionar una sensibilidad suficiente para las pruebas clínicas de *arrays*-CGH.

2.5.5. Recomendaciones para la cobertura de los *arrays*-CGH y su resolución

La resolución clínicamente eficaz de un *array*-CGH debe buscar un equilibrio entre la sensibilidad y la especificidad. La sensibilidad está influenciada principalmente por la cobertura de la sonda, su resolución y el espaciamiento de las sondas genómicas seleccionadas para el *array*-CGH. Para que el *array*-CGH pueda identificar los desequilibrios genómicos clínicamente significativos en una resolución más alta que un cariotipo convencional con bandas G el *array*-CGH debe detectar los desequilibrios genómicos menores de 5 Mb. Se debería considerar la sensibilidad clínica de los *arrays*-CGH en relación con el cariotipo. Sin embargo, las plataformas disponibles de *arrays*-CGH de oligonucleótidos podrían detectar desequilibrios genómicos tan pequeños como de 500 pb (42), lo que permitiría la detección de cambios genómicos en el número de copias tan pequeños como de 10-20 kb en muchas regiones. Los *arrays*-CGH de uso clínico están generalmente diseñados para detectar desequilibrios de, aproximadamente, 20-50 kb en las regiones blanco de las alteraciones (por ejemplo, dentro de los genes de alteraciones mendelianas conocidas) y para detectar desequilibrios de 100-250 kb en las otras regiones del genoma (el llamado *backbone*). La capacidad para identificar pequeñas deleciones permite el diagnóstico de enfermedades causadas por la haploinsuficiencia de un gen, lo que incrementa la capacidad diagnóstica de este estudio. Sin embargo, este grado de resolución no es necesario en todo el genoma cuando se pretende un uso clínico de los *arrays*-CGH orientado a valorar desequilibrios genómicos. La mayoría de las plataformas clínicas actuales de *arrays*-CGH pueden detectar cambios en el número de copias con un límite inferior de la resolución de ~400 kb a lo largo del genoma, lo que representa una resolución 10 veces mejor que el cariotipo. Este nivel de resolución proporcionará un *screening* fiable para identificar todos los síndromes conocidos de microdeleción y los síndromes de microduplicación recurrentes. Las deleciones recurrentes más pequeñas conocidas son la de la región 17q21.31 (MIM 610443) (43, 44) y la de 16p11.2 (MIM 611913) (45-47) y estas son de ~500 Kb o más.

2.5.6. Impacto de los reordenamientos equilibrados y del mosaicismo de bajo porcentaje en la sensibilidad clínica de los *arrays*-CGH

El cariotipo con bandas G sigue siendo importante en la detección de reordenamientos equilibrados y en los que presentan un bajo nivel de mosaicismo, ya que estos últimos no son detectables siempre por los *arrays*-CGH. La sensibilidad clínica de los *arrays*-CGH depende de la proporción de reordenamientos cromosómicos aparentemente equilibrados y potencialmente patogénicos (es decir, que en la translocación hayan perdido o ganado material cromosómico no detectable con el cariotipo y sí con el *array*-CGH), y el porcentaje de mosaicismo. Los datos disponibles sugieren que: 1) los reordenamientos equilibrados verdaderos (sin pérdidas o ganancias) representan solo una pequeña proporción en esta población de pacientes; y 2) los reordenamientos ''aparentemente'' equilibrados, detectados por el cariotipo, muchas veces no lo son a nivel del ADN. Los reordenamientos equilibrados son una minoría de los eventos citogenéticamente detectables en los pacientes con RM/DI. En la población general, los reordenamientos equilibrados también son bastante frecuentes. Un estudio de 377.357 amniocentesis mostró una translocación *de novo* recíproca en, aproximadamente, uno de cada 2.000 casos y una translocación robertsoniana equilibrada en uno de cada 9.000 individuos (48).

Como se comentó anteriormente, aunque los acontecimientos citogenéticos podrían parecer equilibrados a escala de la resolución del microscópico, muchos tienen un desequilibrio submicroscópico, especialmente entre las personas con un fenotipo anormal (49, 50). En un estudio de 10 pacientes con fenotipo anormal y reordenamientos cromosómicos aparentemente equilibrados por los métodos citogenéticos convencionales, 6 presentaban un desequilibrio submicroscópico cuando se aplicaron *arrays*-CGH con 1 Mb de resolución (49). En otro estudio más amplio de 59 pacientes con reordenamientos aparentemente equilibrados (41 translocaciones recíprocas *de novo* y 18 reordenamientos cromosómicos complejos), 27 pacientes tenían un fenotipo anormal atribuido al cambio cromosómico *per se.* El análisis de estos 27 pacientes con *arrays* de oligonucleótidos de alta resolución (44k y 244k Agilent) puso de manifiesto un desequilibrio submicroscópico en 11/27 de los pacientes (41%) (50). Otro estudio más reciente en 14 pacientes con un cambio cromosómico aparentemente equilibrado demostró un desequilibrio submicroscópico en 4/14 (29% de los pacientes) (51). Además, entre los reordenamientos equilibrados que interrumpen un gen, aproximadamente la mitad (16/31) se observan en individuos sanos (51).

La incidencia de mosaicismo de bajo grado en pacientes con RM/DI, TEA y ACM es relativamente baja en comparación con la incidencia de otros desequilibrios cromosómicos detectables en esta población de pacientes. La detección de mosaicismos tan bajos como del 10% es posible con *arrays*-CGH basados en BAC (52), pero la tendencia actual entre los laboratorios clínicos es más hacia el uso de *arrays*-CGH de oligonucleótidos. Aunque se necesitan aún más estudios para la validación a largo plazo de los *arrays*-CGH de oligos para la detección de mosaicismos, la experiencia actual sugiere que las plataformas podrían detectar mosaicismos superiores al 20-30% (53). En principio, los *arrays* de SNP podrían detectar grados de mosaicismo más bajos (alrededor del 5%

en algunos casos) debido a la mayor resolución que ofrecen en relación con la intensidad de la sonda y debido al análisis de la frecuencia alélica (54, 55).

Muchos tipos de mosaicismo no son detectados por el cariotipo ya sea porque no están presentes en los linfocitos o porque el tamaño del cromosoma o del marcador no se visualiza fácilmente, o bien porque el crecimiento de las metafases es distinto (53, 56, 57).

2.6. IMPACTO CLÍNICO INMEDIATO Y A LARGO PLAZO DE LA IMPLEMENTACIÓN DE LOS *ARRAYS*-CGH

2.6.1. Resultados comparativos entre el cariotipo y los *arrays*-CGH

Los datos actuales confirman que el rendimiento diagnóstico de los *arrays*-CGH es mayor que el del cariotipo con bandas G (2). En una revisión reciente se analizaron 33 estudios en los que se había incluido a 21.698 pacientes analizados con *arrays*-CGH.

Los *arrays*-CGH han detectado reordenamientos patogénicos con un rendimiento diagnóstico promedio del 12,2% en todos los estudios en esta población de pacientes, aproximadamente un 10% más que el cariotipo solo. Las limitaciones en comparación con el cariotipo se encuentran en lo que se refiere a la detección de VOUS, translocaciones equilibradas y bajo grado de mosaicismo. El rendimiento diagnóstico ha mejorado la resolución de las pruebas citogenéticas para los pacientes con RM/DI, TEA y ACM, ya que el cariotipo con bandas en general no puede detectar los desequilibrios genómicos pequeños, como los de 3-5 Mb, aunque dependiendo de la región genómica en cuestión suele ser útil para los desequilibrios genómicos en el rango de los 5-10 Mb. Si al cariotipo se le suma el FISH, para identificar deleciones submicroscópicas y duplicaciones de regiones subteloméricas, se duplica el rendimiento diagnóstico de las técnicas citogenéticas. En el estudio más amplio publicado con FISH subteloméricas (11.688 pacientes no seleccionados) se encontraron cambios patogénicos en el 2,6% de los casos (58), y en una reciente revisión de otros 7.000 casos se hallaron reordenamientos subteloméricos en el 2,4% de los pacientes estudiados (59).

El rendimiento cada vez mayor de los diagnósticos clínicos genéticos con *arrays*-CGH es paralelo a la evolución de los diseños de los *arrays*. Así, los primeros estudios clínicos con *arrays*-CGH incluían clones de BAC de regiones específicas subteloméricas, pericentroméricas y de regiones con microdeleción, y síndromes de microduplicación recurrentes y una cobertura de todo el genoma con clones cada ~1 Mb (60, 61). Los rendimientos diagnósticos de estos *arrays* fueron del 7-11% en los niños con cariotipos normales (33, 62-66). Las versiones posteriores de *arrays* clínicos y de *arrays*-CGH ya incluían sondas adicionales de todo el genoma, es decir, un *backbone* que permite la detección de regiones genómicas no tan recurrentes; estos *arrays* permitieron la descripción de nuevos síndromes de reordenamientos genómicos de microdeleción y microduplicación. El rápido desarrollo de *arrays* con densidad suficiente para permitir la detección de cambios en el número de copias de ~100 kb en todo el genoma permitió incrementar los rendimientos en un 11-15% (67-69). Sin

duda alguna, para los pacientes con RM/DI estos rendimientos son muy superiores a los obtenidos con un cariotipo convencional.

2.6.2. Impacto en el diagnóstico clínico inmediato de los *arrays*-CGH

Genetistas clínicos, pediatras, neurólogos, psiquiatras, etc. solicitan y solicitarán estudios de *arrays*-CGH para intentar obtener un diagnóstico etiológico de los pacientes con RM/DI, TEA y/o ACM de causa no explicable. El diagnóstico genético específico facilita la atención médica integral y permite el consejo genético para el cálculo del riesgo de la familia. En un reciente metaanálisis de *arrays*-CGH en 13.926 sujetos con RM/DI o ACM, la mayoría de los cuales tenían un cariotipo convencional normal, se informó de una tasa global de diagnóstico del 10% para los reordenamientos genómicos patogénicos (70). Otro estudio retrospectivo de 36.325 pacientes con RM lleva a estimar que se puede detectar una alteración patogénica en ~19% de pacientes con RM no seleccionados, utilizando *arrays*-CGH genómicos con una densidad de espaciamiento promedio de una sonda cada 30-70 kb (71).

Salvo en casos especiales, como los que incluyan la historia familiar de abortos espontáneos múltiples, un cariotipo no parece rentable en un niño con RM/DI, TEA, o ACM al que ya se le ha realizado un estudio de *arrays* en el que no se ha hallado nada. Aunque un estudio de *arrays*-CGH no es barato, el coste es menor que el de un cariotipo más un FISH de subteloméricas, etc., y el rendimiento es mayor.

El cariotipo ha estado disponible durante casi 40 años y tiene la ventaja de ser ampliamente aceptado y una técnica muy conocida, normalizada con una nomenclatura internacional (ISCN). Por el contrario, los *arrays*-CGH son nuevos y más complejos en términos de las técnicas utilizadas, de la cobertura y del enfoque para la interpretación de datos.

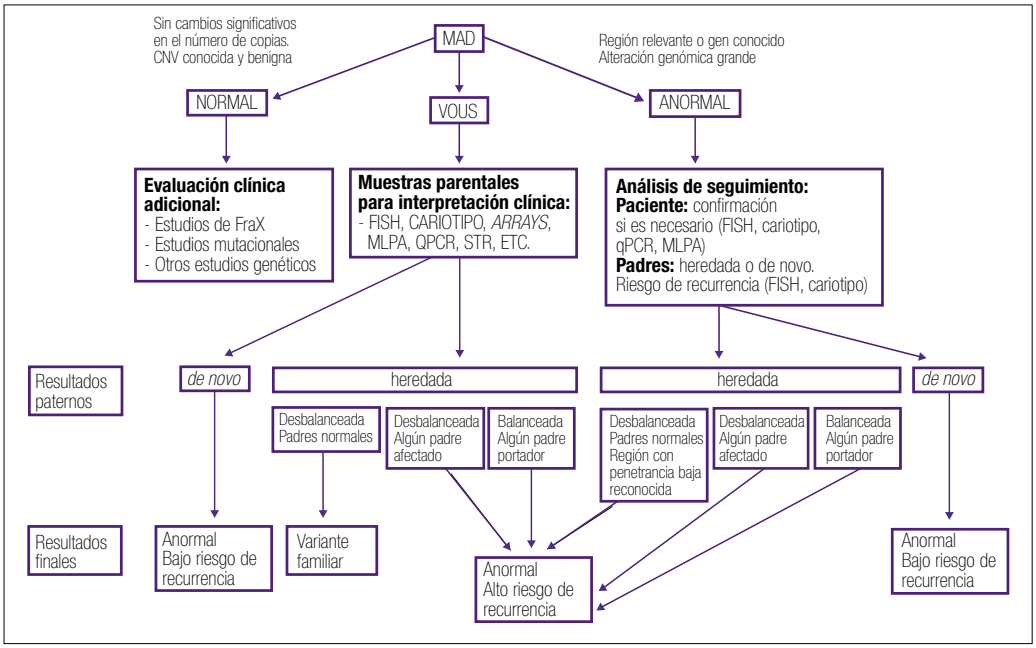
Además, los *arrays*-CGH permiten una delimitación más precisa de las deleciones y duplicaciones y proporciona información directa con los genes potencialmente alterados en estas regiones, lo que en principio permite el reconocimiento de las causas de algunas enfermedades. Los *arrays*-CGH ofrecen ventajas adicionales más allá de su capacidad para detectar los desequilibrios genómicos submicroscópicos. Aunque el cariotipo con bandas G es mejor en la detección de un cromosoma marcador pequeño que contiene exclusivamente secuencias pericentroméricas repetitivas, el significado clínico de este evento es insignificante y los *arrays*-CGH son mejores que las técnicas tradicionales de citogenética para determinar la composición de un marcador cromosómico pequeño cuando contiene suficiente material eucromático (72).

Los *arrays*-CGH son también superiores al FISH para la detección de duplicaciones submicroscópicas debido a su mayor resolución y a la dificultad técnica de visualizar las duplicaciones en tándem mediante FISH en las metafases.

Las duplicaciones submicroscópicas clínicamente significativas, incluidas las duplicaciones de las regiones recíprocas de los síndromes de microdeleción 7q11 (Williams) (73) o del 17p11.2 (síndrome de Potocki Lupski) (74), son más fáciles de identificar mediante *arrays*-CGH que por FISH en la metafase o la interfase.

El Consorcio ISCA propone el algoritmo clínico que se presenta en la Figura 2.2. para orientar las pruebas posnatales en la población de pacientes con RM/DI, ACM y TEA.

Figura 2.2. Algoritmo de estudio clínico para pacientes con RM/DI, TAE y/o ACM.



MAD: *microarrays* de dosis o *arrays*-CGH.

En el uso clínico, los métodos citogenéticos tradicionales como el FISH podrían reservarse para la confirmación de determinados resultados anormales mediante *arrays*-CGH. Por ejemplo, las deleciones o duplicaciones terminales son más propensas que las deleciones o duplicaciones intersticiales a estar involucradas en una reestructuración, especialmente cuando se identifica más de una pérdida o duplicación en un solo individuo.

Algunos laboratorios pueden utilizar otros métodos de confirmación, como la PCR cuantitativa (qPCR) o la MLPA. La necesidad de pruebas confirmatorias exclusivamente para la determinación o confirmación del número de copias es discutible en los casos en los que implican grandes deleciones o duplicaciones (en general, cuando se implican docenas de sondas consecutivas).

En general, siguen siendo necesarios los métodos tradicionales de citogenética para el mapeo físico del reordenamiento y el análisis de una sola célula, como en el caso de las translocaciones o deleciones o duplicaciones en el diagnóstico genético preimplantacional, aunque existe una tendencia a irlos reemplazando por los *arrays*-CGH (40). Otras circunstancias en las que los métodos tradicionales de citogenética estarían indicados en vez de, o por lo menos antes de, un *array*-CGH son las ocasiones en que un paciente

presenta un síndrome cromosómico reconocible, como la trisomía 21, la trisomía 13, el síndrome de Turner o el síndrome de Klinefelter.

Además, el análisis citogenético convencional o el FISH en la interfase permiten la detección más sensible de mosaicismo de bajo grado, y proporcionan información acerca de la posición de distinguir una trisomía libre de las trisomías asociadas a translocaciones. Para las parejas con antecedentes familares de abortos espontáneos recurrentes o de otro tipo de pérdidas reproductivas, el análisis cromosómico convencional orientado a identificar posibles translocaciones equilibradas seguiría siendo el estudio de primer nivel más adecuado.

Los *arrays*-CGH para los pacientes con RM/DI, TEA y /o ACM deben proporcionar la cobertura de todo el genoma para sustituir a un cariotipo. Los laboratorios clínicos podrían utilizar cada vez más *arrays* personalizados para detectar deleciones y duplicaciones intragénicas en los genes individuales asociados con los trastornos mendelianos específicos. La identificación de VOUS también puede generar dudas sobre la adopción de los *arrays*-CGH como prueba de primer nivel en estos pacientes, pero se puede salvaguardar esta cuestión a través de: 1) la elección de un grado de resolución que equilibre sensibilidad y especificidad; 2) el aumento y el intercambio de datos a través de las bases de datos establecidas; y 3) los estudios de los padres para determinar si son CNV *de novo* o heredadas (Figura 2.2.). El hecho de que aparentemente ninguna plataforma para estudios de *arrays*-CGH sea claramente superior a las otras para fines clínicos, y la ausencia de publicaciones con normas clínicas que indiquen cuál es la cobertura y la resolución ideal, han llevado a una falta de uniformidad en el uso de las plataformas de *arrays* que se ofrecen en diferentes laboratorios de diagnóstico.

Las nuevas recomendaciones para la nomenclatura de los *arrays*-CGH que se han incluido en ISCN 2009 deberían facilitar las comparaciones entre laboratorios. La utilidad clínica se verá mejorada mediante un enfoque estándar de la interpretación de las variaciones del número de copias aplicables a cualquier plataforma de tecnología, y, sobre todo, a través de esfuerzos tales como el acceso general a la base de datos de cambios patogénicos y benignos. Los estudios de población indican que más del 99% de las CNV benignas se heredan, y la gran mayoría de las CNV heredadas son mucho más pequeñas que 500 kb (75). Las alteraciones patogénicas del número de copias son las de más de 1 Mb y la mayoría ocurre *de novo*. Algunas CNV heredadas, como las que se ven en 1q21.1 (MIM 612474 y 612475), (76) 1q41q42, (33), 3q29 (MIM 609425 y 611936), (77) 15q11.2, (78), 15q13.2q13.3 (MIM 612001), (2, 79, 80), 16p11.2 (MIM 611913) (45-47) 16p13.11, (81) y 22q11.2 (MIM188400 y 608363) (82), también pueden ser patogénicas, pero tienen penetrancia incompleta y expresividad variable. La mayoría de los cambios genómicos de número de copias asociados a RM/DI son esporádicos, pero otros pueden ser heredados con un riesgo de recurrencia de hasta el 50% (83). Los síndromes de alta penetrancia pueden ser más fáciles de reconocer por la historia y el examen clínico, pero los síndromes que no presentan penetrancia pueden ser más difíciles de diagnosticar en algunos individuos, y el riesgo para la familia por falta de diagnóstico podría ser mayor debido al riesgo de recurrencia. En general, los VOUS dentro de la resolución de los *arrays*-CGH deben ser reportados de manera que puedan ser interpretados clínicamente a medida que se avance en este terreno.

2.7. RECOMENDACIONES CLÍNICAS

En relación con las aplicaciones clínicas de los *arrays*-CGH hacemos las siguientes recomendaciones generales:

1. Para los pacientes con RM/DI, TEA y/o ACM ninguna plataforma es mejor que otra; si la densidad los cubre adecuadamente, pueden utilizarse *arrays*-CGH de BAC, oligonucleótidos o SNP con buen grado de resolución.

2. Con el objetivo de cubrir, al menos, la misma resolución que el cariotipo, los *arrays*-CGH deben tener una cobertura uniforme de todo el genoma para detectar áreas de desequilibrio en cualquier localización de por lo menos 5 Mb, pero se recomienda que se puedan analizar regiones de, al menos, 400 Kb. Los *arrays* deben ser diseñados de forma tal que se puedan ver delecionadas o duplicadas múltiples sondas o SNP en un segmento específico para producir una marca reconocible para el genetista molecular.

3. Debido a que el rendimiento diagnóstico de los *arrays*-CGH es mayor que el del cariotipo con bandas G, los *arrays*-CGH deberán estar disponibles como primera opción sistemática de laboratorio para la evaluación diagnóstica de los pacientes con RM/DI, TEA y ACM (2, 66, 71). Los casos se remitirán para la realización de un *array*-CGH tras la evaluación por parte de un especialista apropiado según su patología, la evaluación del genetista clínico y la aplicación de criterios de selección adecuados para cada patología (44). Debido a que el coste de los *arrays*-CGH está disminuyendo progresivamente, se debe considerar a los *arrays*-CGH como los test de primera elección en la evaluación sistemática en este grupo de pacientes, ya que complementará o anticipará al cariotipo con el fin de minimizar la pérdida de oportunidades de llegar al diagnóstico del paciente.

4. Los *arrays*-CGH orientados a regiones conocidas de patologías bien descritas podrán aplicarse al diagnóstico prenatal. Los datos actuales sugieren que la aplicación de los *arrays*-CGH orientados a las regiones indiscutiblemente conocidas como responsables de patologías en el diagnóstico prenatal incrementa la detección de reordenamientos genómicos fetales y son coste efectivos y bien aceptados por las parejas. Las parejas o gestantes que se sometan a un estudio de *arrays*-CGH deben, previamente a la realización del estudio, ser asesoradas sobre los alcances, limitaciones, beneficios y utilidades de los estudios de *arrays*-CGH en medicina prenatal. Se recomienda que los laboratorios que apliquen los *arrays*-CGH al diagnóstico prenatal tengan una comunicación fluida con los profesionales solicitantes, sean capaces de coordinar con estos consultas de asesoramiento genético previas y posteriores a la solicitud del estudio, puedan corroborar con otras técnicas genómicas (FISH, MLPA, qPCR, etc.) los hallazgos eventuales, y puedan en un plazo razonable de tiempo analizar las muestras parentales para poder complementar el informe del estudio fetal.

5. Los *arrays*-CGH deberían ser solicitados e interpretados por profesionales de la salud capaces de transmitir la información al paciente y/o a su familia, y de completar un asesoramiento genético. Los genetistas clínicos son los que deberán estar familiariza-

dos, entrenados y tener idoneidad suficiente para explicar los alcances, limitaciones, beneficios y utilidades de los estudios de *arrays*-CGH.

6. Los *arrays*-CGH deberían ser informados por citogenetistas, genetistas moleculares o genetistas clínicos con entrenamiento suficiente en genética humana y con experiencia demostrada en citogenética o genética molecular humana. Los *arrays*-CGH deberán ser informados siguiendo las recomendaciones internacionales (ISCN, 2009) y deberán cumplir los mínimos estándares de calidad requeridos para cada plataforma utilizada. En los informes deberá constar la plataforma y el formato de *arrays*-CGH utilizados, la densidad de los *arrays*-CGH utilizada y la forma en que ha sido analizada (*software* aplicado, etc.). Los genetistas deben registrar los resultados de los *arrays*-CGH (en términos de genotipo y fenotipo) en una base de datos adecuada para facilitar el intercambio de información. En el registro de estos pacientes en las bases de datos nacionales o internacionales deberá atenderse la legislación vigente sobre protección de datos personales y cualquier normativa nacional o internacional al respecto.

7. Los informes de los *arrays*-CGH deberían contener un conjunto mínimo de datos actualizados y un mínimo de interpretación clínica de los resultados en donde constará información relativa al "estado del arte" del estudio, la información referida a los datos poblacionales relativos al hallazgo, los genes OMIM eventualmente afectados e información actualizada y comparada con las bases de datos de CNV (UCSC) y las bases de datos de patologías existentes (Decipher, Human Variome Project, etc.).

8. La información relativa a los *arrays*-CGH de pacientes con fenotipos específicos debería recogerse en una base de datos nacional y/o volcarse en las bases internacionalmente disponibles, a fin de ampliar la información requerida a la hora de elaborar un informe clínico asistencial y de participar en la descripción de nuevas patologías de reordenamiento genómico, incrementar la información disponible para la investigación e incrementar el conocimiento genómico en general. Esta información deberá recogerse salvaguardando todos los criterios éticos, legales y administrativos vigentes y que marquen las comisiones o comités específicos de cada institución o administración.

2.8. BIBLIOGRAFÍA

1. Moeschler JB, Shevell M. Clinical genetic evaluation of the child with mental retardation or developmental delays. Pediatrics 2006; 117: 2304-16.

2. Miller DT, Adam MP, Aradhya S, Biesecker LG, Brothman AR, Carter NP, Church DM, Crolla JA, Eichler EE, Epstein CJ, Faucett WA, Feuk L, Friedman JM, Hamosh A, Jackson L, Kaminsky EB, Kok K, Krantz ID, Kuhn RM, Lee C, Ostell JM, Rosenberg C, Scherer SW, Spinner NB, Stavropoulos DJ, Tepperberg JH, Thorland EC, Vermeesch JR, Waggoner DJ, Watson MS, Martin CL, Ledbetter DH. Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. Am J Hum Genet 2010, May 14; 86 (5): 749-64.

3. American College of Obstetrics and Gynecology. ACOG Committee Opinion No. 446: Array comparative genomic hybridization in prenatal diagnosis. Obstet Gynecol 2009; 114: 1161-3.

4. Roeleveld N, Zielhuis GA, Gabreels F. The prevalence of mental retardation: a critical review of recent literature. Dev Med Child Neurol 1997; 39: 125-32.

5. Gillberg C, Soderstrom H. Learning disability. Lancet 2003; 362: 811-21.

6. Department of Health. Valuing people. A New Strategy for Learning Disability for the 21st Century. London: The Stationary Office 2001.

7. Blomquist HK, Gustavson KH, Holmgren G. Mild mental retardation in children in a northern Swedish county. J Ment Defic Res 1981; 25: 169-86.

8. Hagberg B, Hagberg G, Lewerth A, Lindberg U. Mild mental retardation in Swedish school children. II. Etiologic and pathogenetic aspects. Acta Paediatr Scand 1981; 70: 445-52.

9. Curry CJ, Stevenson RE, Aughton D, Byrne J, *et al.* Evaluation of mental retardation: recommendations of a Consensus Conference: American College of Medical Genetics. Am J Med Genet 1997; 72: 468-77.

10. Xu J, Chen Z. Advances in molecular cytogenetics for the evaluation of mental retardation. Am J Med Genet 2003; 117C: 15-24.

11. Hagberg B, Kyllerman M. Epidemiology of mental retardation -a Swedish survey. Brain Dev 1983; 5: 441-49.

12. Karcanias AC, Ichimura K, Mitchell MJ, Sargent CA, Affara NA. Analysis of sex chromosome abnormalities using X and Y chromosome DNA tiling path arrays. J Med Genet 2007 Jul; 44 (7): 429-36. Epub 2007 Feb 27. PubMed PMID: 17327287; PubMed Central PMCID: PMC2598010.

13. Valduga M, Philippe C, Bach Segura P, Thiebaugeorges O, Miton A, Beri M, Bonnet C, Nemos C, Foliguet B, Jonveaux P. A retrospective study by oligonucleotide array-CGH analysis in 50 fetuses with multiple malformations. Prenat Diagn 2010 Apr; 30 (4): 333-41. PubMed PMID: 20155755.

14. Kleeman L, Bianchi DW, Shaffer LG, Rorem E, Cowan J, Craigo SD, Tighiouart H, Wilkins-Haug LE. Use of array comparative genomic hybridization for prenatal diagnosis of fetuses with sonographic anomalies and normal metaphase karyotype. Prenat Diagn 2009 Dec; 29 (13): 1213-7. PubMed PMID: 19862770.

15. Tyreman M, Abbott KM, Willatt LR, Nash R, Lees C, Whittaker J, Simonic I. High resolution array analysis: diagnosing pregnancies with abnormal ultrasound findings. J Med Genet 2009 Aug; 46 (8): 531-41. Epub 2009 May 17. PubMed PMID: 19451135.

16. Cain CC, Saul DO, Oehler E, Blakemore K, Stetten G. Prenatal detection of a subtle unbalanced chromosome rearrangement by karyotyping, FISH and array comparative genomic hybridization. Fetal Diagn Ther 2008; 24 (3): 286-90. Epub 2008 Sep 26. PubMed PMID: 18818501.

17. Cross J, Peters G, Wu Z, Brohede J, Hannan GN. Resolution of trisomic mosaicism in prenatal diagnosis: estimated performance of a 50K SNP microarray. Prenat Diagn 2007 Dec; 27 (13): 1197-204. PubMed PMID: 17994637.

18. Armengol L, Nevado J, Serra-Juhé C, Plaja A, Mediano C, García-Santiago FA, García-Aragonés M, Villa O, Mansilla E, Preciado C, Fernández L, Mori MA, García-Pérez L, Lapunzina PD, Pérez-Jurado LA. Clinical utility of chromosomal microarray analysis in invasive prenatal diagnosis. Hum Genet 2011 Oct 6.

19. Haferlach T, Kohlmann A, Wieczorek L, Basso G, Te Kronnie G, Bene MC, *et al.* Clinical Utility of Microarray-Based Gene Expression Profiling in the Diagnosis and Subclassification of Leukemia: Report From the International Microarray Innovations in Leukemia Study Group. J Clin Oncol Apr 2010.

20. Calasanz MJ, Cigudosa JC. Molecular cytogenetics in translational oncology: when chromosomes meet genomics. Clin Transl Oncol 2008 Jan; 10 (1): 20-9.

21. Suela J, Álvarez S, Cigudosa JC. DNA profiling by arrayCGH in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes. Cytogenet Genome Res 2007; 118 (2-4): 304-9.

22. Suela J, Álvarez S, Cifuentes F, Largo C, Ferreira BI, Blesa D, Ardanaz M, García R, Márquez JA, Odero MD, Calasanz MJ, Cigudosa JC. DNA profiling analysis of 100 consecutive de novo acute myeloid leukemia cases reveals patterns of genomic instability that affect all cytogenetic risk groups. Leukemia 2007 Jun; 21 (6): 1224-31.
23. Ley TJ, Mardis ER, Ding L, Fulton B, McLellan MD, Chen K, *et al.* DNA sequencing of a cytogenetically normal acute myeloid leukaemia genome. Nature 2008 Nov 6; 456 (7218): 66-72.
24. Mardis ER, Ding L, Dooling DJ, Larson DE, McLellan MD, Chen K, *et al.* Recurring mutations found by sequencing an acute myeloid leukemia genome. N Engl J Med 2009 Sep 10; 361 (11): 1058-66.
25. Elliott AM, Hohenstein Elliott KA, Kammesheidt A. High Resolution Array-CGH Characterization of Human Stem Cells Using a Stem Cell Focused Microarray. Mol Biotechnol DOI 10.1007/s12033-010-9294-1.
26. Laurent LC, Ulitsky I, Slavin I, Tran H, Schork A, Morey R, Lynch, C, Harness JV, Sunray Lee S, Barrero MJ, Ku S, Martynova M, Semechkin R, Galat V, Gottesfeld J, Izpisua Belmonte JC, (10, 11) Murry C,(15) Hans S, Keirstead HS, Park H-S, Schmidt U, Laslett AL, Muller F-J, Nievergelt CM, Shamir R, Loring JF. Dynamic Changes in the Copy Number of Pluripotency and Cell Proliferation Genes in Human ESCs and iPSCs during Reprogramming and Time in Culture Cell. Stem Cell 2011, January 7; 8: 106-18.
27. Nevado J, de Torres ML, Fernández L, Mori MA, Villa A, Palomares M, García-Santiago F, Mansilla E, García-Miñaur S, Delicado A, Lapunzina P. Unusual four-generation chromosome-22 rearrangement: when "normality" masks abnormality. Am J Med Genet A 2009 Jul; 149A (7): 1561-4.
28. McKusick VA. Mendelian Inheritance in Man; A Catalog of Human Genes and Genetic Disorders. Baltimore, MD: The Johns Hopkins University Press 1998.
29. American College of Medical Genetics. Newborn screening: toward a uniform screening panel and system. Genet Med 2006; 8 (Suppl 1): 1S-252S. 15. Green NS, Rinaldo P, Brower A, Boyle C, Dougherty D, Lloyd-Puryear M, Mann MY, and Howell RR. Committee Report: advancing the current recommended panel of conditions for newborn screening. Genet Med 2007; 9: 792-6.
30. Hoyer J, Dreweke A, Becker C, Gohring I, Thiel CT, Peippo MM, Rauch R, Hofbeck M, Trautmann U, Zweier C, *et al.* Molecular karyotyping in patients with mental retardation using 100K single-nucleotide polymorphism arrays. J Med Genet 2007; 44: 629-36.
31. Manning M, Hudgins L. Use of array-based technology in the practice of medical genetics. Genet Med 2007; 9: 650-3.
32. Shaffer LG, Bejjani BA. Detection of low-level mosaicism by array CGH in routine diagnostic specimens. Am J Med Genet A 2006; 140: 2757-67.
33. Shaffer LG, Kashork CD, Saleki R, Rorem E, Sundin K, Ballif BC, Bejjani BA. Targeted genomic microarray analysis for identification of chromosome abnormalities in 1500 consecutive clinical cases. J Pediatr 2006; 149: 98-102.
34. Itsara A, Cooper GM, Baker C, Girirajan S, Li J, Absher D, Krauss RM, Myers RM, Ridker PM, Chasman DI, *et al.* Population analysis of large copy number variants and hotspots of human genetic disease. Am J Hum Genet 2009; 84: 148-61.
35. Vos J, van Asperen CJ, Wijnen JT, Stiggelbout AM, Tibben A. Disentangling the Babylonian speech confusion in genetic counseling: an analysis of the reliability and validity of the nomenclature for BRCA1/2 DNA-test results other than pathogenic. Genet Med 2009; 11: 742-9.
36. Tsuchiya KD, Shaffer LG, Aradhya S, Gastier-Foster JM, Patel A, Rudd MK, Biggerstaff JS, Sanger WG, Schwartz S, Tepperberg JH, *et al.* Variability in interpreting and reporting copy number changes detected by array-based technology in clinical laboratories. Genet Med 2009; 11: 866-73.
37. Lee C, Lafrate AJ, Brothman AR. Copy number variations and clinical cytogenetic diagnosis of constitutional disorders. Nat Genet 2007; 39: S48-S54.
38. Rodríguez-Revenga L, Mila M, Rosenberg C, Lamb A, Lee C. Structural variation in the human genome: The impact of copy number variants on clinical diagnosis. Genet Med 2007; 9: 600-6.

39. ISCN. An Internacional System for Human Cytogenetic Nomenclature. LG Shaffer, ML Slovak, LJ Campbell (eds.). Basel: S. Karger 2009.

40. Hanemaaijer NM, Sikkema-Raddatz B, van der Vries G, Dijkhuizen T, Hordijk R, van Essen AJ, Veenstra-Knol HE, Kerstjens-Frederikse WS, Herkert JC, Gerkes EH, Leegte LK, Kok K, Sinke RJ, van Ravenswaaij-Arts CM. Practical guidelines for interpreting copy number gains detected by high-resolution array in routine diagnostics. Eur J Hum Genet 2011 Sep 21; doi: 10.1038/ejhg.2011.174.

41. Handyside AH. PGD and aneuploidy screening for 24 chromosomes by genome-wide SNP analysis: seeing the wood and the trees. Reprod Biomed Online 2011 Sep 29. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 22033395.

42. Conrad DF, Pinto D, Redon R, Feuk L, Gokcumen O, Zhang Y, Aerts J, Andrews TD, Barnes C, Campbell P, *et al.* Origins and functional impact of copy number variation in the human genome. Nature 2010; 464: 704-12.

43. Sharp AJ, Hansen S, Selzer RR, Cheng Z, Regan R, Hurst JA, Stewart H, Price SM, Blair E, Hennekam RC, *et al.* Discovery of previously unidentified genomic disorders from the duplication architecture of the human genome. Nat Genet 2006; 38: 1038-42.

44. Shaw-Smith C, Pittman AM, Willatt L, Martin H, Rickman L, Gribble S, Curley R, Cumming S, Dunn C, Kalaitzopoulos D, *et al.* Microdeletion encompassing MAPT at chromosome 17q21.3 is associated with developmental delay and learning disability. Nat Genet 2006; 38: 1032-7.

45. Kumar RA, Kara Mohamed S, Sudi J, Conrad DF, Brune C, Badner JA, Gilliam TC, Nowak NJ, Cook EH Jr., Dobyns WB, *et al.* Recurrent 16p11.2 microdeletions in autism. Hum Mol Genet 2008; 17: 628-38.

46. Marshall CR, Noor A, Vincent JB, Lionel AC, Feuk L, Skaug J, Shago M, Moessner R, Pinto D, Ren Y, *et al.* Structural variation of chromosomes in autism spectrum disorder. Am J Hum Genet 2008; 82: 477-88.

47. Weiss LA, Shen Y, Korn JM, Arking DE, Miller DT, Fossdal R, Saemundsen E, Stefansson H, Ferreira MA, Green T, *et al.* Association between microdeletion and microduplication at 16p11.2 and autism. N Engl J Med 2008; 358: 667-75.

48. Warburton, D. *De novo* balanced chromosome rearrangements and extra marker chromosomes identified at prenatal diagnosis: clinical significance and distribution of breakpoints. Am J Hum Genet 1991; 49: 995-1013.

49. Gribble SM, Prigmore E, Burford DC, Porter KM, Ng BL, Douglas EJ, Fiegler H, Carr P, Kalaitzopoulos D, Clegg S, *et al.* The complex nature of constitutional *de novo* apparently balanced translocations in patients presenting with abnormal phenotypes. J Med Genet 2005; 42: 8-16.

50. De Gregori M, Ciccone R, Magini P, Pramparo T, Gimelli S, Messa J, Novara F, Vetro A, Rossi E, Maraschio P *et al.* Cryptic deletions are a common finding in "balanced" reciprocal and complex chromosome rearrangements: A study of 59 patients. J Med Genet 2007; 44: 750-62.

51. Baptista J, Mercer C, Prigmore E, Gribble SM, Carter NP, Maloney V, Thomas NS, Jacobs PA, Crolla JA. Breakpoint mapping and array CGH in translocations: Comparison of a phenotypically normal and an abnormal cohort. Am J Hum Genet 2008; 82: 927-36.

52. Ballif BC, Rorem EA, Sundin K, Lincicum M, Gaskin S, Coppinger J, Kashork CD, Shaffer LG, and Bejjani BA. Detection of low-level mosaicism by array CGH in routine diagnostic specimens. Am J Med Genet A 2006; 140: 2757-67.

53. Scott SA, Cohen N, Brandt T, Toruner G, Desnick RJ, Edelmann L. Detection of low-level mosaicism and placental mosaicism by oligonucleotide array comparative genomic hybridization. Genet Med 2010; 12: 85-92.

54. Conlin LK, Thiel BD, Bonnemann CG, Medne L, Ernst LM, Zackai EH, Deardorff MA, Krantz ID, Hakonarson H, Spinner NB. Mechanisms of mosaicism, chimerism and uniparental disomy identified by single nucleotide polymorphism array analysis. Hum Mol Genet 2010; 19: 1263-75.

55. Romanelli V, Nevado J, Fraga M, Trujillo AM, Mori MA, Fernández L, Pérez de Nanclares G, Martínez-González V, Pita G, Meneses H, Gracia R, García-Miñaur S, García de Miguel P, Lecumberri B, Rodríguez JI, González Neira A, Monk D, Lapunzina P. Constitutional mosaic genome-wide uniparental disomy due to diploidisation: an unusual cancer-predisposing mechanism. J Med Genet 2011 Mar; 48 (3): 212-6. Epub 2010 Nov 19. PubMed PMID: 21097775.

56. Cheung SW, Shaw CA, Scott DA., Patel A, Sahoo T, Bacino CA, Pursley A, Li J, Erickson R, Gropman AL, *et al.* Microarray-based CGH detects chromosomal mosaicism not revealed by conventional cytogenetics. Am J Med Genet A 2007; 143A: 1679-86.

57. Theisen A, Rosenfeld JA, Farrell SA, Harris CJ, Wetzel HH, Torchia BA, Bejjani BA, Ballif BC, Shaffer LG. Array-CGH detects partial tetrasomy of 12p in blood from Pallister-Killian syndrome cases without invasive skin biopsy. Am J Med Genet A 2009; 149A: 914-8.

58. Ravnan JB, Tepperberg JH, Papenhausen P, Lamb AN, Hedrick J, Eash D, Ledbetter DH, Martin CL. Subtelomere FISH analysis of 11 688 cases: An evaluation of the frequency and pattern of subtelomere rearrangements in individuals with developmental disabilities. J MedGenet 2006; 43: 478-89.

59. Ballif BC, Sulpizio SG, Lloyd RM, Minier SL, Theisen A, Bejjani BA, Shaffer LG. The clinical utility of enhanced subtelomeric coverage in array CGH. Am J Med Genet A 2007; 143A: 1850-7.

60. Ylstra B, van den Ijssel P, Carvalho B, Brakenhoff RH, Meijer GA. BAC to the future! Or oligonucleotides: A perspective for micro array comparative genomic hybridization (array CGH). Nucleic Acids Res 2006; 34: 445-50.

61. Aradhya S, Cherry AM. Array-based comparative genomic hybridization: Clinical contexts for targeted and whole-genome designs. Genet Med 2007; 9: 553-9.

62. Vissers LE, de Vries BB, Osoegawa K, Janssen IM, Feuth T, Choy CO, Straatman H, van der Vliet W, Huys EH, van Rijk A, *et al.* Array-based comparative genomic hybridization for the genomewide detection of submicroscopic chromosomal abnormalities. Am J Hum Genet 2003; 73: 1261-70.

63. Shaw-Smith C, Redon R, Rickman L, Rio M, Willatt L, Fiegler H, Firth H, Sanlaville D, Winter R, Colleaux L, *et al.* Microarray based comparative genomic hybridisation (array-CGH) detects submicroscopic chromosomal deletions and duplications in patients with learning disability/mental retardation and dysmorphic features. J Med Genet 2004; 41: 241-8.

64. Schoumans J, Ruivenkamp C, Holmberg E, Kyllerman M, Anderlid BM, Nordenskjold M. Detection of chromosomal imbalances in children with idiopathic mental retardation by array based comparative genomic hybridisation (array-CGH). J Med Genet 2005; 42: 699-705.

65. Rosenberg C, Knijnenburg J, Bakker E, Vianna-Morgante AM, Sloos W, Otto PA, Kriek M, Hansson K, Krepischi-Santos AC, Fiegler H, *et al.* Array-CGH detection of micro rearrangements in mentally retarded individuals: Clinical significance of imbalances present both in affected children and normal parents. J Med Genet 2006; 43: 180-6.

66. Shevell MI, Bejjani BA, Srour M, Rorem EA, Hall N, Shaffer LG. Array comparative genomic hybridization in global developmental delay. Am J Med Genet B. Neuropsychiatr Genet 2008; 147B: 1101-8.

67. Vermeesch JR, Fiegler H, de Leeuw N, Szuhai K, Schoumans J, Ciccone R, Speleman F, Rauch A, Clayton-Smith J, Van Ravenswaaij C, *et al.* Guidelines for molecular karyotyping in constitutional genetic diagnosis. Eur J Hum Genet 2007; 15: 1105-14.

68. Friedman JM, Baross A, Delaney AD, Ally A, Arbour L, Armstrong L, Asano J, Bailey DK, Barber S, Birch P, *et al.* Oligonucleotide microarray analysis of genomic imbalance in children with mental retardation. Am J Hum Genet 2006; 79: 500-13.

69. Fan YS, Jayakar P, Zhu H, Barbouth D, Sacharow S, Morales A, Carver V, Benke P, Mundy P, Elsas LJ. Detection of pathogenic gene copy number variations in patients with mental retardation by genomewide oligonucleotide array comparative genomic hybridization. Hum Mutat 2007; 28: 1124-32.

70. Sagoo GS, Butterworth AS, Sanderson S, Shaw-Smith C, Higgins JP, Burton H. Array CGH in patients with learning disability (mental retardation) and congenital anomalies: updated systematic review and metaanalysis of 19 studies and 13,926 subjects. Genet Med 2009; 11: 139-46.

71. Hochstenbach R, van Binsbergen E, Engelen J, Nieuwint A, Polstra A, Poddighe P, Ruivenkamp C, Sikkema-Raddatz B, Smeets D, Poot M. Array analysis and karyotyping: workflow consequences based on a retrospective study of 36,325 patients with idiopathic developmental delay in the Netherlands. Eur J Med Genet 2009; 52: 161-9.

72. Ballif BC, Hornor SA, Sulpizio SG, Lloyd RM, Minier SL, Rorem EA, Theisen A, Bejjani BA, Shaffer LG. Development of a high-density pericentromeric region BAC clone set for the detection and characterization of small supernumerary marker chromosomes by array CGH. Genet Med 2007; 9: 150-62.

73. Berg JS, Brunetti-Pierri N, Peters SU, Kang SH, Fong CT, Salamone J, Freedenberg D, Hannig VL, Prock LA, Miller DT, *et al.* Speech delay and autism spectrum behaviours are frequently associated with duplication of the 7q11.23Williams-Beuren syndrome region. Genet Med 2007; 9: 427-41.

74. Potocki L, Bi W, Treadwell-Deering D, Carvalho CM, Eifert A, Friedman EM, Glaze D, Krull K, Lee JA, Lewis RA, *et al.* Characterization of Potocki-Lupski syndrome (dup [17][p11.2p11.2]) and delineation of a dosage-sensitive critical interval that can convey an autism phenotype. Am J Hum Genet 2007; 80: 633-49.

75. McCarroll SA, Kuruvilla FG, Korn JM, Cawley S, Nemesh J, Wysoker A, Shapero MH, de Bakker PI, Maller JB, Kirby A. Integrated detection and population-genetic analysis of SNP and copy number variation. Nat Genet 2008; 40: 1166-74.

76. Mefford HC, Sharp AJ, Baker C, Itsara A, Jiang Z, Buysse K, Huang S, Maloney VK, Crolla JA, BaralleD, *et al.* Recurrent Rearrangements of Chromosome 1q21.1 and Variable Pediatric Phenotypes. N Engl J Med 2008; 359: 1685-99.

77. Willatt L, Cox J, Barber J, Cabanas ED, Collins A, Donnai D, FitzPatrick DR, Maher E, Martin H, Parnau J, *et al.* 3q29 microdeletion syndrome: clinical and molecular characterization of a new syndrome. Am J Hum Genet 2005; 77: 154-60.

78. De Kovel CG, Trucks H, Helbig I, Mefford HC, Baker C, Leu C, Kluck C, Muhle H, von Spiczak S, Ostertag P, *et al.* Recurrent microdeletions at 15q11.2 and 16p13.11 predispose to idiopathic generalized epilepsies. Brain 2010; 133: 23-32.

79. Sharp AJ, Mefford HC, Li K, Baker C, Skinner C, Stevenson RE, Schroer RJ, Novara F, De Gregori M, Ciccone R, *et al.* A recurrent 15q13.3 microdeletion syndrome associated with mental retardation and seizures. Nat Genet 2008; 40: 322-8.

80. Stefansson H, Rujescu D, Cichon S, Pietilainen OP, Ingason A, Steinberg S, Fossdal R, Sigurdsson E, SigmundssonT, Buizer-Voskamp JE, *et al.* Large recurrent microdeletions associated with schizophrenia. Nature 2008; 455: 232-6.

81. Sharp AJ, Itsara A, Cheng Z, Alkan C, Schwartz S, Eichler EE. Optimal design of oligonucleotide microarrays for measurement of DNA copy-number. Hum Mol Genet 2007; 16: 2770-9.

82. Derbent M, Bikmaz YE, Yilmaz Z, Tokel K. Variable phenotype and associations in chromosome 22q11.2 microdeletion. Am J Med Genet A 2006; 140: 659-60.

83. McCarroll SA. Copy number variation and human genome maps. Nat Genet 2010; 42: 365-6.

3. MARCO LEGAL Y ÉTICO

3.1. INTRODUCCIÓN: RAZONES PARA UNA ATENCIÓN ESPECIAL DESDE EL PUNTO DE VISTA JURÍDICO Y ÉTICO A LA TECNOLOGÍA DE LOS *MICROARRAYS* DE CGH

La introducción de nuevas herramientas de diagnóstico genético en los sistemas sanitarios representa un impacto en su organización y también en la articulación de garantías de los derechos de los pacientes. El Consejo de Europa ha publicado recientemente una recomendación al respecto que alude a las principales cuestiones implicadas (*Recommendation CM/Rec(2010)11 of the Committee of Ministers to member states on the impact of genetics on the organisation of health care services and training of health professionals*). La utilización de *microarrays* de CGH es un ejemplo paradigmático en este sentido.

Los *microarrays* de CGH se han utilizado para determinar pérdidas o ganancias en el número de copias (CNV, del inglés *copy number variations*) en pacientes con distintas patologías, con el objetivo de intentar determinar su efecto sobre las enfermedades cromosómicas, monogénicas o complejas, entre ellas el retraso mental, los síndromes polimalformativos, los trastornos del espectro autista o el cáncer (1, 2).

La aplicación a la medicina, sea para uso clínico o para investigación, de las nuevas técnicas de análisis pangenómicos en general, y concretamente los estudios de *microarrays* de CGH, plantean algunas incertidumbres desde el punto de vista ético y legal. Estas derivan fundamentalmente de su novedad, de la falta de estandarización de los procedimientos, de la diversidad de tecnologías y aplicaciones posibles de las distintas herramientas en uso, y de las limitaciones aún existentes en la interpretación de los datos, que pueden traducirse en dudosa o escasa utilidad clínica de las pruebas, en principio muy específicas y de validez analítica alta. La novedad de su implantación y la consiguiente falta de experiencia y de tiempo de observación permiten tan solo anticipar algunos posibles problemas, a los que habría que añadir cuestiones relativas a la equidad en el acceso y otras que pueden comprometer principios éticos básicos (no maleficencia y justicia en particular).

Por todo lo anterior, muchas de las consideraciones que se ofrecen en este capítulo, aunque no todas, podrían ser de aplicación a otras técnicas genómicas distintas de los *microarrays*.

3.1.1. La dificultad en la interpretación de los resultados de las pruebas

Las técnicas de *microarrays* de CGH comenzaron a aplicarse en la práctica médica como estudio etiológico del retraso mental, de los defectos congénitos y de otros *handicaps* del desarrollo (3). Cuando en dichos estudios se identifica una CNV *de novo* y

con una penetrancia del 100% para un fenotipo severo, el estudio supone una ventaja al identificar la etiología del fenotipo, mejorar el manejo clínico del paciente, incluso en ausencia de un tratamiento eficaz, y proporcionar asesoramiento genético a la familia. En tales casos las cuestiones éticas son limitadas, si bien en ciertos contextos, por ejemplo cuando el individuo pertenece a un grupo étnico bien delimitado, pueden ser necesarios tratamientos especialmente cautelosos.

Sin embargo, aún resulta difícil diferenciar en ciertos casos entre CNV con alta probabilidad de ser patogénicas de las que tienen menor probabilidad de tener efectos fenotípicos (penetrancia incompleta o expresión variable), lo que lleva a clasificar muchas CNV como desequilibrios genómicos de significación clínica desconocida (VOUS, del inglés *variant of uncertain significance*), situación que es una de las que mayores dificultades éticas plantea.

El reciente desarrollo de los estudios del genoma completo de individuos de la población general está facilitando la identificación del patrón de estas variantes en ella y su distribución poblacional (4). La transformación del caudal ingente de nueva información en conocimiento susceptible de ser incorporado con plenas garantías a la práctica clínica constituye un largo proceso no exento de obstáculos técnicos, legales y éticos; de la correcta implementación en cada una de sus fases de este proceso dependerán, por tanto, las posibilidades de conseguir mejoras que hoy resultan cruciales en la interpretación de los datos y en su eficacia aplicada al diagnóstico.

Igualmente, la gran diversidad existente de algoritmos o sistemas bioinformáticos de análisis entorpece su interpretación de modo rutinario (5). En el caso de las enfermedades multifactoriales, también llamadas comunes o complejas, continúan siendo objeto de intenso debate los procedimientos idóneos para evaluar la utilidad de variantes genéticas en la predicción de la enfermedad y su métrica óptima (6).

El establecimiento de criterios uniformes de validación, similares a los existentes para otras herramientas diagnósticas, como su validez analítica y clínica (sensibilidad y especificidad para detectar cambios y para el diagnóstico de una enfermedad), y su utilidad clínica (disponibilidad de medidas derivadas de su uso que mejoren el manejo clínico de la patología) resultan imprescindibles para una utilización correcta de estas técnicas, bien sea para que los responsables de los sistemas sanitarios adopten decisiones informadas sobre su implantación, o bien para que los pacientes puedan recurrir a ellas con las debidas garantías (7).

3.1.2. Marco general ético y legal

Ante este panorama, se puede afirmar que todo el proceso, que abarca desde el análisis de *microarrays* de CGH hasta la interpretación de los resultados y la transmisión de la información a los sujetos, presenta numerosas implicaciones éticas y legales que afectan a las condiciones de calidad, al contexto de aplicación, a la gestión de los datos obtenidos, a la toma de decisiones posteriores y, en general, a la percepción pública de sus beneficios y riesgos, dada su afinidad con tecnologías cuya implantación ha sido objeto de intensos debates previos. Existe desde hace años una preocupación por estas cuestiones en relación con los análisis

genéticos en general, lo que se ha reflejado en normas de carácter internacional y nacional; pero su aplicación práctica en el caso concreto de una técnica especialmente novedosa y compleja requiere una reflexión particular, como se ha puesto de manifiesto en el debate reciente sobre las pruebas genéticas dirigidas al consumidor (8).

Sin pretender una enumeración exhaustiva, podrían destacarse numerosos aspectos de la tecnología de *microarrays* de CGH que plantean desafíos éticos de diverso grado y naturaleza, como se expone a continuación.

- Garantías en el proceso que conduce a la aplicación de la tecnología de *microarrays* de CGH únicamente en casos que respondan a indicaciones médicas precisas, por razones de coste-efectividad, equidad en el acceso o distribución de recursos sanitarios y otras de utilidad clínica.

- Las lagunas en el conocimiento disponible sobre las ventajas y limitaciones de los *microarrays* de CGH, puesto que puede ser una tecnología inadecuada en ciertos contextos (p. ej., no permite detectar reordenamientos equilibrados, de especial relevancia para el diagnóstico específico de algunos tipos de leucemias y su tratamiento).

- Garantías del proceso de consentimiento informado y asesoramiento previo a la toma de decisiones, incluyendo elementos para un manejo adecuado de los hallazgos inesperados y, en particular, de los de dudosa significación clínica.

- Posibilidad de que esta tecnología se aplique en contextos en los que no quede clara para los pacientes o sujetos la finalidad clínica o experimental del estudio en el que pudieran participar.

- Empleo de *microarrays* de CGH en menores y en personas con capacidad para consentir disminuida o carentes de ella.

- La capacitación de los profesionales que van a intervenir en cada una de las fases del procedimiento diagnóstico, comenzando por quienes son responsables de asegurar que se aplican solo cuando están debidamente indicadas e incluyendo la finalización del procedimiento de asesoramiento previo a la toma de decisiones autónomas e informadas, en función de la información obtenida.

- El abordaje competente, en términos clínicos y científico-técnicos, de las dificultades para establecer asociaciones consistentes entre desequilibrios (por pérdida o ganancia de copias de ADN en múltiples regiones del genotipo) y síndromes reconocibles fenotípicamente, susceptibles de tratamiento.

- La posibilidad de que se produzcan hallazgos inesperados derivados de la utilización de *microarrays* de CGH se concreta en la identificación más frecuente de anomalías complejas novedosas, incluso cuando el fenotipo del paciente estudiado parece apuntar con claridad a una etiología diferente. Incluso tratándose de síndromes clá-

sicos como el síndrome de Down, el análisis de *microarrays* de CGH abarca todo el genoma y puede proporcionar información sobre desequilibrios (ganancias o pérdidas de ADN) que no se obtendría mediante estudios convencionales limitados a una región de especial interés.

- Los *microarrays* de CGH cromosómicos o citogenéticos permiten hoy detectar las CNV con una resolución inédita. Este notable incremento del rendimiento frente a un diagnóstico convencional mediante cariotipo hace de los *microarrays* de CGH la herramienta más apropiada para identificar los desequilibrios presentes en individuos con retraso en el desarrollo, discapacidad intelectual, anomalías congénitas múltiples y autismo. Aunque en los contextos clínicos habituales no suelen plantearse mayores dificultades al respecto, no conviene olvidar el amplio margen de incertidumbre que persiste en la identificación de los factores etiológicos relevantes para los diversos tipos de retraso mental, retraso mental severo y retraso mental leve o moderado (RMS/RMLM), y el riesgo de que, en otros contextos sociales, ese margen de incertidumbre tienda a subsanarse con suposiciones o prejuicios que terminan influenciando negativamente o amplificando los rasgos típicos del comportamiento de ciertos individuos y grupos a los que se ha clasificado en ciertas categorías como resultado de un proceso diagnóstico (9).

- La posible aplicación de los *microarrays* de CGH como herramienta de diagnóstico genético preimplantacional (DGP) orientada al diagnóstico de predisposiciones y la posibilidad, en absoluto remota, de contribuir a reforzar la tendencia a aplicar criterios de selección por razones no médicas en diversos escenarios de opciones reproductivas.

- Posibilidad de incrementar de manera ilusoria determinadas expectativas de salud sobre la descendencia utilizando la tecnología de *microarrays* de CGH, y de suscitar iniciativas en esta línea por parte de aseguradoras u otras instancias con ánimo de lucro.

- Riesgo de que las nociones clásicas de utilidad clínica sean puestas en cuestión bajo la presión de nociones imprecisas de “utilidad personal”.

En ciertos aspectos, este ejercicio de concreción puede ser útil para otras técnicas de análisis genético, teniendo en cuenta que en España, como se explicará, no se ha llevado a cabo todavía el desarrollo normativo para la realización de análisis genéticos clínicos previsto en la Ley 14/2007 de 3 de julio de Investigación Biomédica (LIB) (10), aunque esta ley ya contiene unas previsiones bastante expresivas sobre la materia.

Como textos normativos más relevantes en este ámbito destaca, en primer lugar, por su carácter más directamente vinculante, el contenido del capítulo II del título V de la LIB (10) dedicado a los “Análisis genéticos y tratamiento de datos genéticos de carácter personal” y, en segundo lugar, el Protocolo Adicional al Convenio de Derechos Humanos y Biomedicina del Consejo de Europa sobre análisis genéticos en el ámbito clínico, de 27 de noviembre de 2008 (11), que es un desarrollo del convenio en esta área. El convenio entró en vigor en

España en el año 2010 (12) y, aunque el protocolo todavía no ha sido ratificado por España, tiene un indudable valor orientativo e interpretativo desde el punto de vista legal, y también ético, que se debe completar con las aclaraciones de su Informe Explicativo (13).

En estos documentos se hace referencia a ciertos aspectos que son aplicables a los análisis de *microarrays* de CGH con distinto grado de detalle y exigencia, como se ve a continuación.

3.2. IMPLICACIONES PARA LOS PROFESIONALES Y LOS PACIENTES. PRINCIPIOS GENERALES

3.2.1. Garantías de equidad en el acceso a los análisis mediante *microarrays* de CGH

El resultado de los análisis de *microarrays* puede tener una incidencia clínica muy útil en relación con el diagnóstico de enfermedades y la toma de decisiones posterior. El acceso a este servicio, por tanto, debe asegurarse en condiciones de equidad para toda la población que lo requiera por razones de salud (principio ético de justicia), sin limitarse solo a los grupos con mayor nivel de conocimientos o de recursos y, menos aún, permitir distribuciones injustas por razón de territorialidad. Sin embargo, este principio general tropieza con la realidad de la organización de las prestaciones en el sistema sanitario español, en el que existe un común garantizado por el Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, que establece las prestaciones sanitarias del Sistema Nacional de Salud (14), pero que luego cada comunidad autónoma desarrolla según criterios propios. En efecto, este Real Decreto incluye como prestación el "consejo genético en grupos de riesgo" en el marco de la planificación familiar (Anexo III, 5.3.7.1), y el "diagnóstico genético" dentro de las pruebas diagnósticas de laboratorio en general (Anexo III, 5.2.9.3), pero son las administraciones autonómicas las que determinan qué pruebas concretas se ofrecen y las que organizan y coordinan los servicios.

3.2.2. Garantías en el proceso de información y asesoramiento

La disponibilidad de la prueba, además, debe facilitarse a través de una información adecuada a los usuarios del sistema de salud (principio ético de autonomía). Actualmente, internet actúa como un amplificador de la llamada "revolución de la genómica" en la investigación biomédica y en la práctica clínica, al publicar rápidamente resultados de la investigación y darlos a conocer a un público amplio. Pero la información específica sobre las pruebas genéticas utilizables con fines de diagnóstico suele ser dispersa e incompleta, presentada a menudo de forma inadecuada e insuficiente para comprender su validez clínica y la utilidad que cabe esperar si se decide recurrir a ellas (15). Por ello, es responsabilidad de los profesionales y centros que proporcionan estos servicios de diagnóstico elegir el contexto apropiado, los cauces y formatos más adecuados para ofrecer la información necesaria sobre cada tipo de prueba de manera clara, transparente y accesible al público previsiblemente concernido, incluyendo las indicaciones específicas de cada prueba ofrecida y los datos relevantes relativos a su validez analítica y clínica.

Los National Institutes of Health (NIH) han anunciado su intención de establecer un registro voluntario de pruebas genéticas en 2011 (16, 17) (http://oba.od.nih.gov/GTR/gtr_intro.html), y una reciente recomendación del Gobierno Federal de los EE. UU. para crear un registro obligatorio de las pruebas genéticas ha recibido el apoyo de los interesados, aunque deja muchas dudas sin despejar (18, 19).

En segundo lugar, la utilidad de esta herramienta puede decaer o incluso pasar a ser perjudicial si los resultados no son fiables. Este aspecto merece una consideración especial en casos como los referidos en el aptado 2.3.1.1 (pacientes con retraso mental, trastornos del espectro autista y/o anomalías congénitas múltiples), por sus complejas implicaciones sociales.

Seguir criterios de calidad es un requerimiento científico-técnico, pero también *ético* (principio de no maleficencia) y *jurídico* para su aplicación, que debe referirse tanto a los medios técnicos como a la cualificación de los profesionales que lleven a cabo los análisis, interpreten los resultados y transmitan la información al paciente.

3.2.3. Garantías en la custodia y gestión de los datos genéticos personales obtenidos

La gestión de la información que este tipo de pruebas diagnósticas puede proporcionar requiere un manejo adecuado por parte de profesionales con formación específica, de tal modo que los pacientes lleguen a ser conscientes de su significado y trascendencia y participen activamente en un proceso con garantías suficientes para posibilitar decisiones autónomas. Es necesario que las personas analizadas y los profesionales que solicitan las pruebas tengan un nivel de información adecuado sobre cuestiones como la posibilidad de que estas técnicas aporten datos inesperados o no deseados (por tratarse de pruebas que abarcan todo el genoma, no enfocadas a una sección asociada con problemas o síndromes concretos), o incluso información cuya repercusión clínica se desconoce. Este margen de incertidumbre debe explicarse verbalmente y por escrito, mediante la llamada hoja de información al paciente (HIP) y recogerse su aceptación expresa en el consentimiento informado (CI), así como explicitar el grado de conocimiento que el paciente obtendrá y el que desea obtener.

Recoger el CI por escrito no solo es recomendable desde el punto de vista ético; es también jurídicamente obligatorio para todos los estudios genéticos, sean de carácter diagnóstico o tengan como finalidad la investigación.

3.3. RÉGIMEN NORMATIVO

3.3.1. Diagnóstico e investigación

En la práctica existen situaciones en las que es difícil situar un análisis de *array*-CGH en un ámbito claro de técnica experimental (en investigación) o calificarlo como método de

diagnóstico. Este hecho, que obedece a causas diversas, se agrava por la falta de regulación sanitaria de la práctica médica de la genética. Sin embargo, conviene distinguir ambos contextos, porque sus implicaciones jurídicas y éticas difieren: aunque algunas cuestiones pueden encontrar una solución aplicable en los dos ámbitos, es pertinente diferenciar las situaciones, puesto que la información al paciente responde a exigencias distintas, los comités de ética de la investigación intervendrán o no, y la gestión de las muestras biológicas no tiene la misma regulación.

Una investigación genética parte del planteamiento de una hipótesis y tiene un objetivo principal, que no es el diagnóstico de un paciente sino la adquisición de nuevos conocimientos científicos. Su aplicación requiere la evaluación positiva por parte de los comités de ética pertinentes, así como información sobre todas estas circunstancias y el consecuente consentimiento por parte de los sujetos participantes, los cuales deben conocer el tipo de estudio que se realizará, la hipótesis a testar y los resultados previsibles. Los sujetos deben también entender que el objetivo principal no es el beneficio individual, que podrán acceder a los resultados generales de los análisis, o a los suyos propios, cuando sean relevantes para su salud, y que, además, estos podrían ser de dudosa interpretación. Los estudios pueden llevarse a cabo fuera del ámbito clínico, en un entorno académico o puramente científico, aunque la comunicación de los resultados debe apoyarse siempre en los profesionales sanitarios entrenados en la práctica de la genética clínica. La comunicación de los resultados de la investigación genética a los participantes presenta desafíos éticos característicos. Recientes estudios han demostrado en la población norteamericana que existe una fuerte voluntad de recibir los resultados de estas investigaciones en la amplia mayoría de los participantes (93%), sin que existan diferencias significativas entre grupos etarios, culturales o étnicos. Por ello, la comunicación de los resultados de las investigaciones genéticas a los participantes debería basarse en planes estructurados y bien definidos para mejorar la interpretación de los datos obtenidos (20).

El conjunto de principios éticos y de procedimientos que orientan en general la realización de investigaciones con seres humanos subrayan la recomendación de evitar daños, maximizando los beneficios. Un paso más sería un “contrato social” entre ciencia y sociedad que enfatice la reciprocidad y la aplicación al publico de los logros obtenidos (21).

Dado que no resulta factible validar la tecnología de *microarrays* de CGH dirigida a la totalidad del genoma como podría hacerse con un ensayo dirigido a un gen específico o una región sindrómica, la regulación de esta poderosa tecnología de diagnóstico plantea sus propios desafíos en lo que atañe al procedimiento de validación. Cualquier estudio diagnóstico requiere que se conozcan datos sobre la “fiabilidad de la prueba”; y no solo en términos generales o de la literatura, sino relativos al propio centro donde se realiza. Requiere también que se determine con precisión su validez analítica, es decir, su sensibilidad y especificidad (posibilidad de falsos positivos y negativos del estudio) y su validez clínica, es decir, su capacidad de correlacionarse con la enfermedad en estudio. Estos aspectos resultan difíciles de salvaguardar en pruebas de alcance pangenómico, de las que pueden obtenerse datos relevantes sobre enfermedades complejas y multifactoriales.

En julio de 2011, el American College of Medical Genetics (ACMG) publicó dos artículos con algunas recomendaciones para el uso de los *microarrays* de CGH en anomalías constitucionales posnatales (22, 23). En el primero de ellos se refieren a las características técnicas y de diseño que deben tener los *microarrays* de CGH para la detección de ganancia o pérdida de número de copias en el ácido desoxirribonucleico (ADN) (validación analítica). En el segundo se refieren a la interpretación de las CNV por profesionales sanitarios con una formación adecuada y la certificación correspondiente de los laboratorios y del personal encargado de asignarle un significado clínico preciso. Estas recomendaciones han sido, asimismo, apoyadas por las cuatro grandes compañías fabricantes de *microarrays* (Affymetrix, Agilent Technologies, Illumina y Roche NimbleGen). El seguimiento de estas y futuras guías en otros usos de la técnica de *arrays*-CGH es un requisito ético cuya finalidad es asegurar la calidad de los diagnósticos.

Por otra parte, las pruebas genéticas diagnósticas deben realizarse siempre en el contexto propio de una consulta de consejo genético, previa y posterior al estudio, por lo que su ámbito debe ser inequívocamente clínico y han de ser practicadas por profesionales entrenados en genética médica.

Por lo general, los dispositivos utilizados para el análisis por *microarrays* de CGH están calificados como "productos para investigación", si bien la experiencia práctica los ha puesto al servicio de fines diagnósticos de mayor espectro. El contexto en el que se utilicen es el criterio definitivo para encuadrar la actividad en un marco normativo de investigación o de diagnóstico. En este segundo caso, para su incorporación al sistema sanitario debe atenderse a lo previsto para la cartera de servicios en el artículo 21 de la Ley 16/2003, de 28 de mayo, de cohesión y calidad del Sistema Nacional de Salud (14). En todo caso, el paciente, como destinatario y beneficiario de la técnica, debe conocer aquella situación y lo que supone a efectos de certeza en el diagnóstico y sus consecuencias.

Aunque los comités de ética de la investigación solo evalúan su aplicación en el ámbito de la investigación y no en el de las pruebas diagnósticas, estas podrían someterse a la evaluación de comités de ética asistencial en los centros donde existan, por tratarse de la instancia apropiada para resolver conflictos particulares en el ámbito clínico.

En cualquier caso, la normativa vigente establece un marco común para que los análisis genéticos se apliquen, con fines diagnósticos o de investigación, en varios sentidos. Este marco se encuentra en la LIB (10), que contempla excepcionalmente el área asistencial para el caso de los estudios genéticos. La razón principal de esta regulación conjunta (investigación y clínica) para los estudios genéticos, tal como se explica en la exposición de motivos de esta ley, es la dificultad que a veces puede entrañar "deslindar los límites que enmarcan la investigación y el diagnóstico en el marco de los análisis genéticos", y la necesidad de garantizar en cualquier caso los derechos de las personas implicados en estos análisis.

Sin embargo, la propia LIB marca algunas diferencias, como la necesidad de control y aprobación por parte del comité ético de investigación (CEI) del proyecto de que se trate solo en in-

vestigación. Incluso los criterios comunes se plasmarán en la práctica con algunas diferencias según el análisis se lleve a cabo con uno u otro fin. Por ejemplo, en el consentimiento expreso y escrito, necesario en cualquier caso para la realización de un análisis con *microarrays* de CGH (art. 48 LIB) (10), la información previa tendrá un contenido distinto si se enmarca en un proyecto de investigación. Así, según el artículo 47, "a efectos" de lo previsto en relación con el consentimiento, el sujeto debe recibir determinada información y, aunque este artículo se titula "Información previa a la realización de análisis genéticos *con fines de investigación en el ámbito sanitario"*, los puntos que contiene se deben tener en cuenta para cualquier tipo de análisis. Es más, parece que el contenido de la información que recoge este artículo está más orientado al diagnóstico, de manera que, para los análisis en el ámbito de la investigación, habrá que tener en cuenta, en su caso, lo previsto sobre investigación con muestras biológicas que se encuentra recogido en el capítulo posterior (art. 59). Por ejemplo, en el artículo 47 no se prevé informar sobre la identidad del investigador, o sobre la línea de investigación en la que se va a trabajar, aspecto que sí contempla el artículo 59 (10).

Por otra parte, la LIB exige que "cuando se lleve a cabo un análisis genético con fines sanitarios, será preciso garantizar al interesado un asesoramiento genético apropiado, en la forma en que reglamentariamente se determine" (art. 55.1) y que, en los análisis genéticos en el ámbito de la investigación clínica, se garantice la disponibilidad del consejo genético "una vez obtenidos y evaluados los resultados de los análisis" (art. 47) (10). Por último, la intimidad y la confidencialidad de la información obtenida y de los datos que resulten del diagnóstico deben protegerse de un modo especial. Al tratarse de datos clínicos que se almacenarán en la historia clínica del paciente, para su protección jurídica será aplicable el régimen previsto en la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, ley básica reguladora de la autonomía del paciente y de los derechos y las obligaciones en materia de información y documentación clínica (24). A este régimen se añade el específico para los datos genéticos contenidos en la LIB (10), según el cual los profesionales solo accederán a esta información en tanto sea pertinente para la asistencia que presten al paciente (art. 50.1), lo cual implica la necesidad de establecer distintos grados de acceso a la historia. Además, los datos genéticos solo podrán ser utilizados con fines epidemiológicos, de salud pública, de investigación o de docencia cuando el sujeto interesado haya prestado expresamente su consentimiento, o cuando dichos datos hayan sido previamente *anonimizados* (art. 50.2 de la LIB) y no solo *codificados*, como establece la Ley 41/2002 para otros datos de salud (art. 16). En efecto, para utilizar datos genéticos codificados será preciso que se justifique un interés sanitario general y que el uso haya sido autorizado por la instancia competente, previo informe favorable de la autoridad en la materia de protección de datos (art. 50.3 de la LIB).

3.3.2. El proceso del consejo genético. Importancia particular en el diagnóstico con *microarrays* de CGH

El consejo o el asesoramiento genético es una pieza clave presente en todos los textos que regulan la práctica de los análisis genéticos. Es el marco en el que deben llevarse a cabo los análisis genéticos diagnósticos y también un servicio que se debe garantizar para una necesidad eventual, en caso de que se encuentren datos que lo hagan pertinente.

El consejo genético es el "procedimiento destinado a informar a una persona acerca de las posibles consecuencias para él o su descendencia de los resultados de un análisis o cribado genéticos y sus ventajas y riesgos y, en su caso, para asesorarla en relación con las posibles alternativas derivadas del análisis. Tiene lugar tanto antes como después de una prueba o cribado genético, e incluso en ausencia de los mismos" (art. 3 LIB) (10).

El consejo genético es un proceso diseñado como marco adecuado para la realización de unos análisis con implicaciones particulares en la salud y en la vida de los sujetos. La importancia de concretar las fases y exigencias de este proceso es proporcional a la complejidad del análisis y a la trascendencia previsible de la información obtenible para el paciente o sus familiares, como ocurre con los *microarrays* de CGH.

En primer lugar, la garantía de la disponibilidad del consejo genético exigida ética y legalmente debe ser una realidad que se ofrece al paciente y eventualmente al sujeto de la investigación. Por tanto, si el análisis no se practica en un ámbito asistencial u hospitalario, deben establecerse mecanismos para una traslación de resultados y una adecuada atención al sujeto como "paciente".

Esta exigencia requiere un esfuerzo de identificación de centros o profesionales que están en disposición de atender a los pacientes en la aplicación de los procedimientos técnicos propios de los *microarrays* de CGH, y la organización y coordinación de este servicio.

Estos centros y profesionales deben, también según la LIB, estar especialmente cualificados y acreditados. Esta norma general, sin embargo, no se ha desarrollado con detalle, quizás por el ámbito en que dicha regulación se ha de llevar a cabo (asistencial) y que no coincide con el objetivo general de la LIB, si bien está previsto que se haga a través de un posterior desarrollo reglamentario (arts. 55 y 56 LIB). Serán las autoridades de las comunidades autónomas las que deberán proceder a la acreditación de acuerdo con los futuros requisitos que se establezcan (art. 57 LIB) (10).

En general, pero teniendo en cuenta su aplicación particular para las técnicas de *microarrays*, deberían tenerse en cuenta los aspectos a los que se hace referencia en los apartados siguientes.

3.3.3. Criterios de calidad de los centros

El cumplimiento de criterios de calidad por parte de los centros y de los profesionales es fundamental para evitar errores en los diagnósticos, que pueden suponer un daño al paciente, caso en el que habrá de responder quien sea el responsable de la acción u omisión que provoque dicho daño. Este principio es común a todo el sistema de asistencia sanitaria y todos los que intervienen en el proceso de diagnóstico por *microarrays* de CGH deben concienciarse de esta situación: los médicos deben conocer la existencia e indicaciones de la técnica; quienes lleven a cabo los análisis deben proceder siguiendo normas de control de calidad y deben especificar en los resultados los márgenes de error

(validez analítica y clínica). Por su parte, quienes se encarguen de transmitir la información a los pacientes deben seleccionar y proporcionarles la que resulte pertinente y pueda considerarse validada, explicando su significado y exponiendo las distintas opciones diagnósticas, terapéuticas o preventivas que se pueden considerar, así como sus ventajas e inconvenientes, todo ello de forma no directiva y respetando la autonomía del sujeto.

Estos criterios de calidad, referidos a los centros, han de partir de la base de que, al tratarse de una prueba diagnóstica, su aplicación debería restringirse al ámbito clínico. De momento no se han definido los requisitos legales concretos de acreditación de los centros, lo cual, en el caso de los *microarrays* de CGH, tiene una enorme trascendencia, dada la complejidad técnica de su aplicación e interpretación. Serán aplicables, por tanto, las normas de autorización de centros, establecimientos y servicios sanitarios publicadas por las comunidades autónomas (véase listado en el Anexo I).

Además, sería conveniente establecer el sometimiento obligatorio a los sistemas de control de calidad reconocidos, como los ya existentes o en desarrollo por iniciativa europea (Eurogentest) (25) y de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo (OCDE) (26). Ambas organizaciones europeas sostienen que solo deberían realizarse las pruebas genéticas que sean de alta calidad y estén validadas clínica y analíticamente. Asimismo, recomiendan la acreditación de acuerdo con estándares apropiados internacionales (EN, ISO) y asegurar la competencia de los profesionales implicados. La acreditación, la participación regular en programas de calidad externa y el seguimiento de guías profesionales, como las de EMQN (European Molecular Genetics Quality Network) (27) o de diversas sociedades científicas (22, 23), aseguran la disponibilidad de diagnósticos genéticos seguros, efectivos, apropiados y dirigidos a los pacientes.

3.3.4. Los profesionales implicados

Por otra parte, recordemos que todo el proceso de consejo o asesoramiento genético (que incluye la indicación del análisis y su realización, así como la interpretación de los resultados y la transmisión de la información) debe llevarse a cabo por “personal cualificado” (10).

Un problema actual es la falta de formación regulada para la genética médica y el consejo genético en España, lo que provoca que a menudo sean especialistas de distinto grado de formación quienes interpreten los resultados e informen directamente a los pacientes. Estos deberían integrarse en un equipo multidisciplinar en el que hubiera especialistas en consejo genético altamente cualificados, en el que participasen distintos profesionales de acuerdo con el perfil de la patología o del paciente (obstetra, pediatra, etc.).

Recientemente, en el ámbito europeo se ha incluido la genética médica como especialidad que se reconoce automáticamente entre los estados miembros que la contemplen en su regulación (Reglamento N.º 213/2011 de la Comisión, de 3 de marzo de 2011 que modifica los Anexos II y V de la Directiva, relativa al reconocimiento de cualificaciones profesionales) (28). Es de esperar que en un plazo no muy largo se ponga en marcha en

España un procedimiento oficial para reconocer la experiencia y la capacitación de los profesionales existentes y se articule un programa de formación especializada reglada para los futuros especialistas en Genética Médica (desde septiembre de 2011 se está tramitando el proyecto de real decreto por el que se crean nuevos títulos de especialista y se actualiza el sistema formativo de determinadas especialidades en ciencias de la salud. En este real decreto se crea la "Genética Humana" como especialidad pluridisciplinar).

3.3.5. Contenido mínimo de la información que debe recibir el paciente antes del estudio

La LIB (10) recoge en su artículo 47 los aspectos que el sujeto debe conocer antes de consentir el análisis: a) finalidad; b) lugar de realización; c) destino de la muestra biológica; d) personas que tendrán acceso a los resultados de los análisis cuando estos no vayan a ser sometidos a procedimientos de disociación o de anonimización; e) advertencia sobre la posibilidad de descubrimientos inesperados y su posible trascendencia para el sujeto, así como sobre la facultad de este para decidir que se le comunique o no y cómo hacerlo; f) advertencia de la implicación que puede tener para sus familiares la información que se llegue a obtener y la conveniencia de que sea el propio implicado quien la transmita; y g) compromiso de que se le proporcione consejo genético, una vez obtenidos y evaluados los resultados del análisis.

Cuando el análisis se realiza en un contexto clínico, se debe tener en cuenta lo previsto en general sobre la información al paciente, en el sentido de que la finalidad es el respeto a la autonomía en la toma de decisiones. El paciente debe entender el significado y la trascendencia de la prueba a la que se va a someter. Así, la información se ha de transmitir en términos adecuados a sus circunstancias personales (nivel cultural, edad, estado anímico...) por lo que se refiere a las cuestiones técnicas, pero también se ha de explicar en estos términos lo que la prueba puede significar para él mismo y para su familia.

Si la técnica es especialmente compleja o la interpretación de los resultados puede no ser concluyente, como en el caso del análisis de *microarrays* de CGH, la información se habrá de referir a estos extremos de manera comprensible.

Los modelos de hojas de información son útiles para el profesional, pero constituyen una guía, no un trámite de mínimos con el que cumplir. Han de adaptarse a cada técnica y no sustituir al diálogo con el paciente, al que se le debe dar la oportunidad de preguntar y obtener respuestas a sus dudas.

Por eso, sería asimismo razonable que, antes del estudio con *microarrays* de CGH, se indicase al paciente el nivel de resolución y de datos que va a recibir y las posibles implicaciones que estos podrían tener para la toma de decisiones de diversa naturaleza (terapéuticas, reproductivas o de continuación o no de una gestación, etc.).

Del mismo modo, este nivel de resolución e información debería adaptarse a la indicación del análisis y al tipo de estudio, de manera que sería más restrictivo e incluiría exclusiva-

mente información de significado claramente establecido para el caso de diagnósticos prenatales o predictivos.

En definitiva, se debe cumplir efectivamente con la exigencia de la LIB, según la cual "el profesional que realice o coordine el consejo genético deberá ofrecer una información y un asesoramiento adecuados, relativos tanto a la trascendencia del diagnóstico genético resultante, como a las posibles alternativas por las que podrá optar el sujeto a la vista de aquel" (art. 55.2 LIB) (10).

3.4. CUESTIONES PARTICULARES

3.4.1. Diagnóstico preimplantatorio

El diagnóstico preimplantatorio está regulado en la Ley 14/2006, de 26 de mayo, sobre técnicas de reproducción humana asistida (29), que sustituyó a la anterior ley del año 1988 e introdujo algunas novedades en esta materia.

Actualmente están previstas dos indicaciones para llevar a cabo el diagnóstico preimplantatorio y se ha incluido también una indicación abierta, con un procedimiento particular (art. 12 de la ley) (29).

Las dos indicaciones concretas se refieren a:

a) La detección de enfermedades hereditarias graves, de aparición temprana y no susceptibles de tratamiento curativo posnatal con arreglo a los conocimientos científicos actuales, con objeto de llevar a cabo la selección embrionaria de los preembriones no afectos para su transferencia.
b) La detección de otras alteraciones que puedan comprometer la viabilidad del preembrión.

En estos casos la práctica del diagnóstico debe comunicarse a la autoridad sanitaria correspondiente, que informará de ella a la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida.

En cuanto a la indicación abierta, que se puede referir a cualquier otra finalidad distinta de las dos anteriores, se requiere la autorización expresa, caso a caso, de la autoridad sanitaria correspondiente, previo informe favorable de la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida, que deberá evaluar las características clínicas, terapéuticas y sociales de cada caso. Podría entrar en esta indicación, por ejemplo, el diagnóstico de predisposición a enfermedades, como de hecho ha ocurrido ya en España (se autorizó el diagnóstico preimplantatorio para la detección del gen BRCA1 y la consecuente selección de embriones). En esta línea se abrirán previsiblemente numerosas posibilidades en relación con el diagnóstico de predisposiciones, a la vez que implicaciones éticas sobre la oportunidad de la selección de individuos en razón de unas u otras mutaciones. En algunas comunidades como Andalucía y Galicia se está desarrollando un listado de enfermedades genéticas en las que el diagnóstico preimplantatorio está autorizado y cubierto por el sistema de salud.

Este aspecto, indebidamente abordado o regulado, puede comprometer el grado de apoyo social o suscitar un abierto rechazo hacia todo el dominio de tecnologías afines a los *microarrays* de CGH, en respuesta a eventuales casos de mala praxis con posible repercusión mediática. Conviene, por tanto, tener presente el intenso debate suscitado en las dos últimas décadas acerca del empleo de las técnicas de diagnóstico genético molecular en diversos contextos, las múltiples posibilidades que se ofrecen de usar este tipo de información con fines discriminatorios y el sesgo en la interpretación de los resultados que puede derivar de la incertidumbre por limitaciones científico-técnicas, la influencia negativa de prejuicios culturalmente asumidos, la presión social por ajustar las expectativas sobre la descendencia a patrones conyunturales de deseabilidad y el coste creciente de los servicios sanitarios (30-33).

Más que como un obstáculo significativo para la implantación de la tecnología de *microarrays* de CGH, estos elementos de percepción pública y debate social deberían considerarse un incentivo para extremar las garantías de calidad en los procedimientos científico-técnicos de validación de los diversos tipos de pruebas, en el marco regulador que debe garantizar los derechos de los pacientes que pudieran beneficiarse de su aplicación y en el contexto de las relaciones profesionales en el que se llevarían a cabo, únicamente, servicios de diagnóstico debidamente indicados.

A tal efecto, los centros que lleven a cabo técnicas de reproducción asistida o técnicas relacionadas (por tanto, también el diagnóstico preimplantatorio) tienen la consideración de centros y servicios sanitarios y, además, han de estar específicamente autorizados por la autoridad sanitaria correspondiente. Los artículos 17 a 19 de la ley describen cuáles son los requisitos que estos centros deben cumplir y el artículo 22 prevé la constitución, la organización y el funcionamiento de un registro de actividad de estos centros mediante un real decreto (29). Esta norma todavía no ha sido aprobada, pero en la página web de la Comisión Nacional de Reproducción Asistida se puede consultar un registro de centros y otro de actividades. El primero de ellos se ha elaborado a partir del Registro General de Centros, Establecimientos y Servicios Sanitarios (REGECESS) gestionado por el Instituto de Información Sanitaria del Ministerio de Sanidad y Política Social (http://www.cnrha.mspsi.es/registros/centros.htm); el segundo es el que gestiona la Sociedad Española de Fertilidad, con el apoyo del Ministerio de Sanidad y Política Social, y es de carácter voluntario (http://nuevo.sefertilidad.com/pacientes/datos-centros.php).

Es importante señalar que, en el momento de redactarse este trabajo, la tecnología de *microarrays* de CGH no está validada para su aplicación clínica en DGP por no existir aún experiencia acumulada ni datos suficientes obtenidos experimentalmente. Sin embargo, y pese a las dificultades derivadas de la imposibilidad de excluir los mosaicismos a partir del análisis en una única célula (blastómero del preembrión), el rápido desarrollo de las técnicas genómicas que permiten la hibridación a partir del ADN en una célula única y la optimización de algoritmos para poder analizar la información al hibridar con un genoma obtenido de múltiples células (34), es previsible que la investigación en curso madure pronto lo suficiente como para que sea posible su traslado con garantías a la práctica clínica. Es preciso, sin embargo, cubrir la carencia no solo técnica y de análisis, sino tam-

bién de interpretación de los resultados, más crítica en este ámbito por la incertidumbre y la imposibilidad de repetir o ampliar los estudios.

3.4.2. Diagnóstico prenatal. LIB y Ley Orgánica 2/2010, de 3 de marzo, de salud sexual y reproductiva y de la interrupción voluntaria del embarazo (35)

El diagnostico prenatal es una prestación prevista en el Real Decreto 1030/2006 citado (5.2.1, Anexo III), que incide de manera trascendental en la toma de decisiones sobre el embarazo.

El análisis mediante *microarrays* de CGH como herramienta de diagnóstico prenatal supone una intervención en el embrión o feto lícita según la LIB: "Exclusivamente podrán autorizarse intervenciones sobre el embrión o el feto vivos en el útero cuando tengan un propósito diagnóstico o terapéutico en su propio interés, sin perjuicio de lo previsto legalmente sobre la interrupción voluntaria del embarazo".

El periodo en que esta prueba se puede realizar en tejido corial es a partir de las 9-10 semanas y en líquido amniótico a partir de las 14-15 semanas.

A efectos de las consecuencias de los resultados en las decisiones sobre interrupción del embarazo, la legislación ha cambiado recientemente.

Hasta la entrada en vigor de la ley, los casos en que el aborto no era punible eran los siguientes: primero, que fuera necesario para evitar un grave peligro para la vida o la salud física o psíquica de la embarazada; segundo, que el embarazo fuera consecuencia de una violación que se hubiera denunciado y se practicara dentro de las doce primeras semanas de gestación; tercero, que se presumiera que el feto fuera a nacer con graves taras físicas o psíquicas, siempre que se practicara dentro de las veintidós primeras semanas de gestación (antiguo 417 bis del Código Penal).

A partir del 5 julio de 2010, fecha de entrada en vigor de la Ley Orgánica 2/2010, de 3 de marzo, de salud sexual y reproductiva y de la interrupción voluntaria del embarazo (35), el aborto es legal dentro de las primeras catorce semanas de gestación sin necesidad de una determinada indicación. Además, podrá "interrumpirse el embarazo por causas médicas cuando concurra alguna de las circunstancias siguientes: (…) b) que no se superen las veintidós semanas de gestación y siempre que exista riesgo de graves anomalías en el feto (…); c) cuando se detecten anomalías fetales incompatibles con la vida y así conste en un dictamen emitido con anterioridad por un médico o médica especialista, distinto del que practique la intervención, o cuando se detecte en el feto una enfermedad extremadamente grave e incurable en el momento del diagnóstico y así lo confirme un comité clínico".

En definitiva, en las primeras catorce semanas de gestación, el diagnóstico por *microarrays* de CGH podría ser una herramienta útil para que la mujer conozca los datos genéticos del embrión o feto y pueda optar por terminar la gestación, incluso aunque se refieran a enferme-

dades multifactoriales o a estados de portador. A partir de entonces, cuando el diagnóstico se refiera a las condiciones descritas en la ley podrá ser también definitivo a estos efectos.

Es importante señalar que el diagnóstico prenatal mediante *microarrays* de CGH conlleva un procedimiento invasivo. Por eso, debe realizarse cuando exista una indicación médica precisa que lo justifique, y en todo caso con una adecuada ponderación del equilibrio entre riesgo (de aborto por la prueba o de interrupción voluntaria del embarazo [IVE] por la decisión materna tras la información obtenida) y beneficio (tranquilidad de los padres, diagnóstico precoz o prevención de una alteración, etc.).

En conclusión, los puntos desarrollados más arriba de aplicación general son de la mayor importancia cuando también existe incertidumbre clínica, como es el caso del diagnóstico prenatal, en el que a menudo se desconoce el fenotipo neurológico u otro del feto (36), o en el diagnóstico presintomático o predictivo, ya que en ambos casos podrían derivarse decisiones clínicas o personales de gran trascendencia para las personas implicadas.

Por eso, en ambas situaciones los requerimientos clínicos, técnicos, éticos y legales deberían tener una consideración especial.

3.4.3. Diagnóstico de menores

La participación de los menores en las decisiones relativas a diagnósticos y tratamientos es un tema debatido en el ámbito jurídico. La tendencia evoluciona a favor de una implicación de los menores de acuerdo a su capacidad y así, como principio general, se puede afirmar que "el paciente participará en la medida de lo posible en la toma de decisiones a lo largo del proceso sanitario" (art. 9.5 de la Ley 41/2002 básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica) (24).

El paciente menor es quien debe ser informado y consentir en relación con las actuaciones en el ámbito sanitario cuando su grado de madurez lo permita. Se entiende que, cuando se han cumplido dieciséis años, se reúnen ya las condiciones de madurez necesarias. Por debajo de esa edad, el médico implicará al menor en la información y en la toma de decisiones en función de la apreciación de su madurez. No obstante, cuando se trate de una actuación de grave riesgo y a criterio del facultativo, los padres serán informados y su opinión será tenida en cuenta para la toma de la decisión correspondiente.

Estos criterios generales deben ser aplicados a los análisis genéticos diagnósticos; es decir, los menores deben estar informados y consentir por sí mismos, según su capacidad. Sin embargo, la LIB prevé que, cuando se lleve a cabo un estudio genético familiar, los datos que resulten de los análisis de los menores sean comunicados a sus tutores o representantes legales (art. 51.2 LIB). Esto debería ser tenido en cuenta a la hora de informar a los menores, y debería advertírseles de la futura comunicación de los datos.

Por otra parte, no existe mención a una indicación concreta para realizar análisis en menores, por lo que podría ser orientativo lo dispuesto en el protocolo del Consejo de Europa sobre análisis genéticos clínicos, en el sentido de restringir el análisis a los casos en que una demora en el diagnóstico hasta el momento de la mayoría de edad pudiese perjudicar al menor (art. 10) (11). En el momento presente, de modo prácticamente general, los estudios de *microarrays* de CGH no tienen carácter predictivo sino de confirmación diagnóstica o, en el caso de familiares, de "portador". En el primer caso, del estudio genético en un menor con una sospecha diagnóstica se derivaría un beneficio al identificar las causas, filiar mejor el cuadro clínico y poder aplicar medidas terapéuticas o, en el peor de los casos, evitar o indicar correctamente otras pruebas diagnósticas que contribuyan a su manejo clínico. Por eso no habría ningún inconveniente jurídico ni ético en realizarlas.

3.4.4. Diagnóstico de personas sin capacidad para consentir

Para el tratamiento de datos genéticos, lo que incluye su obtención y almacenamiento, es preciso el "consentimiento escrito del sujeto fuente" (art. 45.d) de la LIB (10). Sin embargo, es posible que el sujeto fuente no reúna las condiciones de capacidad suficientes para consentir dicho acto. La LIB no regula específicamente esta circunstancia, por lo que han de aplicarse las reglas generales previstas en la Ley 41/2002 (24) y en el Código Civil.

En primer lugar, hay que distinguir entre sujetos incapaces e incapacitados. Son sujetos incapaces las personas que no se encuentran en plenas facultades para emitir un consentimiento válido. En este grupo se encontrarían, por ejemplo, los sujetos que padecen una enfermedad que les produce una disminución de su capacidad intelectiva, personas que sufren un trastorno mental transitorio, o personas de edad avanzada cuya capacidad de comprensión se ha visto disminuida. Por su parte, se habla de personas incapacitadas cuando hay una sentencia judicial que declara dicha circunstancia. En este último supuesto, se habrá designado un representante legal. Sin embargo, no todos los sujetos incapaces tendrán uno.

Según la Ley 41/2002 (24), en el caso de sujetos incapaces el consentimiento será otorgado por el representante legal y, si el paciente no tuviera representante designado, por las personas vinculadas a él por razones familiares o de hecho (art. 9.3).

En el caso de personas incapacitadas, la LIB (10) prevé que los resultados de los análisis se comuniquen a los representantes legales (art. 51.2). Sin embargo, esta disposición ha de ser interpretada conforme a las reglas generales sobre la incapacitación. Respecto a la decisión de realizar un análisis genético, el consentimiento deberá prestarlo el sujeto incapacitado, y no su representante legal, si aquel tiene suficiente capacidad de obrar en el momento de tomar la decisión (por ejemplo, se encuentra en un momento de lucidez). Además, habrá de tenerse en cuenta lo establecido en la propia sentencia de incapacitación (que puede especificar qué cuestiones puede el sujeto incapacitado consentir por sí mismo). La misma conclusión cabe mantener respecto a la comunicación de los resultados, a pesar de lo establecido en el mencionado art. 51.2 LIB. Esto es, habrá que

tener en cuenta, por un lado, el alcance de la sentencia de incapacitación y, por otra parte, habrá que atender a la capacidad natural de juicio del sujeto incapacitado en el momento de comunicar la información, de tal manera que, si este es plenamente capaz para comprender dichos resultados, será a este y no a su representante legal a quien deba comunicársele la información resultante.

3.4.5. Utilización de muestras y datos de fallecidos

La LIB (10) considera como sujeto fuente de las muestras biológicas al "individuo vivo, cualquiera que sea su estado de salud o al fallecido del que proviene la muestra biológica" (art. 3v) y, por tanto, las referencias que se hagan a aquel a lo largo de la norma se entienden referidas también a los fallecidos.

Para la realización de un análisis genético es imperativo que el sujeto fuente haya dado su consentimiento expreso y por escrito, y precedido de una determinada información; sin embargo, el análisis de muestras de fallecidos o el acceso a sus datos puede tener interés para los familiares vivos en el contexto de un consejo genético.

Esta situación se da en el caso de personas con cuadros malformativos y/o retraso mental que en el momento de producirse su fallecimiento no hubieran sido correcta o completamente diagnosticados. La familia podría necesitar el estudio genético para conocer si la causa es genética y ellos mismos pudieran ser portadores sanos y, por tanto, correr el riesgo de tener descendencia afectada.

El ya mencionado protocolo al Convenio de Derechos Humanos y Biomedicina del Consejo de Europa sobre análisis genéticos clínicos de 2008 (11) prevé la posibilidad de analizar muestras de fallecidos aludiendo a dos supuestos: el análisis de las muestras que se extraigan del cadáver y de las muestras que hubieran sido obtenidas en vida del fallecido y se encuentren almacenadas por cualquier razón (en biobancos para investigación, en colecciones de proyectos, en servicios de anatomía patológica…).

Nuestro ordenamiento jurídico ha contemplado también esta posibilidad siguiendo el criterio ya establecido de la **presunción de consentimiento**. El acceso de los familiares biológicos a la información derivada del análisis genético del fallecido se limitará a los datos genéticos pertinentes para la protección de la salud de aquellos" (art. 48. 2 de la LIB) (10).

El sujeto podrá hacer constar en vida, por ejemplo en el documento de voluntades anticipadas, su autorización para la utilización de datos y muestras, si bien esta expresión no se podrá considerar un acto de consentimiento equivalente al que se prestaría en vida, puesto que no se otorgaría tras la información correspondiente; la trascendencia jurídica de aquella declaración se referiría más bien a un reforzamiento de la presunción.

La misma regla se aplicará para el acceso a los datos del fallecido almacenados en la historia clínica (incluidos los genéticos), tal como prevé la Ley 41/2002 (24): "Los centros

sanitarios y los facultativos de ejercicio individual solo facilitarán el acceso a la historia clínica de los pacientes fallecidos a las personas vinculadas a él, por razones familiares o de hecho, salvo que el fallecido lo hubiese prohibido expresamente y así se acredite (...)" (art. 18.4).

En cuanto al efecto de una eventual oposición en vida del ahora fallecido para que se acceda a sus datos, se obtengan muestras o se analicen las almacenadas, no debe descartarse la justificación de la contravención de esta disposición, si es que fuera necesario para proteger la salud de los familiares vivos. Se trataría de un supuesto equivalente a la ruptura del deber de secreto de los pacientes que puede justificarse en determinados supuestos.

Por lo que se refiere **al procedimiento, el acceso a los datos de la historia clínica** (incluidos los genéticos) será solicitado por los familiares interesados y se permitirá por los procedimientos correspondientes establecidos en el centro. Lo mismo debe ser aplicable a la obtención de muestras del cadáver o al análisis de las almacenadas.

Finalmente, el Real Decreto 1716/2001, que desarrolla el régimen de los biobancos del tratamiento de las muestras con fines de investigación (37), se ocupa de este asunto en el artículo 26. Para utilizar muestras de personas fallecidas con fines de investigación, se atiende en primer lugar a la voluntad expresada en vida, para cuya comprobación se prevé la indagación de existencia de instrucciones previas y, en ausencia de estas, la consulta a los familiares más próximos y a los profesionales que le atendieron en el centro sanitario (se entiende en el centro donde el sujeto falleció). Si la voluntad expresada a favor o en contra de la donación no se acreditara, se establece una presunción de donación sustentada en los principios que en nuestro ordenamiento fundamentan la utilización de partes del cuerpo de personas fallecidas en beneficio de terceros. Por otra parte, las personas vinculadas al fallecido por razones familiares o análogas podrán solicitar la cancelación de los datos o la anonimización de la muestra, teniendo en cuenta la afectación a sus propios intereses que pudiera representar la utilización de la muestra de un familiar fallecido. Esta posibilidad está basada en la previsión general que al respecto establece la normativa relativa a la protección de datos de carácter personal.

3.5. RECOMENDACIONES LEGALES Y ÉTICAS

1. El diagnóstico por *microarrays* de CGH se debe llevar a cabo en el marco de un proceso de consejo/asesoramiento genético adecuado, lo cual implica:
   a) Que se constituya un equipo multidisciplinar integrado por especialistas en la enfermedad y especialistas en genética.
   b) Que se establezca la validez analítica y clínica de la prueba y se apliquen mecanismos de validación.
   c) Que se diseñe un plan para garantizar la solvencia en la interpretación de los resultados, la acreditación de los profesionales involucrados en la obtención, el

manejo y comunicación de los resultados, así como en el asesoramiento sobre las medidas que se puedan implementar como resultado de la prueba.

2. El consentimiento debe integrarse en un proceso en el que el paciente recibe previamente una información adecuada, de manera que se garantice que se otorgue de forma válida. La información debe ser suministrada a los pacientes de forma verbal y por escrito y de manera adecuada y comprensible.

3. El contenido de la información previa debe contemplar:

- En general:
  a) La finalidad de la prueba: si se trata de una prueba diagnóstica o de investigación.
  b) La voluntariedad del sometimiento a la prueba.
  c) El lugar donde se van a realizar los análisis.

- En relación con los datos que se van a obtener:
  d) Quién informará de los resultados.
  e) Validez analítica y clínica de la prueba para la enfermedad de que se trate: datos de la literatura y datos del propio centro.
  f) Utilidad clínica previsible y grado de incertidumbre sobre la interpretación de los datos.
  g) Nivel de información que puede y quiere recibir el paciente.
  h) Posible implicación para sus familiares y que será el paciente el que decidirá sobre su comunicación.
  i) Personas que van a acceder a los resultados identificativos.
  j) Que los datos se almacenarán en la historia clínica (para el caso de pruebas diagnósticas).

- En relación con las medidas que se podrán tomar tras conocer los resultados:
  k) Medidas que se pueden adoptar como resultado de la prueba.
  l) Estará disponible un apoyo integral y un seguimiento tras la información de los resultados (disponibilidad de consejo genético).

- En relación con el almacenamiento y destino de las muestras:
  m) Destino de las muestras biológicas (cuando el destino es la investigación, se cumplirá con las previsiones específicas en este sentido. Si se trata de muestras exclusivamente destinadas al diagnóstico, es recomendable informar al paciente de que se van a almacenar, si fuera esta la opción pertinente).

- Con respecto a las pruebas prenatales se deberá informar de:
  n) Significado prenatal de la prueba.
  o) Indicación de seguimiento ecográfico y clínico.
  p) Validación en diagnóstico prenatal.
  q) Opciones que se pueden tomar en particular.

- Con respecto a las pruebas en menores de edad, como punto añadido: los resultados serán comunicados al menor y a sus tutores o representantes legales.

- Con respecto a las pruebas en sujetos que carecen de suficiente capacidad de obrar: los resultados serán comunicados a su representante legal siempre que el sujeto fuente carezca de suficiente capacidad natural de juicio en el momento del acto en cuestión. En caso contrario, será considerado sujeto capaz a todos los efectos, aunque se encuentre incapacitado judicialmente.

- En cuanto a los requisitos del procedimiento (de la propia prueba de *microarrays* de CGH) se deberá informar sobre:
  a) El establecimiento del grado de resolución.
  b) La validación previa analítica y clínica de la prueba para la enfermedad de que se trate.
  c) Utilidad clínica según el conocimiento disponible.
  d) Control de calidad para la prueba (interno y externo).
  e) Acreditación técnica y profesional de los especialistas y del laboratorio que lo realiza.

3.6. BIBLIOGRAFÍA

1. Lee C, Iafrate AJ, Brothman A. Copy number variations and clinical cytogenetic diagnosis of constitutional disorders. Nat Genet 2007 July; 39 (7 Suppl): S48-54.

2. Miller DT, Adam MP, Aradhya S, Biesecker LG, Brothman AR, Carter NP, *et al.* Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. Am J Hum Genet 2010 May 14; 86 (5): 749-64.

3. Arthur L Beaudet. Ethical issues raised by common copy number variants and single nucleotide polymorphisms of certain and uncertain significance in general medical practice. Genome Medicine 2010; 2: 42, http://genomemedicine.com/content/2/7/42.

4. Park H, Kim JI, Ju YS, Gokcumen O, Mills RE, Kim S, *et al.* Discovery of common Asian copy number variants using integrated high-resolution array CGH and massively parallel DNA sequencing. Nat Genet 2010 May; 42 (5): 400-5. Epub 2010 Apr 4.

5. Zhang J, Feuk L, Duggan GE, Khaja R, Scherer SW. Development of bioinformatics resources for display and analysis of copy number and other structural variants in the human genome. Cytogenet Genome Res 2006; 115 (3-4): 205-14.

6. Manolio TA. Genomewide Association Studies and Assessment of the Risk of Disease. N Engl J Med 2010; 363: 166-76.

7. Javitt G, Katsanis S, Scott J, Hudson K. Developing the blueprint for a genetic testing registry. Public Health Genomics 2010; 13 (2): 95-105. Epub 2009 Jun 29.

8. Bunnik *et al.* Personal genome testing: Test characteristics to clarify the discourse on ethical, legal and societal issues. BMC Medical Ethics 2011; 12: 11.

9. Hacking I. Kinds of People: Moving Targets, Proceedings of the British Academy 151, 2007: 285-318; Rewriting the Soul: Multiple Personality and the Sciences of Memory. Princeton, 1995; Making Up People, in T. Heller *et al.* (ed.). Reconstructing Individualism. Stanford, CA: 1986: 222-36.

10. Ley 14/2007 de 3 de julio de Investigación Biomédica (LIB). Disponible en URL: http://www.boe.es/boe/dias/2007/07/04/pdfs/A28826-28848.pdf.

11. Protocolo Adicional al Convenio de Biomedicina del Consejo de Europa sobre análisis genéticos en el ámbito clínico de 27 de noviembre de 2008 Disponible en URL: http://conventions.coe.int/Treaty/en/Treaties/html/203.htm.

12. Ratificación del Convenio para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina (convenio relativo a los derechos humanos y la biomedicina), hecho en Oviedo el 4 de abril de 1997. Disponible en URL: http://www.boe.es/boe/dias/1999/10/20/pdfs/A36825-36830.pdf.

13. Informe Explicativo-Protocolo Adicional al Convenio de Biomedicina del Consejo de Europa sobre análisis genéticos en el ámbito clínico de 27 de noviembre de 2008. Disponible en URL: http://conventions.coe.int/Treaty/EN/Reports/Html/203.htm.

14. Ley 16/2003, de 28 de mayo, de cohesión y calidad del Sistema Nacional de Salud. Disponible en URL: http://www.boe.es/boe/dias/2003/05/29/pdfs/A20567-20588.pdf. Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización. Disponible en URL: http://www.boe.es/boe/dias/2006/09/16/pdfs/A32650-32679.pdf.

15. Gwinn M, David W, Khoury M. Evidence on genomic tests -At the crossroads of translation. PLoS Curr 2010 Sep 2; 2. pii: RRN1179.

16. Kuehn BM. NIH launching genetic test registry. JAMA 2010; 303 (17): 1685.

17. Genetic Testing Registry GTR. Disponible en URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr

18. U. S. System of Oversight of Genetic Testing: A Response to the Charge of the Secretary of Health and Human Services. Report of the Secretary's Advisory Committee on Genetics, Health, and Society. April 2008. Disponible en URL: http://oba.od.nih.gov/oba/SARRAY-CGH/reports/SARRAY-CGH_oversight_report.pdf.

19. Javitt G, Katsanis S, Scott J, Hudson K. Developing the blueprint for a genetic testing registry. Public Health Genomics 2010; 13 (2): 95-105. Epub 2009 Jun 29.

20. Arar N, Seo J, Lee S, Abboud HE, Copeland LA, Noel P, Parchman M. Preferences regarding Genetic Research Results: Comparing Veterans and Nonveterans Responses. Public Health Genomics 2010 Sep 9. [Epub ahead of print].

21. Meslin EM, Cho MK Research Ethics in the Era of Personalized Medicine: Updating Science's Contract with Society. Public Health Genomics 2010; 13: 378-84.

22. Kearney HM, South ST, Wolff DJ, Lamb A, Hamosh A, Rao KW. A Working Group of the American College of Medical Genetics. American College of Medical Genetics recommendations for the design and performance expectations for clinical genomic copy number *microarrays* intended for use in the postnatal setting for detection of constitutional abnormalities. Genetics in Medicine 2011; 13 (7): 676-9.

23. Kearney HM, Thorland EC, Brown KK, Quintero-Rivera F, South ST. A Working Group of the American College of Medical Genetics (ACMG) Laboratory Quality Assurance Committee. American College of Medical Genetics standards and guidelines for interpretation and reporting of postnatal constitutional copy number variants. Genetics in Medicine 2011; 13 (7): 680-5.

24. 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. Disponible en URL. http://www.boe.es/aeboe/consultas/bases_datos/doc.php?id=BOE-A-2002-22188.

25. Eurogentest, http://www.emqn.org/emqn/digitalAssets/0/443_EuroGentest_Response_to_IVDD_Revision_Consultation.pdf.

26. OCDE. Guidelines for Quality Assurance in Molecular Genetic Testing, 2007. Disponible en URL: http://www.OCDE.org/dataOCDE/43/6/38839788.pdf.

27. EMQN. Disponible en URL: http://www.emqn.org/emqn/Home.

28. Reglamento N.º 213/2011 de la Comisión, de 3 de marzo de 2011, por el que se modifican los Anexos II y V de la Directiva 2005/36/CE, relativa al reconocimiento de cualificaciones profesionales, http://www.boe.es/doue/2011/059/L00004-00007.pdf.

29. Ley 14/2006, de 26 de mayo, sobre técnicas de reproducción humana asistida, http://www.boe.es/boe/dias/2006/05/27/pdfs/A19947-19956.pdf.

30. Agar N. Liberal Eugenics, Public Affairs Quarterly 1998; 12 (2): 137-55.
31. Buchanan A. *et al.* From Chance to Choice: Genetics and Justice. Cambridge University Press 2000.
32. Fox D. Retracing Liberalism and Remaking Nature: Designer Children, Research Embryos, and Featherless Chickens. Bioethics 2010; 24 (4): 170-8; Luck, Genes, and Equality. Journal of Law, Medicine and Ethics 2007; 35 (4): 712-26; Silver Spoons and Golden Genes: Genetic Engineering and the Egalitarian Ethos. American Journal of Law and Medicine 2007; Vol. 33 (4): 567-623.
33. Lindsay RA. Enhancements and Justice: Problems in Determining the Requirements of Justice in a Genetically Transformed Society. Kennedy Institute of Ethics Journal 2005; Vol. 15 (1): 3-38.
34. Cheng J, Vanneste E, Konings P, Voet T, Vermeesch JR, Moreau Y. Single-cell copy number variation detection. Genome Biol 2011 Aug 19; 12 (8): R80. [Epub ahead of print].
35. Ley Orgánica 2/2010, de 3 de marzo, de salud sexual y reproductiva y de la interrupción voluntaria del embarazo, http://www.boe.es/boe/dias/2010/03/04/pdfs/BOE-A-2010-3514.pdf.
36. Gagnon A, Wilson RD, Allen VM, Audibert F, Blight C, Brock JA, Désilets VA, Johnson JA, Langlois S, Murphy-Kaulbeck L, Wyatt P. Evaluation of prenatally diagnosed structural congenital anomalies. J Obstet Gynaecol Can 2009 Sep; 31 (9): 875-81, 882-9.
37. Real Decreto 1716/2001, de 18 de noviembre, por el que se establecen los requisitos básicos de autorización y funcionamiento de los biobancos con fines de investigación biomédica y del tratamiento de las muestras biológicas de origen humano, y se regula el funcionamiento y organización del Registro Nacional de Biobancos para investigación biomédica.

4. EPIDEMIOLOGÍA Y SALUD PÚBLICA. DESARROLLO, APROBACIÓN, FINANCIACIÓN, ORGANIZACIÓN Y USO DE LAS PRUEBAS DE DIAGNÓSTICO GENÉTICO DESDE LA PERSPECTIVA DE SALUD PÚBLICA

4.1. INTRODUCCIÓN

El continuo y creciente desarrollo de pruebas de diagnóstico genético abre un escenario claramente favorable para los pacientes, la sociedad y los profesionales de la salud, que contemplan cómo las expectativas de que se aproximaba la era de la Medicina Genética se van haciendo realidad, si bien más lentamente de lo esperado. Para ilustrar la velocidad a la que se desarrollan este tipo de pruebas diagnósticas basta con indicar que las 750 enfermedades para las que había pruebas de diagnóstico genético en el año 2000 pasaron a ser 1.200 a finales del año 2005 y superan las 2.300 en la actualidad (GeneTests: http://www.geneclinics.org). La gran inversión económica responsable de este desarrollo, procedente mayoritariamente del sector industrial, se acompaña de estrategias comerciales que alcanzan tanto a los profesionales como a los responsables de política sanitaria y, especialmente, a los grupos de personas afectadas. La aplicación de estrategias comerciales dirigidas específicamente al consumidor en EE. UU. está produciendo un impacto sobre la demanda de pruebas genéticas que ha sido cuantificado recientemente (1, 2).

Ante esta situación, las autoridades sanitarias celebran la creciente disponibilidad de mejores herramientas diagnósticas y terapéuticas que aportan valor a la sociedad, pero muestran su preocupación ante su responsabilidad para asegurar que la incorporación de estas nuevas tecnologías sanitarias se produzca con garantías suficientes sobre su seguridad, eficacia y eficiencia, y en un marco ordenado en el que no se vea amenazada ni la sostenibilidad del sistema sanitario público ni los aspectos éticos que preocupan a los individuos y al conjunto de la sociedad.

El intenso dinamismo en el desarrollo de nuevas pruebas, junto al entusiasmo profesional y las expectativas sociales, pueden explicar que la incorporación de pruebas genéticas a los catálogos de los sistemas sanitarios esté aconteciendo, incluso en los países más desarrollados que disponen de estructuras potentes de evaluación, antes de que se lleguen a poner de manifiesto científicamente tanto los beneficios esperados como los posibles riesgos (3). Como expresión de la inadecuación del procedimiento de incorporación de estas nuevas tecnologías de diagnóstico genético, se constata el uso en la práctica clínica de pruebas genéticas para problemas de salud que no disponen de tratamientos de eficacia probada (4).

En mayo de 2008 el Consejo de Ministros del Consejo de Europa aprobó el primer instrumento de carácter legal relativo a las pruebas genéticas aplicadas a la salud, en el que se instaba a los países europeos a avanzar homogeneizando procedimientos reguladores que dieran respuesta adecuada a los retos que para la salud, la economía y la ética está ofreciendo el dinámico avance en el desarrollo de las pruebas de diagnóstico genético (5).

En este capítulo, a partir de una exposición inicial sobre la prevalencia del retraso mental (RM) y de otras formas de discapacidad intelectual, que es uno de los problemas de salud en los que más ha podido avanzar el desarrollo y la evaluación de las pruebas de diagnóstico genético basadas en *arrays*, se abordan otros aspectos centrados en la evaluación, regulación y financiación de las nuevas pruebas de diagnóstico genético. También se aborda, desde la perspectiva de las autoridades sanitarias, el análisis de las alternativas organizativas y de acreditación de los nuevos servicios especializados de diagnóstico genético orientadas a garantizar que la incorporación, financiación y uso de los servicios emergentes de diagnóstico genético molecular se producen de forma apropiada, contribuyendo tanto a la mejora de la salud y al respeto de los derechos de las personas como a la sostenibilidad del sistema sanitario.

4.2. EPIDEMIOLOGÍA DEL RETRASO MENTAL O DISCAPACIDAD INTELECTUAL (RM/DI) Y OTRAS CONDICIONES ASOCIADAS

4.2.1. Definiciones y criterios diagnósticos

El RM/DI es, en las sociedades occidentales, la discapacidad más frecuente, que además se manifiesta desde la infancia. Se define como una discapacidad que limita significativamente tanto el funcionamiento intelectual (coeficiente de inteligencia [CI] <70) como la conducta adaptativa, antes de los 18 años de edad, y que se expresa por medio de restricciones de las habilidades prácticas, sociales y conceptuales (6, 7). Tanto la terminología como la definición y los criterios diagnósticos de RM/DI varían dependiendo de la literatura consultada. Mientras que en los EE. UU. se utilizan mayoritariamente la definición y criterios propuestos por la American Association on Intellectual and Developmental Disabilities (8) y el Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders (DSM-IV-TR) de la Academia Americana de Psiquiatría (9), en Europa se utilizan con mayor frecuencia la definición y los criterios propuestos por la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud (CIE-10, del inglés *International Classification of Diseases*, 10th *Revision*) (10).

La aplicación de estos criterios diagnósticos requiere previamente la realización de test de medida del CI estandarizados, realizados e interpretados de forma segura y válida. Dado que estas pruebas no pueden llevarse a cabo en niños menores de 5 años, ha sido necesario crear la definición retraso global del desarrollo (RGD) (11) para referirse a los niños que presentan retrasos significativos en la adquisición de habilidades correspondientes a cada edad, tanto en el aprendizaje como en la adaptación. Esta definición plantea problemas de inclusión y, por ello, bajo el término RGD para estas edades suelen incluirse otras entida-

des, como los problemas de aprendizaje, el retraso escolar e incluso también los trastornos del espectro autista (TEA). Entre los casos de retraso escolar y problemas de aprendizaje también suelen clasificarse las situaciones de coeficiente de inteligencia límite (CIL), referidas a los casos en los que, una vez pasados los 5 años de vida, el valor del CI supera ligeramente el rango estipulado de 70 para el RM/DI. En los casos de CIL se ha encontrado una alta tasa de hallazgos genéticos diversos (12). A la larga, la mayoría de los niños que nacen con anomalías congénitas múltiples (ACM) presentarán también RGD y, en caso de sobrevivir, RM/DI. Por último, dentro del amplio espectro de enfermedades raras, la mayoría de base genética, muchas de ellas incorporan de modo asociado RM/DI.

4.2.2. Búsqueda de información y limitaciones de los hallazgos

Se realizó una búsqueda exhaustiva en las bases de datos de literatura médica a partir de 1995. Los hallazgos de esta búsqueda presentan las siguientes limitaciones:

1. La mayoría de los estudios asumen las estimaciones de prevalencia de RM/DI, próximas al 3%, ofrecidas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1989 en lo que se refiere a los países industrializados (13).
2. La mayoría de los estudios, y especialmente los más citados, proceden de EE. UU. (11, 14, 15).
3. Los estudios muestran variaciones tanto en los diseños utilizados como en las características demográficas de las poblaciones estudiadas.
4. El carácter local de algunos estudios relevantes (15) y la participación de centros de referencia, que acumulan mayor número de casos, limitan la validez de los hallazgos e incorporan sesgos de sobreestimación de las medidas de frecuencia.
5. Se observa una confusión en las medidas de frecuencia utilizadas, de manera que se mezcla la incidencia al nacimiento con la incidencia de casos detectados.
6. Las medidas, definiciones, metodología y herramientas clínicas de evaluación utilizadas varían entre los diferentes estudios, lo que dificulta la comparabilidad de los resultados. Cuando se utiliza el CI como medida objetiva mediante la escala de Wechsler, no suele considerarse la posible influencia de factores como género, edad, características socioeconómicas (10), idioma (16), etc. Las medidas de la conducta adaptativa son aún más subjetivas, a pesar de que existen escalas como la Vineland Adaptive Behaviour Scale (16).
7. Cuando se trata de niños menores de 5 años, la CIE-10 reconoce el fuerte componente de subjetividad que puede incorporar el profesional que realiza el diagnóstico.

4.2.3. Prevalencia global del RM/DI

La búsqueda efectuada en bases de datos de literatura biomédica no permitió localizar estudios de prevalencia recientes, de manera que los últimos publicados datan de hace ya más de 10 años.

Con las limitaciones anteriormente expuestas, la American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (AACAP) acepta como válida una prevalencia total de RM/DI en EE. UU. cercana al 1% (17), y concluye que los valores anteriormente publicados estaban sobrees-

timados en los adultos y que, además, no todos los niños con RGD evolucionan a RM/DI. Este comunicado de la AACAP se ha visto reforzado por los resultados de estudios posteriores realizados en Atlanta en el periodo 1985-87 (1,2%) (15, 18); y, posteriormente, en el de 1994-95 para toda la población no institucionalizada de EE. UU. (0,78%) (19).

Los pocos trabajos europeos sobre prevalencia del RM/DI también ofrecen una prevalencia próxima al 1%. Así, estudios publicados en los países del norte de Europa (20-22) informan de tasas de prevalencia que oscilan entre el 0,62% y el 1,172% (0,62%), y en ellos se argumenta que los valores más bajos observados en países como Noruega podrían explicarse por el mayor nivel socioeconómico y la más fiable realización de las pruebas diagnósticas. Sin embargo, en 2001, el Reino Unido estimó la prevalencia del RM/DI para la población general en el 2,85% (23).

El "Observatorio del Entorno" de la Federación Española de Asociaciones a Favor de las Personas con Discapacidad (FEAPS) ha tratado de cuantificar el número de personas con discapacidad intelectual que viven en España (http://www.feaps.org/confederacion/discapacidad_intelectual.htm). Para ello se sirvió de la información disponible en la Encuesta Nacional sobre Discapacidades, Deficiencias y Estado de Salud, que realizó en 1999 (EDDE.99) el Instituto Nacional de Estadística (INE). La EDDE.99 presenta importantes limitaciones, entre las que se encuentran el que se midiera exclusivamente la discapacidad general, que el reclutamiento excluyera a los individuos por debajo de los seis años en viviendas principales, que se utilizara el término "deficiencia mental", y dentro de él el de RM, en lugar del más apropiado de "discapacidad intelectual", dando así lugar a confusiones entre las enfermedades mentales o psiquiátricas con el RM/DI. Además, la EDDE.99 indaga sobre si la población fue diagnosticada de enfermedades tales como autismo o síndrome de Down, entre otras, por lo que el cruce de las categorías de RM con estas dos enfermedades puede dar lugar a fenómenos de confusión en el análisis de los datos. Por último, el hecho de que la EDDE.99 fuera cumplimentada por las propias familias y no un estudio clínico estandarizado, reduce la validez de la información. Con todas estas salvedades, la prevalencia global estimada para España es de, aproximadamente, el 0,4%.

A pesar de las limitaciones mencionadas, es posible concluir que la prevalencia total del RM/DI parece estar comprendida entre el 0,4% y el 2,85%; es imposible conocer un valor más exacto a partir de los resultados ofrecidos por la búsqueda realizada.

4.2.4. El RM/DI en los trastornos del espectro autista

La definición de trastornos del espectro autista (TEA) agrupa diversas afecciones que tienen en común las anomalías de la socialización y de la comunicación (24), como el autismo puro, el trastorno generalizado del desarrollo, el síndrome de Asperger, los trastornos desintegrativos de la infancia y el síndrome de Rett (24). Esta diversidad de fenotipos explica que las prevalencias publicadas varíen con la amplitud del espectro analizado. A pesar de esta fuente de variación, en los últimos años se observa una clara tendencia al incremento de la prevalencia del autismo en todas las poblaciones estudiadas. Así, en los EE. UU. la

prevalencia de autismo (autismo puro, trastorno generalizado del desarrollo y síndrome de Asperger) entre 2002 y 2006 aumentó en un 57% y alcanzó el 0,9% en 2006 (25).

No se puede, sin embargo, agregar la prevalencia de TEA con la de RM/DI, ya que no todos los casos de TEA cursan con RM/DI. Dado que los estudios revisados no discriminan si el RM/DI se presenta solo o acompañado de trastornos como el TEA, no es posible sumar ambas tasas de prevalencia. En un estudio británico se comprobó que el 70% de los niños con TEA tenían un CI <70 y, de ellos, un 16% RM/DI severo (25). Dentro de la prevalencia global del TEA (1 a 1,57%), quedan englobados el 0,7-1% de los niños en edades de 8-10 años que padecen conjuntamente TEA y RM/DI.

4.3. INCORPORACIÓN Y FINANCIACIÓN DE LAS PRUEBAS DE DIAGNÓSTICO Y ANÁLISIS GENÉTICO

Las autoridades sanitarias tienen la responsabilidad de garantizar la adecuada incorporación, financiación y uso de las pruebas de diagnóstico genético mediante la evaluación previa de estas nuevas tecnologías sanitarias. Para ello se necesitan estudios epidemiológicos que aporten información válida sobre riesgos, y estudios evaluativos que ofrezcan información válida sobre el valor y la utilidad de sus resultados. A partir de la disponibilidad y evaluación de esta información podrían acometerse las decisiones sobre la incorporación de estas nuevas tecnologías diagnósticas a los catálogos de prestaciones a financiar con fondos públicos. Las importantes implicaciones éticas y legales que caracterizan a estas pruebas de diagnóstico genético y el dinamismo observado en su desarrollo exigen de las autoridades sanitarias el desarrollo de un marco regulatorio en el que se defina cuándo y cómo aplicar este tipo de pruebas diagnósticas (26-28).

Las decisiones de política sanitaria, al igual que ocurre de forma creciente con las decisiones clínicas, están exigidas por la transparencia y deben estar basadas en el mejor conocimiento científico disponible. En el ámbito de las pruebas genéticas, la formulación de directrices de política sanitaria debería considerar previamente el impacto sanitario de las enfermedades (incidencia, prevalencia, morbilidad y mortalidad); la prevalencia del genotipo; las garantías de eficacia y calidad de las pruebas diagnósticas desarrolladas (sensibilidad y especificidad analítica y valores predictivos de las pruebas genéticas); la magnitud de la asociación entre el genotipo y la enfermedad (riesgos absolutos, relativos y atribuibles); la interacción con otros posibles factores de riesgo conocidos y modificables; el mejor conocimiento científico sobre las posibles intervenciones preventivas o terapéuticas tendentes a modificar el curso de la enfermedad; los costes de la prueba; y, además, los aspectos éticos, legales y sociales.

Los mecanismos desarrollados en Europa y en España para evaluar, aprobar y financiar con fondos públicos las innovaciones tecnológicas de tipo diagnóstico son menos exigentes que los establecidos para la aprobación de los medicamentos, lo que permite que cualquier nueva tecnología diagnóstica que aporte algún tipo de ventaja se incorpore al sistema sanitario público español, independientemente de la magnitud de su utilidad y del coste.

Así, por ejemplo, la revolución provocada en la FDA (Food and Drug Administration) por los nuevos desarrollos asociados a la medicina personalizada empezó con la aprobación del trastuzumab (Herceptin®) en 1998. Posteriormente, en los 10 años siguientes, la FDA ha evaluado otras dos docenas de aplicaciones desde la genómica a la terapéutica, mediante dos procedimientos complementarios. El primero reproduce el procedimiento de evaluación que se aplica a cualquier dispositivo médico, por parte del Center for Devices and Radiological Health de la FDA, que exige la constatación de la validez analítica de la prueba en términos de reproducibilidad en la determinación de la medida del parámetro de interés. La segunda modalidad se activa, por parte del Center for Drug Evaluation and Research, cuando es preciso evaluar nuevos fármacos que puedan ser utilizados en combinación con pruebas genéticas (29).

Estos procesos se ejecutan en diferentes etapas para abordar en cada una de ellas el análisis de los posibles riesgos o daños para las personas. En primer lugar se evalúan los riesgos asociados al uso de las pruebas genéticas para predecir la presencia de una enfermedad; a ello le sigue la evaluación de los riesgos potencialmente asociados a la utilización del medicamento relacionado para, finalmente, evaluar las posibles implicaciones asociadas a ajustes en la dosificación. Para cada una de estas etapas se requiere un tipo de información científica diferente a los efectos de informar las decisiones regulatorias. Las decisiones regulatorias de la FDA sobre seguridad se basan en la caracterización del riesgo global, incluidos la magnitud del riesgo, el significado clínico del riesgo para los individuos y subgrupos de población, las implicaciones del riesgo para la salud pública de la población y, por último, el grado de certidumbre proporcionado por el conocimiento científico disponible. Para probar el beneficio, la FDA únicamente requiere uno o más ensayos aleatorizados bien ejecutados, en los que se demuestre que la intervención (farmacológica o no) produce resultados para la indicación que se pretende aprobar. En algunos casos es posible presentar información sobre beneficios y riesgos a partir de información observacional, en ausencia de ensayos clínicos aleatorizados (29).

Lamentablemente, lo habitual es que las pruebas científicas disponibles en los estadios iniciales de difusión de las pruebas genéticas se limiten a información sobre medidas de resultados intermedios (medidas de proceso, en lugar de medidas de resultados de salud), procedentes de estudios observacionales (pocas veces de ensayos clínicos robustos), con pequeñas muestras y periodos de seguimiento recortados. Casi nunca se dispone en estas etapas de información sobre el coste-efectividad o el impacto económico u organizativo que puede tener la incorporación de las nuevas tecnologías sobre los servicios sanitarios. A pesar de que estas limitaciones son conocidas tanto por la industria como por las administraciones del Estado, las nuevas tecnologías continúan incorporándose en España en ambientes impregnados de alta incertidumbre sobre su utilidad y valor real. La traslación de estas incertidumbres al ámbito clínico de toma decisiones puede estar contribuyendo al fenómeno indeseable del uso inapropiado y, por tanto, a las variaciones en la práctica clínica. Este escenario es el que caracteriza en la actualidad a las tecnologías de diagnóstico genético basado en *arrays*.

A pesar del amplio número de agencias de evaluación de tecnologías sanitarias que forman la red AUNETS en España (Red de Agencias y Unidades de Evaluación de Tecnologías Es-

pañolas), tan solo las agencias de evaluación de tecnologías sanitarias del Instituto de Salud Carlos III (30, 31) y de Andalucía (2, 32) se han ocupado de aportar información relativa a diferentes aspectos sobre las pruebas genéticas. De especial interés son los informes elaborados en 2005 y 2006 por la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA) (2, 32). En el primero de estos informes se elaboró un marco evaluativo específico para las pruebas de diagnóstico genético, adaptando al contexto español el marco evaluativo ACCE (Analytic Validity, Clinical Validity, Clinical Utility y Ethical Implications) (33) desarrollado a partir de las recomendaciones del comité asesor sobre pruebas genéticas de la Secretaría de Salud y Servicios Humanos de EE. UU. Posteriormente, en 2006, y en continuidad con el marco evaluativo anterior, AETSA elaboró una herramienta para guiar la toma de decisiones, entre los ámbitos políticos, de gestión o clínicos, sobre la incorporación de las pruebas genéticas a la oferta asistencial en el Sistema Nacional de Salud (SNS) (32).

Al igual que hace AETSA, la iniciativa puesta en marcha por los Centers for Disease Control (CDC) en EE. UU. para evaluar las aplicaciones de la genómica en la práctica clínica y para la prevención EGAPP (*Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention*) en colaboración con la FDA, utiliza el marco de evaluación ACCE, que en la primera etapa se ocupa de definir el escenario clínico en el que se utilizará la prueba genética para, posteriormente, estimar la validez analítica, la validez clínica, la utilidad clínica y, a la vez, tener en consideración los aspectos éticos, legales y sociales (34). La métrica desarrollada por ACCE incorpora una definición amplia del concepto de utilidad clínica, al objeto de considerar de forma integrada los aspectos éticos, legales y sociales relacionados con los resultados de salud más relevantes (35).

En la actualidad sigue abierto el debate sobre los riesgos asociados a la toma de decisiones de regulación y clínicas cuando la información disponible procede de estudios observacionales y no de ensayos clínicos robustos. Si bien es cierto que la información ofrecida por ensayos clínicos aleatorizados bien diseñados y ejecutados y que utilicen como comparador el tratamiento estándar es siempre más robusta, retrasar la decisión hasta disponer de este tipo de datos podría exponer a nuevos pacientes a riesgos potencialmente evitables en el caso de que pudieran haber sido detectados precozmente por medio de alguna prueba genética. Por esta razón, a diferencia de las exigencias habituales de las agencias de evaluación de tecnologías, tanto las autoridades europeas como estadounidenses admiten la información generada por otro tipo de diseño de estudios (observacionales) y fuentes de información. Lamentablemente, no siempre se tienen en consideración las limitaciones de estas fuentes tanto sobre la reproducibilidad entre pruebas como para trasladar los resultados a la práctica clínica.

La información sobre coste-efectividad, igualmente requerida por las agencias de evaluación de tecnologías para informar la toma de decisiones, tampoco está siendo utilizada por parte de las autoridades sanitarias con responsabilidades regulatorias como criterio para evaluar el valor de las pruebas genéticas en su incorporación a los catálogos nacionales, previa a la aplicación a la práctica clínica, debido a su escasa disponibilidad. Cierto es, sin embargo, que su escasa disponibilidad responde al bajo grado de exigencia por parte de las autoridades. Esto explica que en la mayor parte de las ocasiones únicamente se haya

considerado la información disponible sobre los costes para informar a los que toman las decisiones sobre las implicaciones económicas de las pruebas en evaluación.

En las circunstancias en las que las pruebas diagnósticas logran demostrar fehacientemente su validez diagnóstica y su utilidad clínica, las decisiones de adopción y financiación de este tipo de tecnologías diagnósticas pueden continuar encontrando barreras para su implantación en algunas comunidades autónomas (CC. AA.) que disponen de agencias o unidades de evaluación de tecnologías sanitarias. En estos casos, el déficit de información sobre aspectos económicos, que incluyen tanto la información sobre el coste-efectividad de las diferentes alternativas de diagnóstico genético como sobre el impacto económico y organizativo para su implantación en las instituciones hospitalarias, constituye una fuente real de incertidumbre.

4.4. PLANIFICACIÓN DE LOS NUEVOS SERVICIOS DE DIAGNÓSTICO GENÉTICO MOLECULAR

Con frecuencia la incorporación de nuevas tecnologías diagnósticas o terapéuticas obliga a revisar las estructuras y modelos organizativos responsables de su aplicación. Hasta bien entrada la actual crisis económica continuábamos asistiendo a un comportamiento expansionista de incorporación de nuevas tecnologías sanitarias, acompañadas de sus correspondientes nuevas estructuras o unidades de soporte, con limitado interés en la revisión y reorganización de las estructuras preexistentes. Estos comportamientos solían replicarse en un número variable de instituciones sanitarias de prestigio en cada CC. AA., impulsado por la búsqueda del liderazgo tecnológico a nivel regional, a partir de las iniciativas promovidas por jefes de servicio con limitada formación y experiencia en aspectos organizativos y con escasa y poco eficaz implicación por parte de gestores y autoridades sanitarias regionales. Ni la equidad ni la eficiencia fueron entonces los principios que animaban realmente estas conductas y decisiones.

Algunos acontecimientos a escala de la política de Estado contribuyen a explicar la consolidación de estas conductas en las CC. AA. Entre ellos, el tardío desarrollo de la Ley de Cohesión y Calidad del SNS; el nulo abordaje, por parte del interesante Plan de Calidad para el SNS, de los aspectos de coordinación de servicios y prestaciones entre CC. AA.; y el escaso papel del Consejo Interterritorial del SNS en estos mismos aspectos. La renuncia de estos instrumentos e instituciones a abordar el debate sobre la búsqueda de la eficiencia en el SNS ha favorecido la instauración de políticas de gasto excesivo en cada una de las CC. AA., para desarrollar estructuras diagnósticas y/o asistenciales de referencia en un número difícilmente sostenible de hospitales. El ambiente de crisis económica intensa que vivimos exige decisiones comprometidas que diseñen y evalúen modelos organizativos en los que se busque el equilibrio que nos podamos permitir entre equidad y eficiencia.

Para planificar equitativa y eficientemente el desarrollo de los servicios emergentes de diagnóstico genético, las autoridades sanitarias nacionales y regionales deberían reconsiderar si el ámbito territorial sobre el que llevar a cabo esta planificación es el de Europa, España o el de cada CC. AA. Para reducir la incertidumbre en estas decisiones y hacerlas más transparentes, reproducibles y ajustadas a cada tipo de prueba diagnóstica, es posible aplicar

métodos de modelización, tal como se llevó a cabo, a solicitud de la Secretaría de Estado del Ministerio de Sanidad en 2006, para los programas de cribado neonatal ampliado mediante la espectrometría por tándem de masas (ETM) (36). Las conclusiones de este informe dejaban claro que si bien era coste-efectivo el desarrollar servicios de cribado neonatal ampliado mediante ETM en cualquier ámbito territorial en el que la natalidad fuera superior a 5.000 nacimientos/año, la eficiencia aumentaría en la medida en que diferentes CC. AA. se coordinaran para organizar la provisión de este tipo de servicios. Además, diversas aportaciones científicas establecen una clara relación entre el volumen de actividad y la calidad de los resultados en diferentes tipos de procedimientos diagnósticos o terapéuticos (37, 38).

Para que ciertos servicios sean sostenibles, es necesaria una producción mínima, y en general la fiabilidad y la eficiencia suelen aumentar cuanto más pruebas se realizan en un mismo centro y equipo. Hoy más que nunca, no solo es difícilmente justificable, sino también insostenible, que cada hospital de especialidades en cada CC. AA. disponga en su cartera de servicios de todas las prestaciones, técnicas y dispositivos.

Para favorecer la implantación selectiva y ordenada de las nuevas tecnologías de acuerdo a principios de equidad y eficiencia, y recuperar el papel directivo de las instituciones en la distribución de los recursos sanitarios, las autoridades sanitarias, especialmente las estatales pero también en las CC. AA., deberían revitalizar antiguas fórmulas de acuerdo entre ellas, que serían especialmente fáciles de implantar en el caso de los servicios de diagnóstico genético molecular. A esto contribuiría disponer de un catálogo que recogiera las técnicas de diagnóstico genético realizadas en los diferentes centros sanitarios públicos españoles, así como la protocolización de los mecanismos de derivación de las muestras a estos centros, que contemple mecanismos de facturación y asunción de costes por parte de CC. AA. distintas a aquella que vaya a realizar las pruebas. Para favorecer la elección y los acuerdos o la concertación con centros de diagnóstico genético molecular, sería conveniente, además, especificar y difundir los procedimientos de garantía de calidad, los volúmenes de actividad, los resultados de rendimiento expresados en términos de sensibilidad y especificidad, los costes y los tiempos de gestión de muestras y de emisión de resultados, entre otros.

El diagnóstico genético alcanza su máximo valor potencial si se realiza en el contexto de una atención integral por parte de los servicios sanitarios públicos. Además de la realización de la prueba diagnóstica, es necesario que los resultados sean interpretados por personal cualificado y explicados de manera inteligible a las familias de las personas afectadas, tanto en lo concerniente a las posibles implicaciones pronósticas para los afectados y sus familias como sobre la disponibilidad y resultados probables de las intervenciones preventivas o terapéuticas existentes. De lo anterior se deduce que la capacitación de los profesionales implicados, no solo en el diagnóstico genético sino también en la interpretación clínica de la información genética y en el consejo genético, es clave para garantizar el uso apropiado de los recursos, la calidad de los resultados y el respeto a los requerimientos éticos y legales establecidos. Esta es una faceta importante a considerar en la planificación de estos nuevos servicios, a fin de garantizar que se doten tanto de mecanismos reglados de formación de profesionales especialistas como de criterios de acreditación de los centros responsables de su aplicación y de programas de mejora de la calidad de los procesos, aspectos

todos ellos que requieren medidas de planificación y desarrollo de normativa no solo en las CC. AA. sino a nivel estatal.

A la hora de planificar y dimensionar estos nuevos servicios, es necesario tener en cuenta que el diagnóstico preciso y temprano de los casos de discapacidad intelectual, mediante pruebas genéticas basadas en *arrays*, puede producir beneficios sociales apreciables tanto para los pacientes como para sus familiares. Estos beneficios potenciales esperados no han sido aún suficientemente identificados, por lo que se requiere más inversión en su investigación. La adecuada y temprana tipificación del origen de los problemas intelectuales en las personas y familias afectadas permite interrumpir la cadena de búsqueda de respuestas por parte de las familias tanto en los servicios sanitarios públicos como en los privados. Estos nuevos servicios deberán poder establecer tempranamente las estrategias más adecuadas (eficaces y coste-efectivas) de intervención sobre las personas afectadas y desarrollar las actividades de consejo genético en los familiares próximos.

A pesar de las limitaciones en la información disponible sobre el impacto que estas tecnologías tendrían sobre los servicios de salud, cabe esperar que los beneficios podrían trascender el ámbito de las familias y extenderse a los servicios públicos de salud por medio de la aplicación precoz de programas de intervención de coste-efectividad probada. Es necesario evaluar y cuantificar el impacto provocado por la reducción en la reiteración de consultas, de la desinversión en otras pruebas diagnósticas de valor inferior a los *arrays* y en la prescripción de ciertos tratamientos (39, 40).

4.5. EL PROBLEMA DE LAS INSTITUCIONES EN ESPAÑA

De acuerdo con los principios y valores que caracterizaban al SNS español hasta la consolidación de las transferencias sanitarias a las CC. AA., la equidad, la solidaridad y la eficiencia deberían seguir guiando tanto la incorporación como el uso apropiado de las nuevas tecnologías sanitarias. Consecuentemente, las prometedoras y esperadas aportaciones de los *microarrays* en el contexto de la genética clínica y de la salud pública deberían ser evaluadas, tan temprana y globalmente como fuera posible, pero en cualquier caso antes de que se produjera su implantación generalizada en España.

La Ley 16/2003, de 28 de mayo, de cohesión y calidad del SNS explica con claridad, en su artículo 21, el procedimiento a seguir para actualizar la cartera de servicios del SNS, estableciendo el papel relevante que desempeña tanto el Consejo Interterritorial del SNS, en el ámbito político, como las agencias y unidades de evaluación de tecnologías sanitarias, en tanto que herramientas técnicas para informar la toma de decisiones de política sanitaria relativa a la incorporación de nuevas prestaciones al Catálogo Nacional. Posteriormente, la Ley 16/2003 se vio desarrollada por la creación de la Agencia de Calidad para el SNS y por la elaboración y aprobación del Plan de Calidad para el SNS que, en línea con la citada Ley 16/2003, reforzó estratégica y estructuralmente todas las organizaciones dedicadas a la evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) en el SNS. Lamentablemente, se falló al ligar esta última iniciativa de reforzamiento de las

estructuras de ETS, que incrementaron su producción de informes de ETS de forma muy acusada a lo largo del periodo 2006-2011, con la actividad y la toma de decisiones del Consejo Interterritorial para revisar los contenidos de la cartera de servicios del SNS, tanto en el sentido de incorporar nuevas tecnologías como en el de desinvertir en otras previamente incorporadas. Por tanto, ni la Ley 16/2003, ni el Plan de Calidad para el SNS, lograron influir en renovar la actividad de toma de decisiones política sobre la Cartera de Servicios por parte del Consejo Interterritorial del SNS.

Las agencias y unidades de ETS tienen un papel justificado, claro y determinante en la toma de decisiones en las CC. AA. como instrumentos de apoyo a la toma de decisiones sobre condiciones específicas de financiación, distribución y uso apropiado de las nuevas tecnologías, así como sobre posibles oportunidades de desinversión. Desde la perspectiva estatal, existen varios problemas importantes que deberían resolverse. Es fundamental implantar definitiva y sistemáticamente el respeto a lo establecido en el artículo 21 de la Ley 16/2003 para revisar las incorporaciones y eliminaciones de prestaciones desde el Catálogo Nacional. Para ello, es necesario consolidar el rol coordinador de la Agencia de Evaluación del Instituto de Salud Carlos III (AETS), a pesar de que su ubicación extraña en un ministerio diferente al de Sanidad. El débil papel desempeñado en el ejercicio para estas funciones tanto por parte del Ministerio de Sanidad como por el Consejo Interterritorial y, consecuentemente, por la la AETS, ha contribuido a perpetuar que la incorporación tecnológica siga teniendo lugar de “abajo a arriba” y continúe descansando, casi en exclusiva, sobre las iniciativas de los profesionales sanitarios. Es bastante evidente que, en la actualidad, España dispone de las estructuras necesarias para informar de la toma de decisiones orientada a revisar la cartera de servicios, pero las instituciones nacionales como el Ministerio de Sanidad, y especialmente el Consejo Interterritorial del SNS, no hacen uso de ellas, perpetuando, a pesar de lo establecido en la Ley, los mismos mecanismos de toma de decisiones del siglo pasado.

4.6. POLÍTICAS REGULATORIAS SOBRE LAS PRUEBAS GENÉTICAS EN ESPAÑA Y EN LA UNIÓN EUROPEA (UE)

En Europa se ha hecho explícita la necesidad de desarrollar un proceso regulador específico y homogéneo para las pruebas genéticas, a partir del reconocimiento de la importancia de los requerimientos de infraestructura y de las posibilidades reales del uso, mal uso e incluso abuso de los que estas pruebas podrían ser objeto, en perjuicio de los derechos de las personas.

A finales de 2004, la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Salud Carlos III elaboró el primer directorio de laboratorios de diagnóstico genético molecular en España (30). Posteriormente, en 2007, esta misma agencia publicó un informe centrado en los aspectos político-administrativos y clínicos que deberían caracterizar la realización de estudios diagnósticos de genética molecular en los países de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo (OCDE), a fin de salvaguardar las diferentes dimensiones de la calidad (31). Estos informes pusieron de manifiesto que, en lo relativo a los aspectos que atañen a la disponibilidad

y la garantía de calidad de las pruebas diagnósticas de genética molecular, la situación española es similar a la de la mayoría de los países miembros de la OCDE y, como en muchos de ellos, se carece de legislación específica que regule los aspectos básicos de diagnóstico genético molecular con fines médicos.

El estudio efectuado en España por Albert y Plaza (30) informa de que en 2004 se realizaron en España, aproximadamente, 100.000 estudios genéticos moleculares (EGM) en más de un centenar de laboratorios que, mayoritariamente (80%), se ubicaban en los hospitales universitarios del sistema sanitario público. El 20% restante de estas pruebas se efectuaban en centros sanitarios de carácter privado.

Los instrumentos normativos que afectan a las pruebas genéticas en los diferentes países de la UE presentan similitudes tanto en sus objetivos como en las dimensiones abordadas que tienen que ver con la garantía de calidad. Se aprecian, sin embargo, diferencias en los aspectos cruciales en los que se establecen las especificidades reglamentarias. Mientras que en algunos países se han establecido únicamente reglas generales en la ley, delegando los detalles a otros instrumentos legales de menor orden y con frecuencia pendientes de desarrollo, otros incluyen definiciones muy detalladas y reglas en el propio contenido de la ley, otorgando mayor consistencia, pero también reduciendo la flexibilidad que podría requerir un entorno tan dinámico como este.

A pesar de que toda la legislación europea reconoce la necesidad de garantizar la calidad en cada una de las etapas del diagnóstico genético; se observan diferencias en los métodos para comprometer esta garantía. Así, mientras que en algunos países se exige la acreditación de los laboratorios de genética, en otros tan solo se incluye la recomendación. Del mismo modo, también se observan diferencias entre países en cuanto al procedimiento establecido para la acreditación de laboratorios, prevaleciendo las directrices de inspección sistemática y periódica por parte de las autoridades frente a la ocasional (41).

Los procedimientos reglamentarios de supervisión no han sido introducidos consistentemente en los laboratorios de estudios genéticos moleculares de los países miembros de la OCDE. Es posible que, tal como sugieren Albert y Plaza (31), las normativas que los laboratorios deben cumplir no se hayan diseñado de forma específica para este tipo de pruebas de genética molecular. Existen diferencias importantes, dentro de cada país y entre países, en el uso de los procedimientos de autorización, licencia, certificación y acreditación, y esto plantea una serie de retos, especialmente con respecto a los niveles o estándares de calidad en virtud de los cuales se realizan los estudios y se comunican los resultados para uso clínico. También existen diferencias en los estándares requeridos en la formación y calificación del personal que requiere este tipo de laboratorios. Tampoco existe acuerdo en la comunidad internacional acerca de la aceptabilidad mutua de los sistemas de garantía de calidad.

Tanto la disponibilidad de estas pruebas diagnósticas como las garantías sobre la calidad de su ejecución son comparables entre España y el resto de los países miembros de la OCDE (30, 31). Precisamente con la finalidad de armonizar la situación internacional con respecto a estos dos aspectos, la OCDE impulsó la elaboración consensuada de una serie de Re-

comendaciones para Garantizar la Calidad de los Estudios Genéticos Moleculares, que fue finalmente adoptada por el Consejo de la OCDE el 10 de mayo de 2007. Estas recomendaciones tienen por objeto contribuir al desarrollo e introducción de procedimientos y normas legales que garanticen la calidad de la realización de este tipo de pruebas diagnósticas y que tanto las técnicas utilizadas como los resultados obtenidos sean comparables, dentro y fuera de cada país, favoreciendo la cooperación internacional en este campo. La colaboración internacional en la elaboración de estas recomendaciones puso de manifiesto que, mientras que unos pocos países contaban con procedimientos bien arraigados de autorización/licencia, acreditación y certificación para regular y supervisar y para fomentar la calidad de los laboratorios implicados, no era así en el caso de la mayoría. Para afrontar esta problemática y homogeneizar los procedimientos a aplicar en la garantía de calidad de los servicios de diagnóstico genético molecular en los países de la OCDE, se ha desarrollado y consensuado una serie de principios y recomendaciones de buenas prácticas, orientadas respectivamente a autoridades sanitarias y a proveedores de servicios de diagnóstico genético molecular (42).

Entre los principios que deberían regir la acción política y administrativa se incluye el deber de respetar las normas legales, éticas y profesionales aplicables en la práctica de las pruebas de diagnóstico genético molecular; el que los estudios genéticos se realicen exclusivamente en el marco del cuidado de la salud; que todas las pruebas de diagnóstico genético se realicen con las debidas garantías de calidad; que el consentimiento informado se aplique previa y obligatoriamente de acuerdo con las normas legales y éticas; que se garantice el asesoramiento previo y posterior; que se asegure la privacidad de la información genética personal; que se reconozcan los beneficios del intercambio transfronterizo de muestras para estudios; que se cumpla que tanto el uso como el almacenamiento, la transferencia y la destrucción de muestras para estudios genéticos estén sujetos a las normas legales; y, por último, que las estrategias de *marketing* industrial describan de forma precisa las características y las limitaciones de los estudios ofrecidos.

De forma general, las recomendaciones de buenas prácticas destinadas al desempeño profesional de las personas que trabajan en laboratorios de pruebas diagnósticas de genética molecular requieren que los organismos reguladores y/o profesionales, según el caso en cada lugar, estén obligados a revisar si los instrumentos disponibles para gestionar el marco de las garantías de calidad requieren ser adaptados e interpretados para el caso de los laboratorios que realizan este tipo de pruebas genéticas; además, los laboratorios deberían publicar información sobre la validez analítica y clínica de los resultados de las pruebas que realizan; y, por último, los resultados de las pruebas genéticas moleculares deberían ser comunicados al profesional sanitario que los solicitó de manera que realizar su labor de asesoramiento y tomar las decisiones oportunas.

Más específicamente, las “Directrices de la OCDE para garantizar la calidad de las pruebas de diagnóstico genético molecular” incorporan recomendaciones específicas sobre cada uno de los tres siguientes ámbitos de actuación: los sistemas para garantizar la calidad en los estudios genéticos moleculares, los controles de competencia (vigilancia de la calidad de la actuación de los laboratorios), sobre la calidad de la comunicación de resultados, y sobre el nivel de estudios y formación requerida por el personal de los laboratorios (31).

4.7. INSTRUMENTOS PARA GUIAR LAS DECISIONES POLÍTICAS Y CLÍNICAS

Los procedimientos de síntesis de la evidencia científica sobre pruebas genéticas extraíble de la literatura, para informar acerca de las decisiones políticas sobre regulación y financiación o clínicas sobre uso apropiado, pueden ser más complejos que la síntesis de la literatura sobre medicamentos o pruebas de cribado. Alguna de las razones que los explican son: la limitada disponibilidad de información científica; la baja frecuencia de las alteraciones genéticas con elevada penetrancia y expresividad clínica (43); la escasa caracterización tanto de las intervenciones como de los resultados clínicos en los estadios iniciales de comercialización de las nuevas pruebas diagnósticas (43); que la mayoría de los biomarcadores y kits con finalidad predicitiva no han alcanzado grados aceptables de definición científica; y, por último, que ni en la UE ni en los EE. UU. se exige ningún procedimiento de aprobación previo al desarrollo de una prueba de laboratorio cuyo uso quede limitado a la propia organización desarrolladora para ser ofertado directamente a los consumidores (44). Esta última razón impide efectuar revisiones sistemáticas de la literatura hasta que la prueba diagnóstica haya alcanzado una cierta difusión y uso tras la comercialización. Este hecho favorece el uso (en ocasiones inapropiado) y la instauración de conductas de uso entre los profesionales que son difícilmente reversibles, en caso de que sea necesario, posteriormente.

Para resolver, o al menos paliar, las importantes limitaciones anteriormente expuestas, se requiere impulsar la investigación traslacional que ayude a aplicar los resultados de la investigación básica sobre el genoma humano a la práctica clínica para que estos avances puedan contribuir a la mejora de la salud individual y poblacional. Mientras que la inmensa mayor parte de la financiación de la investigación se destina a los estadios iniciales de desarrollo de nuevas pruebas, al resto de las fases, que comprenden la evaluación de la aplicación de estas pruebas en clínica (determinación de la validez, utilidad, mejora de resultados, coste-efectividad, etc.) se destinan partidas de financiación muy pequeñas. Especialmente en estas últimas fases, es esencial tener en consideración el modo en el que se abordan los aspectos éticos, legales y sociales en el proceso de elaboración de guías clínicas sobre la aplicación de las pruebas genéticas (29, 45, 46).

Casi la mitad de los artículos publicados hoy en día en algunas de las revistas científicas más relevantes, como *Nature Genetics*, difunden datos procedentes de estudios de asociación *Genome-wide*. Este tipo de estudios abordan tanto los aspectos cualitativos que tienen que ver con las enfermedades y las respuestas a los fármacos, como los aspectos cuantitativos en los que se evalúan tanto las medidas físicas como los valores de las pruebas diagnósticas. Informes recientemente publicados sobre las asociaciones entre marcadores genéticos y la respuesta farmacológica han clarificado algunas importantes asociaciones farmacogenéticas. Para contribuir a que las decisiones clínicas sean más homogéneas y estén basadas en el mejor conocimiento científico de su efectividad, seguridad y coste-efectividad se precisa disponer de guías de práctica clínica que incluyan información sobre las pruebas farmacogenómicas, que se actualicen periódicamente según la disponibilidad de nueva información científica. Si bien este documento trata de abrir este camino, es de esperar que, a más largo plazo, la colaboración entre los con-

sorcios españoles de CIBERER (Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras) y GuíaSalud (http://portal.guiasalud.es) aporte una producción continuada de guías de práctica clínica que incorporarán recomendaciones sobre uso apropiado de este tipo de pruebas a partir del mejor conocimiento científico. A escala internacional se han llevado a cabo algunas iniciativas en este sentido, como la "Guideline for pharmacogenomic test" publicada en 2009 y que está siendo revisada en la actualidad (47).

4.8. ASPECTOS ÉTICOS DE LA EPIDEMIOLOGÍA GENÉTICA

La plétora de información disponible sobre la base genética de las enfermedades, los posibles procedimientos de diagnóstico al alcance de la población y el desarrollo de nuevas alternativas terapéuticas de enfoque personalizado preocupa a las autoridades sanitarias tanto por el previsible impacto económico como sobre la posibilidad de interpretaciones incorrectas que propicien falsas expectativas en la sociedad (48, 49). Las estrategias comerciales utilizadas por la industria para ofrecer pruebas diagnósticas directamente al consumidor a través de internet suelen basarse en tres tipos diferentes de expectativas sociales: la alta valoración que concede la sociedad a la salud; la demanda creciente de los usuarios de los servicios sanitarios por tener un mayor protagonismo en las decisiones sanitarias; y la necesidad de establecer relaciones biosociales (50). Otras preocupaciones adicionales tienen que ver con la posibilidad de que la aplicación indiscriminada de pruebas genéticas a la población pueda contribuir a la violación de algunos derechos humanos; de que la aceleración de la comercialización y la búsqueda de beneficios económicos ligados al uso de estas tecnologías favorezca el desarrollo preferencial de pruebas para ciertas enfermedades; de que la aplicación indiscriminada de las pruebas genéticas se produzca sin la adecuada comprensión de las limitaciones en la interpretación de sus resultados; y de que la capacidad para detectar susceptibilidad genética no se acompañe de desarrollos paralelos de tecnologías de intervención que permitan modificar el curso natural de la enfermedad una vez detectada (51).

Un ejemplo de especial relevancia sobre las posibles implicaciones éticas relacionadas con las pruebas genéticas es el de las que se realizan en el ámbito laboral con la finalidad de estudiar determinados síntomas clínicos, o bien detectar precozmente la susceptibilidad a los efectos de ciertas sustancias químicas, o monitorizar sus efectos, que podrían conducir a la recolocación de los trabajadores de acuerdo a ciertos riesgos asociados con la exposición laboral y al establecimiento de programas de vigilancia adaptados a los riesgos identificados (52-55). Si bien se ha escrito bastante sobre la posibilidad de discriminación laboral en el caso de personas con ciertos genotipos, en la actualidad la mayoría de las pruebas genéticas son escasamente recomendadas y utilizadas debido a las limitaciones de sus valores predictivos. Además, dado que las bases genéticas de numerosos problemas de salud continúan sin esclarecerse, la consideración de los aspectos éticos continuará siendo primordial a lo largo del desarrollo y evaluación de las pruebas de diagnóstico genético (56).

Para salvaguardar el respeto a los aspectos éticos potencialmente asociados a las pruebas genéticas se han promovido algunos mecanismos que protegen y defienden la autono-

mía individual y el derecho a decidir sobre la base de: procedimientos de consentimiento informado apropiado; garantías de confidencialidad sobre los resultados de las pruebas; limitación de la realización de pruebas genéticas en el medio laboral y especialmente por parte de compañías aseguradoras; evaluación científica cuidadosa de la capacidad de las pruebas genéticas para medir la susceptibilidad genotípica subyacente, además de la mejora de la educación sobre estos aspectos para el público en general y para los profesionales sanitarios en particular (51).

Habitualmente las pruebas de diagnóstico genético se realizan para confirmar o descartar problemas de salud concretos de posible base genética, bien a partir de la sospecha clínica o del diagnóstico previo en un familiar. En otros casos, son los problemas de salud detectados mediante programas específicos, como el programa de detección antenatal del síndrome de Down en mujeres embarazadas o el programa de diagnóstico precoz de fibrosis quística, los que activaban la necesidad de alguna prueba genética. La expansión de las técnicas de diagnóstico genético se acompaña de una preocupación creciente por parte de la sociedad en relación con las garantías de uso del material genético de cada persona. Estas preocupaciones, emergentes aún en España, se suscitan a diferentes velocidades en los distintos países (49, 51, 57).

Por todo lo anterior, la selección de personas en las que se utilicen las tecnologías de diagnóstico genético basadas en *arrays* debe ser cuidadosa, tanto por las consideraciones clínicas y económicas anteriormente expuestas, como muy especialmente para respetar las preocupaciones éticas de las personas. El uso no enfocado e indiscriminado de este tipo de pruebas diagnósticas no se justifica clínicamente ni, especialmente, en la forma de cribados. Esta es una cuestión relevante, dado que las nuevas tecnologías de diagnóstico genético basado en los *arrays* permiten expandir el examen de posibles alteraciones genéticas más allá de lo requerido por la patología específica que se esté investigando, lo que hace posible la detección de otras alteraciones genéticas ligadas a patologías diferentes. En algunos casos estas pruebas pueden detectar algunas alteraciones sin implicaciones clínicas claras, situación que puede generar estrés añadido a la persona estudiada y/o a sus familiares. Por último, debe garantizarse que esta información solo puede ser usada a favor de la persona y de sus familiares, o de manera anonimizada con fines de investigación de utilidad social.

El Consejo de Europa elaboró un protocolo en 2008 en el que se recogían todos estos aspectos anteriormente expuestos para proteger los derechos de las personas expuestas a pruebas de diagnóstico genético por motivos de salud (5). El Artículo 19 de este protocolo concentra la información relativa al posible papel de este tipo de pruebas bajo la fórmula de Programas de Cribado Poblacional para determinadas enfermedades. Para ello, como cabría esperar, se explicita la necesidad de su evaluación y aprobación previa por parte de alguna administración sanitaria competente en materia de sanidad, una vez comprobado que se satisfacen los criterios establecidos para poder instaurar programas de cribado poblacional (58). El Consejo de Europa añade específicamente la necesidad complementaria de que se incorpore la evaluación de su aceptabilidad ética por parte de instituciones independientes.

4.9. ASPECTOS SOCIALES Y FAMILIARES RELACIONADOS CON LAS PRUEBAS DE DIAGNÓSTICO GENÉTICO

En las familias en situaciones de riesgo en las que se detecta un problema de origen genético debido a alguna mutación genética conocida, la detección en la fase presintomática de esta mutación puede contribuir a descartar o confirmar tempranamente su presencia y la posible instauración de tratamientos efectivos que podrían manifestarse posteriormente. Algunos autores (59) sugieren que los beneficios de salud esperables para los familiares en situaciones de riesgo real suelen quedar reducidos, sin embargo, por el limitado valor predictivo de las pruebas genéticas, la escasa disponibilidad de tratamientos de eficacia probada y, principalmente, por el deseo de los familiares de someterse a estas pruebas genéticas. Esta situación no es general ya que, en otros casos, como el diagnóstico de portadores de mutaciones en los genes BRCA1/BRCA2 en el cáncer de mama y ovario, el valor predictivo sí que es elevado y hay tratamientos profilácticos disponibles.

La complejidad que caracteriza el cuidado de un hijo diagnosticado de un problema de salud crónico se ve superada por la ansiedad relacionada con la incertidumbre cuando no se dispone de un diagnóstico. Las experiencias de los padres cuyos descendientes enfermos no han sido diagnosticados se caracterizan por dos componentes diferentes. Un componente interno de carácter emocional y otro externo de carácter sociológico. Entre los aspectos que integran el componente emocional se encuentran el reconocimiento del problema, la experiencia de la prueba diagnóstica, las razones de búsqueda del diagnóstico, el impacto emocional y los mecanismos activos de adaptación. Los aspectos sociales incluyen la experiencia con los profesionales, las diferentes redes de apoyo consultadas por los padres y aspectos tales como la educación y la asistencia domiciliaria para las personas afectadas. La frustración está presente a lo largo del proceso (60).

Los estudios que aportan información sobre los efectos psicosociales asociados al estado de portador de una mutación genética destacan que las variables más relevantes que explican estos efectos son el tener algún hijo afectado, el tipo de herencia, la incertidumbre relacionada con el consejo genético y la etapa de la vida en la que se encuentra el portador. La sensación de culpa es un acontecimiento habitual en los portadores con hijos afectados, que son, además, más propensos a cambiar sus planes reproductivos (61).

Si bien hay evidencia de la contribución de las pruebas diagnósticas y del consejo genético a la mejora del conocimiento de las personas sobre los aspectos genéticos de la enfermedad, para algunos autores (62) no está clara la contribución de este tipo de información sobre la comprensión del significado del riesgo de desarrollo de la enfermedad por parte de los familiares de las personas afectadas. Esta cuestión es controvertida y existen opiniones contrarias entre los profesionales de la Genética Clínica. Algunos estudios no detectan diferencias en la tasa de problemas emocionales a largo plazo entre las personas que obtienen resultados positivos o negativos para mutaciones genéticas tras someterse a pruebas y consejo genético. Además, la mejora en la adherencia a las estrategias de cribado recomendadas, observada en las personas a las que se les han realizado pruebas y consejo genético, varía ampliamente entre las diferentes opciones de reducción de riesgo (62).

Las cuestiones abordadas en este apartado ponen de manifiesto la necesidad que tienen de información y guía las familias con personas afectadas por problemas de salud de base genética y los resultados inciertos que se observan a partir de diferentes tipos de intervenciones para dar respuesta a estas necesidades. Es precisamente este entramado de necesidades, tensiones e incertidumbres lo que pueden estar aprovechando determinadas empresas para "ofrecer" directamente a la sociedad servicios de diagnóstico genético amplios con fines de lucro. En este ámbito se requiere investigación sociológica que identifique las opiniones, valores, experiencias y preferencias del público afectado.

4.10. RECOMENDACIONES

1. Se necesita información epidemiológica sobre la frecuencia, tipología, características y el impacto socioeconómico real de la discapacidad intelectual en España. Esta información deberá superar las limitaciones anteriormente identificadas en la Encuesta Nacional sobre Discapacidades, Deficiencias y Estado de Salud y diferenciar la contribución de las diferentes entidades clínicas que pueden expresarse con discapacidad intelectual.

2. La aprobación por parte de las autoridades de nuevas pruebas de diagnóstico genético debería considerar el impacto sanitario de las enfermedades; la prevalencia del genotipo; las garantías de eficacia (validez analítica, validez clínica, utilidad clínica), coste-efectividad y calidad de las pruebas diagnósticas; la magnitud de la asociación genotipo-enfermedad; la interacción con otros factores de riesgo; el conocimiento sobre las intervenciones preventivas o terapéuticas; el impacto económico de la incorporación de la prueba sobre los servicios sanitarios; y los aspectos éticos, legales y sociales relacionados. De otro modo, las incertidumbres con las que se aprueban estas tecnologías se trasladarán al ámbito clínico, contribuyendo al uso inapropiado y a las variaciones en la práctica clínica.

3. Las autoridades sanitarias estatales deben finalizar el desarrollo de un marco regulador en el que se defina cuándo y cómo aplicar las pruebas de diagnóstico genético.

4. Es preciso impulsar la investigación traslacional, y particularmente la investigación orientada a la evaluación, para aplicar los resultados de la investigación básica sobre el genoma humano a la práctica clínica y acelerar la incorporación de estas tecnologías, con menos incertidumbre, a los sistemas sanitarios.

5. Para reducir variaciones indeseadas en las decisiones clínicas y mejorar los resultados en efectividad, seguridad y coste-efectividad se precisa disponer de guías de práctica clínica que incluyan información sobre las pruebas farmacogenómicas que se actualicen periódicamente según la disponibilidad de nueva información científica.

6. Para planificar equitativa y eficientemente los nuevos servicios de diagnóstico genético, las autoridades sanitarias nacionales y regionales deberían reconsiderar, para cada tipo de prueba, si el ámbito territorial sobre el que llevar a cabo esta planificación es el de Europa, España o el de cada CC. AA.

7. Se debería elaborar un catálogo con las técnicas de diagnóstico genético realizadas en los diferentes centros sanitarios públicos españoles, que incluyese protocolos de derivación de muestras y de facturación entre centros.

8. Los requisitos para lograr la capacitación y acreditación profesional en los procedimientos de diagnóstico genético deberían quedar claramente definidos por las autoridades sanitarias a escala estatal.

4.11. BIBLIOGRAFÍA

1. Jacobellis J, Martin L, Engel J, Van Eenwyk J, Bradley LA, Kassim S, *et al.* Genetic testing for breast and ovarian cancer susceptibility: evaluating direct-to-consumer marketing, Atlanta, Denver, Raleigh-Durham, and Seattle, 2003. MMWR 2004; 53: 603-6.

2. Márquez Calderón S, Briones Pérez de la Blanca E. Marco para la evaluación de las pruebas genéticas en el Sistema Sanitario Público de Andalucía. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias 2005. Informe 2/2005.

3. Burke W, Atkins D, Gwinn H, 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: 311-8.

4. Wang C, González R, Merajver SD. Assessment of genetic testing and related counseling services: current research and future directions. Soc Sci Med 2004; 58: 1427-42.

5. Additional Protocol to the Convention on Human Rights and Biomedicine concerning Genetic Testing for Health Purposes. Strasbourg: Council of Europe Treaty Series 2008; N.º 20.3. 27.XI.

6. Tejada MI. Retraso Mental de Origen Genético. Presentación de la Red GIRMOGEN. Rev Neurol 2006; 42 (Supl 1): S1-S6.

7. American Association on Intellectual and Developmental Disabilities, http://www.aaidd.org.

8. Luckasson R, Borthwick-Duffy S, Buntix WHE, *et al.* Mental retardation: definition, classification and systems of supports (10th ed). Washington DC: AAMR 1992.

9. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th ed., text revision). Washington: American Psychiatric Association 2000; 41-49.

10. Rodríguez-Andrés C, Delgado-Naranjo J, Bellón-Vázquez A. Epidemiología del retraso mental de origen genético. Análisis de la necesidad, importancia, objetivos, características, utilidad y limitaciones de un registro de casos de retraso mental de origen Genético. Rev Neurol 2006; 42 (Supl 1): S7-S13.

11. Shevell M, Ashwal S, Donley D, *et al.* Practice parameter: Evaluation of the child with global developmental delay. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and The Practice Committee of the Child Neurology Society. Neurology 2003; 60: 367-380.

12. Artigas-Pallarés J. Perfiles cognitivos de la inteligencia límite. Fronteras del Retraso Mental. Rev Neurol 2003; 36 (Supl 1): S161-S167.

13. WHO. Mental Retardation: Meeting the Challenge. Joint Commission on International Aspects of Mental Retardation 1989.

14. Murphy CC, Yeargin-Allsopp M, Decoufle P, *et al.* The administrative prevalence of mental retardation in 10-year-old children in metropolitan Atlanta, 1985 through 1987. Am J Public Health 1995; 85: 304-6.

15. Bernet W, Dulcan MK. Practice parameters for the assessment and treatment of children, adolescents and adults with mental retardation and comorbid mental disorders (Practice parameters: AACAP official action). J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1999; 38 (12) Supl D: 1-39.

16. Yeargin-Allsopp M, Murphy CC, Cordero JF, *et al.* Reported biomedical causes and associated medical conditions for mental retardation among 10-years-old children, metropolitan Atlanta, 1985 to 1987. Develop Med Child Neurol 1997; 39: 142-149.
17. Larson S, Lakin Ch, Anderson L, *et al.* Prevalence of Mental Retardation and/or Developmental Disabilities: Analysis of the 1994/1995 NHIS-D. MR/DD Data Brief 2000; 2: 1-12.
18. Hagberg B, Kyllerman M. Epidemiology of mental retardation, a Swedish survey. Brain Dev 1983; 5: 441-49.
19. Matilainen R, Airaksinen E, Mononen T *et al.* A population-based study on the causes of mild and severe mental retardation. Acta Paediatr 1995; 84: 261-6.
20. Stromme P, Valvatne K. Mental retardation in Norway: prevalence and sub-classification in a cohort of 30,037 children born between 1980 and 1985. Acta Paediatr 1998; 87: 291-6.
21. Department of Health. Valuing people. A New Strategy for Learning Disability for the 21st Century. London: The Stationary Office 2001.
22. Schaefer GB, Mendelson NJ. Genetics evaluation for the etiologic diagnosis of autism spectrum disorders. Genet Med 2008; 10 (1): 4-12.
23. Rice C and other 45 collaborators. Prevalence of autism spectrum disorders, Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, United States, 2006. Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network Surveillance Year 2006. Principal Investigators; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). MMWR Surveill Summ 2009; 58 (10): 1-20.
24. Baird G, Simonoff E, Pickles A *et al.* Prevalence of disorders of the autism spectrum in a population cohort of children in South Thames: the Special Needs and Autism Project (SNAP). Lancet 2006; 368: 210-5.
25. Charman T, Pickles A, Simonoff E, *et al.* IQ in children with autism spectrum disorders: data from the Special Needs and Autism Project (SNAP). Psychol Med 2011 Mar; 41 (3): 619-27.
26. Khoury MJ, Beaty TH, Cohen BH. Fundamentals of Genetic Epidemiology. New York, NY: Oxford University Press 1993.
27. Khoury MJ. From Genes to Public Health: The Applications of Genetic Technology in Disease Prevention. Am J Public Health 1996; 86: 1717-22.
28. Khoury J, Burke W, Thomson E (eds). Genetics and Public Health in the 21st Century. Using Genetic Information to Improve Health and Prevent Disease. New York: Oxford University Press 2000.
29. Conti R, Veenstra DL, Armstrong K, Lesko LJ, Grosse SD. Personalized Medicine and Genomics: Challenges and Opportunities in Assessing Effectiveness, Cost-Effectiveness, and Future Research Priorities. Med Decis Making 2010; 30: 328-340.
30. Plaza LM, Albert A. Directorio de Laboratorios de Diagnóstico Genético Españoles Moleculares. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Salud Carlos III-Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid: AETS-OCDE, diciembre de 2004.
31. Plaza LM, Albert A. Directrices de la OCDE para la gestión de la calidad de los estudios genéticos moleculares. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS). Instituto de Salud Carlos III-Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid: AETS-OCDE, diciembre de 2007.
32. Márquez Calderón S, Castilla Alcalá JA, Briones Pérez de la Blanca E, Carriazo Pérez de Guzmán A. Guía para la toma de decisiones sobre incorporación de nuevas pruebas genéticas en el Sistema Nacional de Salud (Guía Gen). Sevilla: 2006. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo.
33. Evaluation of Genetic Testing. ACCE: A CDC-Sponsored Project Carried Out by the Foundation of Blood Research, http://www.cdc.gov/Genomics/gtesting/ACCE.htm (acceso: 23 de julio de 2011).
34. Haddow JE, Palomaki GE. ACCE: a model process for evaluating data on emerging genetic tests. En: Khoury MJ, Little J, Burke W (eds). Human Genome Epidemiology: A Scientific Foundation for Using Genetic Information to Improve Health and Prevent Disease. New York: Oxford University Press 2004; 217-33.

35. Grosse SD, Khoury MJ. What is the clinical utility of genetic testing? Genet Med 2006; 8: 448-50.
36. Ramos Goñi JM, Serrano Aguilar PG, Cocho de Juan JA, Espada Sáenz-Torre M, Posada de la Paz M. Coste-efectividad del cribado neonatal de los errores congénitos del metabolismo mediante espectrometría por tándem de masas. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud, 2006. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: SESCS N.º 2006/21.
37. Sowden A, Aletras V, Place M, Rice N, Eastwood A, Grilli R, Ferguson B, Posnett J, Sheldon T. Volume of clinical activity in hospitals and healthcare outcomes, costs, and patient access. Qual Health Care 1997 Jun; 6 (2): 109-14.
38. Chun FK, Briganti A, Antebi E, Graefen M, Currlin E, Steuber T, Schlomm T, Walz J, Haese A, Friedrich MG, Ahyai SA, Eichelberg C, Salomon G, Gallina A, Erbersdobler A, Perrotte P, Heinzer H, Huland H, Karakiewicz PI. Surgical volume is related to the rate of positive surgical margins at radical prostatectomy in European patients. BJU Int 2006 Dec; 98 (6): 1204-9. Epub 2006 Oct 11.
39. Kmietowicz Z. NICE is to root out ineffective treatments in NHS. BMJ 2006; 333: 568.
40. Gallego G, Haas M, Hall J, Viney R. Reducing the use of ineffective health care interventions. Centre for Health Economics Research and Evaluation. University of Technology Sydney. Working Paper 2010/5. January 2010, http://www.chere.uts.edu.au/pdf/wp2010_5.pdf.
41. Report Workshop Legal regulation for genetic testing, ESHG-Conference, Gothenburg, June 14th, 2010.
42. Mannhalter C. The importance of quality assurance in molecular genetic laboratories. Hamostaseologie 2010 May; 30 (2): 73-81.
43. Nelson HD, Huffman LH, Fu R, Harris EL. Genetic risk assessment and BRCA mutation testing for breast and ovarian cancer susceptibility: systematic evidence review for the U. S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2005; 143: 362-79.
44. Secretary's Advisory Committee on Genetics, Health, and Society (SARRAY-CGHS). U. S. System of Oversight of Genetic Testing: A Response to the Charge of the Secretary of Health and Human Services. April 2008, http://www4.od.nih.gov/oba/sarray-CGH/reports/SARRAY-CGHS_oversight_report.pdf.
45. Burke W, Pinsky LE, Press NA. Categorizing genetic tests to identify their ethical, legal, and social implications. Am J Med Genet 2001; 106: 233-40.
46. Kamatani N. Current status of researches in genomic medicine and the guidelines for pharmacogenomics (PGx). Yakugaku Zasshi 2011 Feb; 131 (2): 263-8.
47. Swen JJ, Nijenhuis M, de Boer A, Grandia L, Maitland-van der Zee AH, Mulder H, Rongen GA, van Schaik RH, Schalekamp T, Touw DJ, van der Weide J, Wilffert B, Deneer VH, Guchelaar HJ. Pharmacogenetics: from bench to byte- an update of guidelines. Clin Pharmacol Ther 2011 May; 89 (5): 662-73. Epub 2011 Mar 16.
48. Garver KL, Garver B. The Human Genome Project and eugenic concerns. Am J Hum Genet 1994; 54: 148-158.
49. Schull WJ, Hanis CL. Genetics and public health in the 1990's. Annu Rev Public Health 1990; 11: 105-125.
50. Ducournau P, Gourraud PA, Rial-Sebbag E, Bulle A, Cambon-Thomsen A. Direct-to-consumer genetic testing through Internet: marketing, ethical and social issues. Paris: Med Sci 2011 Jan; 27 (1): 95-102.
51. Holtzman NA. Proceed with Caution: Predicting Genetic Risks in the Recombinant DNA Era. Baltimore, Md: Johns Hopkins University Press 1989.
52. Schulte PA, Halperin WE. Genetic screening and monitoring for workers. En: Harrington JM (ed). Recent Advances in Occupational Health. Edinburgh: Churchill Livingstone 1987; 35-154.
53. Vineis P, Schulte PA. Scientific and ethical aspects of genetic screening of workers for cancer risk: the case of the N-acetyltransferase phenotype. J Clin Epidemiol 1995; 48: 189-197.
54. Andrews LB, Jaeger AS. Confidentiality of genetic information in the workplace. Am J Law Med 1991; 17: 75-108.

55. Billings PR, Beckwith J. Genetic testing in the workplace: a view from the USA. Trends Genet 1992; 8: 198-202.
56. Brandt-Rauf SI, Brandt-Rauf E, Gershon R, Brandt-Rauf PW. The differing perspectives of workers and occupational medicine physicians on the ethical, legal and social issues of genetic testing in the workplace. New Solut 2011; 21 (1): 89-102.
57. Hubbard R, Wald E. Exploding the Gene Myth. Boston, Mass: Beacon Press 1993.
58. National Screening Committee. NSC Criteria for Appraising the Viability, Effectiveness and Appropriateness of a Screening Programme, http://www.nsc.nhs.uk/pdfs/Criteria.pdf.
59. Bernhardt BA, Pyeritz RE. When genetic screening is useful, but not used. LDI Issue Brief 2011 Jul-Aug; 16 (8): 1-4.
60. Lewis C, Skirton H, Jones R. Living without a diagnosis: the parental experience. Genet Test Mol Biomarkers 2010 Dec; 14 (6): 807-15. Epub 2010 Oct 12.
61. Lewis C, Skirton H, Jones R. Can we make assumptions about the psychosocial impact of living as a carrier, based on studies assessing the effects of carrier testing? J Genet Couns 2011 Feb; 20 (1): 80-97.
62. Kaphingst KA, McBride CM. Patient responses to genetic information: studies of patients with hereditary cancer syndromes identify issues for use of genetic testing in nephrology practice. Semin Nephrol 2010 Mar; 30 (2): 203-14.

5. ÁREA DE EVALUACIÓN ECONÓMICA: REVISIÓN SISTEMÁTICA DE COSTE-EFECTIVIDAD

5.1. INTRODUCCIÓN

La técnica de *arrays*-CGH permite, a través de la exploración simultánea de múltiples áreas del genoma, el diagnóstico a nivel molecular de aberraciones genéticas, en general, que llevan a discapacidades del aprendizaje (1), o consigue la determinación del riesgo de tumores (2, 3), por ejemplo. Otras técnicas para el diagnóstico genético son la hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH convencional), la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), el cariotipo espectral (SKY-FISH) o el *multiplex*-FISH (M-FISH). Algunas de ellas están extendidas como parte de la asistencia sanitaria; otras están más limitadas al campo de la investigación (2-4). En esta revisión sistemática de los aspectos económicos nos centraremos en los *arrays*-CGH (véase el capítulo 1).

Como ya se comentó anteriormente, estas técnicas han ido desplazando paulatinamente en algunos campos al análisis del cariotipo convencional y al estudio de las alteraciones del cromosoma. Más allá del diagnóstico, se espera que este conjunto de tecnologías diagnósticas permita, en un futuro cercano, el avance hacia el diseño de tratamientos personalizados para cada paciente atendiendo a sus características genéticas. La secuenciación del genoma humano despertó desde el principio un interesante debate sobre hasta dónde se podía llegar con su conocimiento desde el punto de vista ético. Bien pronto se decidió que el análisis genético debía hacerse en condiciones de efectividad y seguridad (5). Sin embargo, no está resuelta la cuestión del acceso a estas técnicas, que no están al alcance de cualquier usuario o paciente por su alto coste y por la resistencia de los laboratorios y autoridades sanitarias a incorporarlas a su cartera de servicios. Por otro lado, estas técnicas solo deberían utilizarse cuando exista una necesidad real para ello respetando, además, el derecho del paciente a querer o no querer saber, y a que su afección sea o no conocida por terceras personas (5).

En el campo de la investigación genética, el número de avances y publicaciones ha ido en aumento en los últimos años; de ahí la conveniencia de realizar revisiones sistemáticas de la literatura que orienten la toma de decisiones de investigadores, expertos genetistas, prestadores de servicios sanitarios o autoridades sanitarias en general (6, 7). Hasta el momento actual son varias las revisiones de la literatura que documentan la validez diagnóstica de los *microarrays* de CGH, tal como ocurre en el ámbito de las discapacidades del aprendizaje (6-9). Por otro lado, también es conveniente contar con estudios de evaluación económica en los que se comparen los costes y los resultados de las distintas alternativas diagnósticas en el campo de la genética, con el fin de conocer no solo cuál

de ellas es la más efectiva o precisa en el diagnóstico de distintas enfermedades y afecciones, sino también cuál es más coste-efectiva.

El objetivo de este capítulo es doble. En primer lugar se revisará y presentará, tanto a la comunidad científica como a los que toman las decisiones, las pruebas sobre el coste-efectividad de los *arrays*-CGH como tecnología alternativa para el diagnóstico genético. En segundo lugar, se discutirán estos hallazgos y se expondrán y analizarán algunas particularidades de la evaluación económica en lo que se refiere a su aplicación a las técnicas genéticas diagnósticas; igualmente se ofrecerán una serie de apuntes metodológicos destinados a los investigadores interesados en la evaluación económica de dichas tecnologías.

5.2. REVISIÓN SISTEMÁTICA DE EVALUACIONES ECONÓMICAS

5.2.1. Material y método

Esta revisión sistemática de la literatura sobre el coste-efectividad de los *arrays*-CGH se fundamenta en las recomendaciones de los manuales metodológicos de la Colaboración Cochrane y del Centre for Reviews and Dissemination (CRD) de la Universidad de York (10-12). Se partió de una búsqueda inicial realizada en septiembre de 2010 en las siguientes bases de datos: MEDLINE y MEDLINE in process, Cochrane Library y CRD (DARE, HTA, NHS EED), a través de OVIDSP, y EMBASE. Algunos de los términos utilizados en la búsqueda fueron *array comparative genomic hybridization, Comparative Genomic Hybridization*, CGH, *array*-CGH, *array*-CGH, CGH-*arrays, Chromosomal microarray analysis, Array GH, Array Genomic Hybridization*, AGH, *Molecular karyotype, Oligonucleotide Array Sequence Analysis, Molecular Diagnostic Techniques*. La estrategia de búsqueda Aplicada en MEDLINE se presenta como ejemplo en el Apéndice. No se aplicaron límites de fechas ni de idiomas. Sin embargo, sí se hizo servir el filtro para evaluaciones económicas utilizado por el CRD (http://www.york.ac.uk/inst/crd/).

Adicionalmente se llevó a cabo una revisión manual de los artículos publicados en las revistas del campo de la genética con mayor factor de impacto según la clasificación del ISI of Knowledge (http://www.accesowok.fecyt.es). Las publicaciones seleccionadas fueron las siguientes: *Acta Oncológica*, *Gene Analysis Techniques, Gene Expression, Genetics, Oncogene, Journal of Medical Genetics*, *Medicina Clínica*. Se revisaron también los listados de referencias bibliográficas de las publicaciones incluidas y de otros artículos considerados relevantes, como fue el caso de las revisiones sistemáticas sobre la materia.

Los criterios de selección de los estudios respondieron al objetivo planteado. Se incluyeron en esta revisión evaluaciones económicas completas, es decir, estudios en los que se compararon costes y beneficios de, al menos, dos alternativas mediante alguna de las siguientes técnicas: análisis coste-efectividad, análisis coste-utilidad y análisis coste-beneficio. En el protocolo se previó la inclusión de otro tipo de estudios, como el análisis coste-consecuencia y los estudios de costes, en el caso de que hubiera pocas

evaluaciones económicas completas. La tecnología evaluada en los estudios fue la de *microarrays* de CGH, en comparación con cualquier otra técnica diagnóstica o con la alternativa "no hacer nada". Se incluyó a todo tipo de población: cualquier tipo de paciente o persona que tuviera o pudiera tener cualquier enfermedad o afección de las que se pueden diagnosticar mediante la tecnología evaluada: discapacidades del aprendizaje/lenguaje, cáncer, etc. Como medidas de resultados se incluyeron los costes, los beneficios (diagnósticos) y las combinaciones de ambos, si las hubiera. Los estudios fueron seleccionados por dos investigadores con intervención de un tercer revisor en caso de duda o desacuerdo sobre el cumplimiento de los criterios de inclusión de los estudios.

También se seleccionaron las revisiones sistemáticas de evaluaciones económicas de calidad identificadas, con el fin de establecer comparaciones y descubrir nuevos artículos.

Se extrajo la información relevante con la ayuda de una hoja de extracción de datos especialmente diseñada para esta revisión, y teniendo en cuenta las recomendaciones de Sagoo *et al.* (6, 7). Estos datos fueron: los relacionados con la identificación del estudio (autores, año de publicación, país, diseño); grupo de población en estudio (enfermedad, ámbito, tamaño muestral, edad, sexo, otras características); medidas de resultados analizadas; costes incluidos; resultados y conclusiones de los autores. Las expresiones monetarias fueron convertidas de las divisas originales de los artículos a euros de España de 2009. Para ello se tuvo en cuenta la paridad del poder adquisitivo y el deflactor del producto interior bruto. Estos indicadores macroeconómicos se tomaron de la World Economic Outlook Database (edición de abril de 2009) del Fondo Monetario Internacional (http://www.imf.org/external/pubs/ft/weo/2009/01/weodata/index.aspx).

La calidad metodológica de los estudios se valoró mediante el instrumento recientemente diseñado por López Bastida *et al.* (13). La síntesis fue narrativa y los resultados se presentan en tablas.

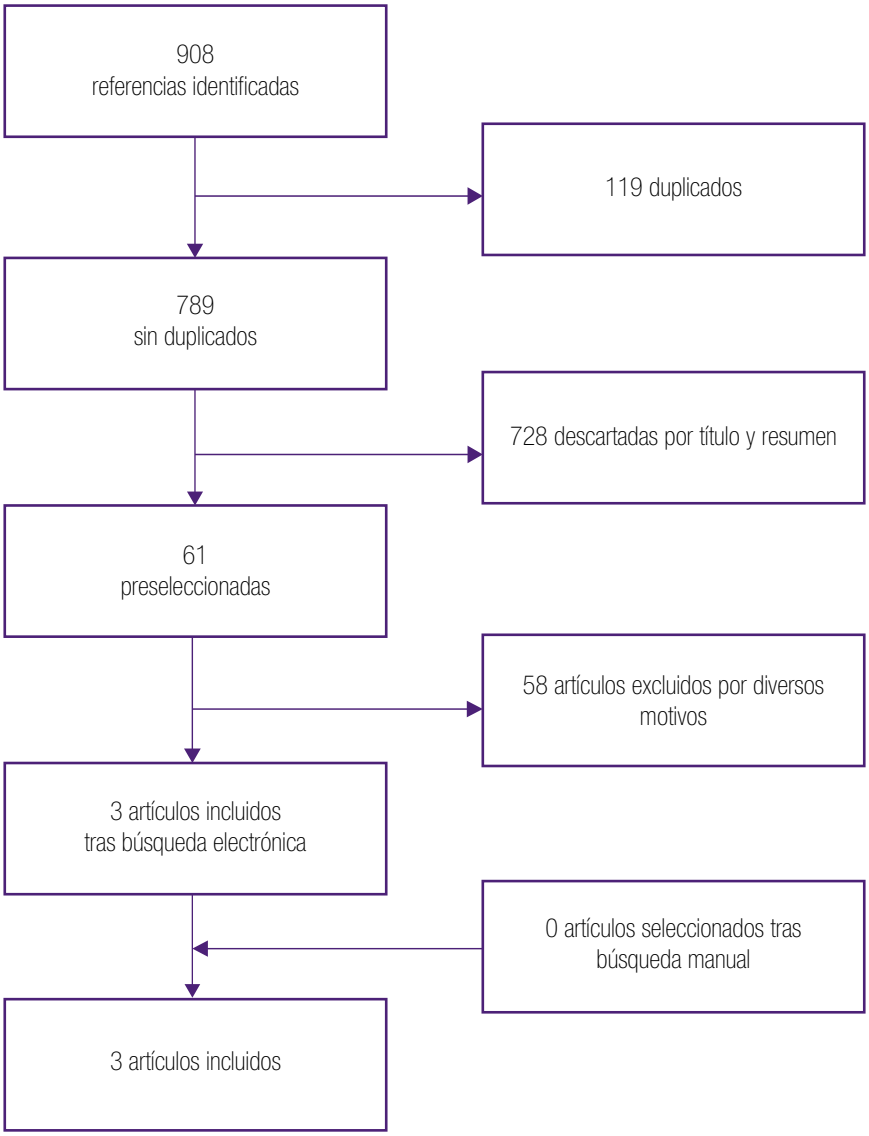
5.2.2. Resultados

La estrategia de búsqueda permitió identificar 908 referencias bibliográficas, que quedaron reducidas a 789 una vez se eliminaron los duplicados. A partir de la lectura de los títulos y resúmenes se excluyeron 728 referencias. Se obtuvieron los textos completos de los artículos correspondientes a las restantes 61 referencias y se revisaron en su totalidad; 58 de estos fueron excluidos por no cumplir los criterios de selección. La revisión manual no identificó nuevos artículos que cumplieran los criterios establecidos, por lo que finalmente se incluyeron en la revisión únicamente 2 artículos de evaluaciones económicas (14-16) y un análisis de costes (17). La Figura 5.1. muestra el proceso de selección de los estudios.

La Tabla 5.1. recoge las características de las evaluaciones económicas completas incluidas en esta revisión y la Tabla 5.2. sus principales resultados.

Wordsworth y colaboradores publicaron en 2007 un análisis coste-efectividad en el que comparaban los *array*-CGH con el análisis del cariotipo convencional para

Figura 1. Proceso de selección de estudios.



el diagnóstico de la discapacidad del aprendizaje idiopática en una cohorte de 100 niños (14, 15). El horizonte temporal del estudio fue de corto plazo y la perspectiva del análisis fue la del National Health Service (NHS), en el Reino Unido. Solo se incluyeron, por tanto, costes directos sanitarios (costes por uso de escáner, consumibles, mantenimiento del equipamiento, personal, procesamiento de las muestras, electricidad, etc.) sobre los que, además, se realizó un análisis de sensibilidad. Varios

Tabla 5.1. Características de las evaluaciones económicas completas incluidas en la revisión

Estudio	Wordsworth *et al.* 2007	Regier *et al.* 2010
País	Reino Unido	Canadá
Financiación	Oxford Genetics Knowledge Park (Departamento de Salud y Departamento de Comercio e Industria)	Genome Canada, Genome British Columbia, Canadian Foundation for Innovation
Tipo de estudio	Modelo matemático	Modelo tipo árbol de decisión
Tipo de análisis	Análisis coste efectividad	Análisis coste efectividad
Tecnología evaluada	aCGH: hibridación genómica comparada basada en *arrays* (Agilent Technologies Inc. 4 x 44 K)	AGH: hibridación genómica basada en *arrays* (no se evalúa una plataforma específica)
Comparador	Análisis citogenético estándar: análisis cromosómico del cariotipo	Prueba citogenética convencional
Población	Cohorte hipotética de 100 niños con discapacidad del aprendizaje idiopática	Cohorte hipotética de niños con discapacidad intelectual
Perspectiva del análisis	National Health Service	Brithish Columbia Ministry of Health Services
Horizonte temporal	No explícito. Corto plazo aparentemente	1 año
Moneda y año	Libras esterlinas de 2006	Dólares canadienses de 2007
Descuento	3,5% aplicados a los costes de equipamiento	No se aplicó descuento
Medidas de efectividad	Número de diagnósticos detectados adicionales	Número de diagnósticos adicionales
Costes considerados	Costes directos sanitarios: costes por uso de escáner, consumibles, mantenimiento del equipamiento, personal, procesamiento de las muestras, electricidad, etc.	Costes directos sanitarios: pruebas de laboratorio, visitas a Atención Primaria, pediatras y otros especialistas, valoración del desarrollo individual

escenarios fueron modelados según los resultados de la prueba genética y pruebas subsiguientes: inexistencia de desequilibrio genético; existencia de desequilibrio genético clínicamente relevante; desequilibrio de relevancia desconocida y aplicación de subsiguientes análisis (cariotipo, FISH, MLPA [*multiplex ligation-dependent probe amplification*] en niños o padres). Las fuentes de información sobre el uso de recursos fueron 4 laboratorios del Reino Unido a los que se les solicitó la cumplimentación de un cuestionario con el fin de recoger datos de consumo. Los datos sobre el número de diagnósticos asociados a cada alternativa se obtuvieron a partir de la información

Tabla 5.2. Resultados de las evaluaciones económicas completas incluidas en la revisión

Estudio	Wordsworth *et al.* 2007			Regier *et al.* 2010		
		Array-CGH	Cariotipo		*Microarrays*	Cariotipo
Resultados (diagnósticos) de las estrategias diagnósticas	Diagnósticos negativos	82%	92%	Probabilidad de establecer un diagnóstico	0,275	0,192
	Diagnósticos positivos	18%	8%	Diagnósticos positivos	27,5%	19,2%
	Diagnósticos adicionales	10 por cada 100 pacientes		Diagnósticos adicionales	8,2 por cada 100 pacientes	
Coste de las estrategias diagnósticas	Solo prueba	442 £ (565 €)	117 £ (150 €)	Solo prueba	829 $ (550 €)	572 $ (380 €)
	Coste por 100 pacientes, incluidas pruebas sucesivas	56.130 £ (71.846 €)[a]	17.032 £ (21.801 €)[b] 39.652 £ (50.755 €)[c]	Coste por paciente, incluidas pruebas sucesivas	2.980 $ (1.982 €)[d]	2.763 $ (1.838 €)[e]
	Coste medio por diagnóstico	3.118 £ (3.990 €)[a]	2.129 £ (2.725 €)[b] 4.957 £ (6.345 €)[c]	Coste medio por diagnóstico	No estimado	
Ratio coste-efectividad incremental	RCEI*	3.910 £ (5.005 €)[b]; 1.648 £ (2.109 €)[c], por diagnóstico adicional		RCEI**	2.646 $ (1.760 €) por diagnóstico adicional	

C: cariotipo.
M: *microarrays*.
RCEI: ratio coste-efectividad incremental = (coste M-coste C)/(diagnósticos M-diagnósticos C).
£: libras esterlinas de 2006.
$: dólares canadienses de 2007.
€: euros de 2009.
*Cálculos propios a partir de la información facilitada en el artículo.
**Cálculo realizado por Regier *et al.*
[a]*Microarrays* + FISH y FISH en padres o MLPA multitelómero.
[b]Cariotipo + MLPA multitelómero.
[c]Cariotipo + FISH multitelómero.
[d]Si no sospecha de trisonomía: *microarrays*; si sospecha de trisonomía: cariotipo + microarrays si el cariotipo es negativo. Si el *microarrays* es positivo, FISH en padres y niños, y cariotipo en niños para confirmar el diagnóstico.
[e]Cariotipo + FISH si el cariotipo es negativo.

publicada en los registros de los laboratorios, de la experiencia de los autores del estudio y de diversos estudios publicados.

Los resultados de este estudio ponen de manifiesto, en primer lugar, que el 42% del coste de la tecnología de *arrays*-CGH se corresponde con el coste de los *slides*, dejando claro que es este el componente del coste que más contribuye a la variabilidad de los resultados. Por el contrario, en el análisis del cariotipo convencional, el 73% del coste proviene del coste de personal (14, 15). La diferencia de costes entre *arrays*-CGH y cariotipo es de 325 libras (libras esterlinas de 2006), y es de mayor coste la prueba de los *arrays*-CGH (442 libras frente a 117 libras). Si tenemos en cuenta en el análisis de costes la necesidad de realizar pruebas diagnósticas posteriores, la estrategia de *arrays*-CGH sigue siendo la más costosa: 56.130 libras (coste total para 100 pacientes) frente a 17.032 libras (cariotipo + MLPA multitelómero) o 39.652 libras (cariotipo + FISH multitelómero).

Sin embargo, con el análisis de cariotipo convencional se obtiene un 8% de diagnósticos, mientras que con la prueba de los *arrays*-CGH este valor aumenta hasta, al menos, el 18% (la estimación más conservadora) (14, 15). Esta diferencia se explica por la mayor resolución y sensibilidad de los *microarrays* de CGH. El coste medio del análisis del cariotipo convencional varía desde 2.129 libras (cariotipo + MLPA multitelómero) a 4.957 libras (cariotipo + FISH multitelómero) por diagnóstico, mientras que el coste de la estrategia que incluye *arrays*-CGH como primera opción diagnóstica tiene un coste medio de 3.118 libras por diagnóstico.

Si como los autores de esta evaluación sugieren, asumiéramos un mayor rendimiento diagnóstico de los *arrays*-CGH que el del cariotipo (hasta un 15%), entonces el resultado sería aún más favorable para los *arrays*-CGH (14, 15). En la Tabla 5.2. se incluye la estimación de la ratio coste-efectividad incremental para este estudio. Consecuentemente, Wordsworth *et al.* concluyen que, cuando sea posible (por disponer de la tecnología y la experiencia de uso), podría ser apropiado sustituir el análisis del cariotipo convencional por los *arrays*-CGH como primera línea diagnóstica en los pacientes con discapacidad del aprendizaje idiopática.

Hemos incluido en esta revisión otra evaluación económica completa publicada recientemente por Regier *et al.* (16). En este estudio el objetivo también era el diagnóstico de las causas genéticas de la discapacidad intelectual en niños. Para ello los autores evaluaron mediante un árbol de decisión el coste y la efectividad, a lo largo de un año, de 2 alternativas de diagnóstico genético: la hibridación genómica por *arrays* y la prueba citogenética convencional. La estrategia evaluada consistía en *arrays*-CGH como primera línea si no se tenía sospecha de trisomía. En los niños con sospecha de trisomía, el análisis del cariotipo fue la primera prueba seguida de los *arrays*-CGH si no se establecía un diagnóstico. Si se detectaba un desequilibrio genético mediante los *arrays*-CGH, se realizaba prueba de FISH en los padres y en los niños, y del cariotipo en los niños para confirmar el diagnóstico. La estrategia seleccionada como comparador consistía en el cariotipo inicialmente, y la FISH si el cariotipo no aportaba un diagnóstico. En este estudio la perspectiva del análisis adoptada fue la del Sistema Público Sanitario (Canadá)

y, por tanto, solo se incluyeron costes directos sanitarios (pruebas de laboratorio, visitas a Atención Primaria, pediatras y otros especialistas, valoración del desarrollo individual). Las probabilidades de transición se obtuvieron de la literatura y de la revisión de historias clínicas de un grupo de pacientes de 5 a 10 años de edad y residentes en Vancouver, Canadá. Los datos sobre la utilización de recursos se obtuvieron de la revisión de las historias clínicas. Los autores realizaron tanto un análisis de sensibilidad determinístico como un análisis probabilístico.

Los autores de este estudio estimaron la probabilidad de establecer un diagnóstico de certeza mediante las pruebas convencionales en 0,192 y la probabilidad de establecer un diagnóstico mediante *arrays*-CGH en 0,275 (16). El coste medio por paciente de las pruebas fue valorado en 572 dólares (dólares canadienses de 2007) para la prueba convencional (2.763 dólares cuando se incluyen todos los costes) y 829 dólares para los *arrays*-CGH (2.980 dólares cuando se incluyen todos los costes). Teniendo en cuenta todos los costes, los *arrays*-CGH son algo más caros, aunque también más efectivos. Consecuentemente, la ratio coste-efectividad incremental se estimó en 2.646 dólares por diagnóstico adicional (1.760 dólares por diagnóstico adicional, euros de 2009). Según los cálculos de los autores, a un 95% de probabilidades de que la prueba de *arrays*-CGH sea considerada una alternativa coste-efectiva si se estuviera dispuesto a pagar por ella 4.550 dólares. Por último, los autores, recuperando un estudio previo en el que exploraron las preferencias de los padres de niños con discapacidad intelectual (18), estimaron la disponibilidad a pagar por un diagnóstico adicional 12.792 dólares (8.510 euros, euros de 2009). Para este valor de disponibilidad a pagar, la probabilidad de que la prueba de *arrays*-CGH sea coste-efectiva sería superior al 99%. La información aportada por los análisis de sensibilidad no cambia estas estimaciones, por lo que parece confirmarse de manera fehaciente, que es más coste-efectivo realizar la prueba de *arrays*-CGH como primera línea diagnóstica en pacientes con discapacidad intelectual frente a la alternativa de utilizar los *arrays*-CGH tras realizar un análisis del cariotipo o la estrategia consistente en realizar primero análisis del cariotipo y a continuación la FISH.

La calidad metodológica de ambas evaluaciones económicas es aceptable. Los autores de los dos artículos discuten las limitaciones de sus estudios, coincidiendo con limitaciones comunes a otras evaluaciones económicas de tecnologías genéticas (14-16, 19), tales como el uso de una medida de resultado intermedia en lugar de los años de vida ajustados por calidad (AVAC), del ingles *quality adjusted life year* (QALY), o el corto plazo del análisis, por ejemplo. Además, Regier *et al.* disculpan el uso que hacen del término genérico hibridación genómica basada en *arrays* (*array genomic hybridization*) para englobar las diversas plataformas existentes que utilizan el análisis submicroscópico de los *arrays*-CGH (16). El repaso de la bibliografía utilizada por estos autores en su artículo confirmó el uso de literatura sobre los *arrays*-CGH, por lo que el estudio cumple los criterios de inclusión en la revisión.

Un tercer estudio con información económica sobre *arrays*-CGH fue el publicado por Newman *et al.* en 2007 (17). Los autores lo definen como un estudio de análisis coste-consecuencia, aunque quizá debiera clasificarse mejor como análisis de cos-

tes, puesto que se comparan los costes de distintas estrategias de cribado, pero no se llega a aportar las consecuencias o resultados diagnósticos de una de ellas. Este estudio es de menor calidad científico-técnica que los dos anteriores, fundamentalmente por las limitaciones en el diseño, por su carácter retrospectivo y por su pequeño tamaño muestral. En concreto, este estudio analiza retrospectivamente los costes de 46 pacientes (8,55 años de edad media, 65% varones) que fueron seleccionados para ser sometidos a un análisis de *arrays*-CGH (1 Mb BAC [*bacterial artificial chromosome*]) en Manchester. Los pacientes tenían discapacidad del aprendizaje y del desarrollo sin diagnóstico y con un resultado normal del cariotipo. A diez de estos sujetos no se les realizó la prueba de *arrays*-CGH por falta de ADN disponible para el análisis. La perspectiva del análisis fue la del NHS británico y los costes se expresaron en libras de 2005. Los costes, todos los sanitarios directos (equipamiento y mantenimiento del laboratorio de genética, personal, financiación, otros costes informados por el departamento de genética clínica y otras pruebas diagnósticas como las radiológicas, por ejemplo) fueron descontados al 3,5%. Los autores estimaron el coste medio de los *arrays*-CGH en 1.562 libras por estudio, mientras que el coste medio por estudio en los pacientes en los que no se llegó a realizar la prueba de *arrays*-CGH fue de 2.070 libras. Además, los autores constataron que todos los individuos diagnosticados positivamente tenían una puntuación de Vries igual o superior a 5, lo cual indicaría que si solo se realizara la prueba diagnóstica en pacientes cuidadosamente seleccionados el coste-efectividad sería aún más favorable a la implantación de la técnica de los *microarrays* de CGH.

5.2.3. Otras revisiones de evaluaciones económicas identificadas

En el curso de la revisión se identificaron varias revisiones previas de evaluaciones económicas de pruebas genéticas, aunque ninguna centrada en los *arrays*-CGH (20-24). Carlson *et al.* publicaron en 2005 una revisión sistemática de evaluaciones económicas de tecnologías genéticas definidas como "análisis de ADN humano, ARN, cromosomas, proteínas y ciertos metabolitos para detectar enfermedades hereditarias relacionadas con el genotipo, las mutaciones, los fenotipos o los cariotipos, con fines clínicos" (21). A pesar de ser una revisión amplia, los autores no identificaron ninguna evaluación económica en la que se utilizaran los *microarrays* de CGH, pero sí otras técnicas como el FISH, por ejemplo. Estos autores concluyeron que por aquel entonces había pocas evaluaciones económicas disponibles para los servicios genéticos y que la mayoría de las evaluaciones se centraban en determinadas enfermedades, el cáncer principalmente (21). En cualquier caso, parece que la mayoría de las evaluaciones económicas disponibles se centraban en comparar cribado frente a no cribado, por ejemplo, en lugar de comparar técnicas diagnósticas entre sí. La revisión más reciente, realizada por Vegter *et al.* (24), limitaba su búsqueda a las pruebas genéticas utilizadas en las estrategias de cribado que luego se siguieran de la aplicación de un tratamiento. Estos autores concluían que el cribado genético es más coste-efectivo que el cribado no genético. Al mismo tiempo resaltaban que, a menudo, la prueba genética utilizada en el cribado era la de la PCR, técnica rápida, ampliamente disponible y de costes relativamente bajos.

5.3. CONSIDERACIONES METODOLÓGICAS PARA LA EVALUACIÓN ECONÓMICA DE LAS TECNOLOGÍAS BASADAS EN *MICROARRAYS* DE CGH

El objetivo fundamental de la evaluación económica en sanidad es guiar la toma de decisiones para la implantación o no de las tecnologías sanitarias. Para ello, es preciso tener en cuenta todos los posibles costes en que se pueda incurrir y todos los beneficios o pérdidas de salud que se puedan derivar de haber aplicado o dejado de aplicar una determinada tecnología (25). Los *arrays*-CGH, al ser una tecnología susceptible de ser utilizada como técnica de cribado, de diagnóstico precoz o como una herramienta para predecir los riesgos de acabar padeciendo una determinada enfermedad o síntoma de la misma, pueden estar sujetos a ciertas consideraciones especiales para determinar su eficiencia. A continuación, se presentan y comentan algunas de estas consideraciones que pueden determinar el diseño adecuado de una evaluación económica. Este apartado está inspirado en las recomendaciones metodológicas recogidas en los manuales clásicos de evaluación económica en el sector sanitario, como el de Drummond *et al.* (25) y en las recomendaciones realizadas recientemente por un grupo de expertos español (13). Para una mayor profundización en la evaluación económica y en la evaluación de los resultados de las pruebas genéticas se recomienda la lectura de los artículos de Payne *et al.* (26) y de Grosse *et al.* (19).

5.3.1. La elección de la medida de resultado

La evaluación económica se puede abordar a través de distintos tipos de análisis. En el análisis coste-efectividad se evalúan los efectos de la tecnología expresados en unidades físicas, como años de vida ganados, diagnósticos nuevos o mejora en algún parámetro bioquímico, por ejemplo. En España la gran mayoría de las evaluaciones económicas se realizan mediante análisis coste-efectividad. Un tipo particular de análisis coste-efectividad es el análisis coste-utilidad, es decir, aquel en el que la medida de efectividad se expresa en AVAC. La utilización de AVAC como medida de resultado tiene la clara ventaja de que permite comparar tecnologías muy distintas entre sí. Sin embargo, es difícil encontrar en la evaluación de pruebas genéticas una medida de resultado satisfactoria, por lo que habitualmente se utilizan proxis o medidas de resultado intermedias, como diagnósticos obtenidos (19, 26). La revisión realizada sobre los *arrays*-CGH es un claro ejemplo de esto. Como argumentan Wordsworth *et al.*, evaluar la calidad de vida relacionada con la salud en los niños es particularmente complicado, más aún si se trata de niños con discapacidad intelectual, como ocurre en su estudio (14, 15). Por otro lado, transformar los nuevos diagnósticos en resultados de salud no es siempre factible y requeriría una serie de supuestos para la extrapolación que deben estar bien fundamentados. Dada la importancia de la elección de la medida de resultado, especialmente en el estudio del coste-efectividad de las tecnologías sanitarias, varios autores reclaman la creación de una medida de resultado de los servicios genéticos que sea comparable, amplia y aceptada por la comunidad científica y que no sea intermedia (19, 26).

Cuando la tecnología evaluada es un tratamiento concreto para curar o disminuir los síntomas de una enfermedad, en la evaluación económica se tienen en cuenta, por un lado,

los costes del tratamiento y de sus posibles complicaciones y, por otro lado, los resultados de salud sobre el paciente al que se le administra el tratamiento (25). Dado que los *arrays*-CGH son una tecnología que puede generar beneficios tanto para la persona a la que se aplica como para otros miembros de su familia, este es un punto clave que se debería tener en cuenta a la hora de diseñar una evaluación económica. Existe la dificultad de utilizar una medida de resultado integral (multivariante) para determinar una efectividad que permita englobar los beneficios de salud tanto del paciente o de la persona a la que se aplica la tecnología, como de otras personas que se pudiesen ver beneficiadas, como pueden ser los padres o los hermanos del sujeto estudiado en el caso de nonatos o neonatos. Dado que los métodos actuales para el análisis coste-efectividad no contemplan esta posibilidad, algunos trabajos como el de Grosse *et al.* (19) sugieren el análisis coste-beneficio como alternativa.

En el análisis coste-beneficio el efecto de la tecnología o el beneficio se expresan en unidades monetarias. Estos beneficios pueden ser tanto de la persona a la que se aplica la tecnología como de cualquier otra persona que se vea afectada positivamente por el diagnóstico, por ejemplo, un miembro de su familia. Este método permitiría incluir todos los beneficios esperados de la aplicación de la tecnología. Sin embargo, surgen otros problemas derivados del propio método, ya que la conversión de beneficios sanitarios en unidades sanitarias no es una tarea sencilla. A este respecto Grosse *et al.* sugieren el uso de la metodología de experimentos de elección discreta (19). Con esta metodología, se preguntaría indirectamente al usuario de los servicios sanitarios por su disposición a pagar para obtener ciertos beneficios de salud, siendo esta disposición a pagar, expresada en unidades monetarias, el beneficio de la tecnología que luego es comparado con el coste de aquella. Aunque recientemente estos métodos están recibiendo más atención que en el pasado, son escasos aún los estudios sobre pruebas genéticas en los que se ha explorado la disposición a pagar y las preferencias de las personas (19). En la revisión que nos ocupa identificamos un caso, ya comentado, en el que se preguntó a padres de niños con discapacidad del aprendizaje por su disposición a pagar por los *arrays*-CGH; los autores del estudio estimaron la disposición a pagar por 8,2 diagnósticos adicionales por cada 100 niños en 1.053 dólares (18).

Lamentablemente, los estudios de coste-beneficio en España no son habituales, por lo que la comparación con las evaluaciones económicas de otras tecnologías se vería muy limitada, dificultando así el objetivo principal de una evaluación económica, que es guiar la toma de decisiones. Para hacer frente a esta situación, se propone utilizar la simulación de eventos discretos (27). Mediante la metodología de simulación de eventos discretos es posible introducir en un modelo de simulación diferentes entidades que podrían ser el sujeto que se somete a la aplicación de la tecnología, otros miembros de su familia, etc., y hacer que todos ellos interactúen en el modelo, de manera que se pueda contabilizar al mismo tiempo todos los costes y beneficios sanitarios, que serían medidos en AVAC. Así, al final de la ejecución del modelo es posible calcular, según convenga, la ratio de coste-efectividad incremental o el beneficio neto sanitario: primero, sumando todos los costes de todas las entidades que participan en el modelo; segundo, sumando todos los AVAC obtenidos por todas las entidades del modelo y, finalmente, aplicando las fórmulas de la ratio coste-efec-

tividad incremental (RCEI = [coste *microarrays*-coste comparador]/[AVAC *microarrays*-AVAC comparador]) o la del beneficio neto sanitario (BNS = [AVAC *microarrays*-AVAC comparador] * λ - [coste *microarrays*-coste comparador]). Con esta aproximación se abordan tanto los problemas de no poder contabilizar todos los beneficios y/o costes derivados de aplicar la tecnología, como los problemas de comparabilidad con otras evaluaciones económicas en España.

5.3.2. Los costes

El coste de los *arrays*-CGH es suficientemente alto como para que haya todavía en nuestros días cierta resistencia a su introducción en los laboratorios y para que desplace a técnicas menos costosas, ya implantadas y más accesibles en el diagnóstico de otras enfermedades o en el cribado de grandes grupos poblacionales (4). Sin embargo, existen ya experiencias en las que la demostración del coste-efectividad de la técnica ha permitido su introducción, sustituyendo las técnicas genéticas convencionales (28).

Independientemente del análisis escogido para la evaluación económica (análisis coste-beneficio, coste-efectividad o coste-utilidad), es muy importante identificar y contabilizar todos los costes relevantes de la tecnología evaluada y de la tecnología elegida como comparador. Los costes pueden clasificarse en costes directos sanitarios y no sanitarios, y en costes indirectos (los que resultan de la pérdida de productividad debido a la enfermedad). *A priori*, el primer grupo es aquel que mayor peso tendrá sobre los costes en las evaluaciones de pruebas genéticas. Los costes directos sanitarios de los *arrays*-CGH incluyen equipamiento, mantenimiento del equipamiento, consumibles y personal durante todas las fases del análisis (extracción de ADN, digestión, marcado, purificación, electroforesis, lavado) y otras pruebas necesarias para confirmar o descartar el diagnóstico (FISH, MLPA, pruebas genéticas en progenitores para descartar una herencia). Las dos evaluaciones económicas incluidas en la revisión en el apartado anterior únicamente incluían costes directos sanitarios, en consonancia con el punto de vista adoptado, el de los servicios sanitarios (14-16).

Previsiblemente, el rendimiento diagnóstico de los *arrays*-CGH mejorará aún más en un futuro cercano, al tiempo que disminuirá el coste de la prueba en términos de consumibles y el tiempo de procesamiento por mejoras del *software*. Además, el potencial de los *arrays*-CGH no se limita al diagnóstico de las discapacidades intelectuales, sino que es de aplicación a otras condiciones con sospecha de desequilibrios o aberraciones genéticas, como pueden ser los cánceres hematológicos o el cáncer colorrectal o, en general, en el campo de la Oncología, la Inmunología, la Neurología o la Anatomía Patológica (véanse los capítulos 1 y 2) (14, 15). Esta potencialidad de la tecnología hará, sin duda, que en el futuro el coste de la misma disminuya considerablemente.

5.3.3. Otras cuestiones metodológicas

El horizonte temporal debe ser lo suficientemente amplio para contemplar todos los costes y los beneficios sanitarios que se espera obtener de la aplicación de la tecnología sanitaria. En caso contrario, se estaría infraestimando o sobreestimando su eficiencia.

El descuento en una evaluación económica intenta recoger las preferencias de los individuos por obtener beneficios de salud o incurrir en costes en la actualidad, frente a que esto se produzca en el futuro. Normalmente, quien tiene que tomar las decisiones prefiere obtener un beneficio inmediatamente frente a obtenerlo en el futuro y, de la misma manera, prefiere realizar un gasto en el futuro frente a realizarlo en el presente. Con el objetivo de convertir esos beneficios o costes futuros en sus correspondientes valores actuales, se aplica una tasa de descuento de un 3% anual tanto a costes como a efectos. El valor del 3% es un valor propuesto en la última guía de evaluaciones económicas para España (13, 29).

Por último, debemos tener presentes unos costes, los intangibles, que no son cuantificables pero que pueden afectar a la toma de decisiones. En el caso de las pruebas diagnósticas, el conocimiento del diagnóstico supone un coste que depende de las características de las personas y de sus preferencias respecto a conocer los resultados de este tipo de pruebas. Hay estudios en los que se pone de manifiesto que proporcionar información sobre pronósticos o diagnósticos para un futuro puede tener efectos tanto positivos como negativos para la calidad de vida de las personas informadas, ya que los resultados pueden generar comportamientos negativos debidos a los efectos psicológicos de sufrir discriminación por el hecho de tomar conciencia de la reducción de la expectativa de vida y de otros factores (30, 31). En el caso del cáncer hereditario, por ejemplo, no está claro el valor del diagnóstico de la mutación, ya que no hay evidencia de que el conocimiento y los tratamientos profilácticos derivados reduzcan el riesgo de muerte (19). Estas consideraciones nos llevan a pensar en la necesidad de evaluaciones económicas a más largo plazo de las técnicas genéticas para el diagnóstico del cáncer hereditario. Por desgracia, la revisión realizada no permitió identificar ninguna evaluación económica en el campo de la Oncología.

5.4. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

1. La revisión sistemática de la literatura económica sobre los *arrays*-CGH realizada para este capítulo, ofrece pruebas sobre el coste-efectividad de esta técnica para el diagnóstico de las discapacidades del lenguaje y del aprendizaje. Esto es posible en la medida en que su mayor resolución y sensibilidad, avaladas por revisiones e incluso metaanálisis, permiten un mayor número de diagnósticos, lo que contribuye a un ahorro de costes debido a la reducción de las pruebas diagnósticas que se suelen realizar cuando no se llega a un diagnóstico mediante la técnica del cariotipo convencional. No hemos encontrado estudios de calidad en los que se evalúe el coste-efectividad (o se ofrezca información económica relevante) de esta técnica para el diagnóstico de otras enfermedades o condiciones ni como parte de las estrategias de cribado, por lo que podría ser aventurado sacar conclusiones sobre su coste-efectividad.

2. Como comentan Wordsworth *et al.* (14, 15), aunque las discapacidades del aprendizaje o intelectuales no son curables, un diagnóstico que permita conocer la enfermedad, el síndrome o la afección que provoca la discapacidad es fundamental para definir el pronóstico, modular las expectativas de las familias y permitir la planificación

apropiada de la gestión (clínica y social) de cada caso, además de hacer posible el consejo genético y cubrir las necesidades educativas presentes y futuras de los individuos.

3. De la revisión realizada se desprende que los *arrays*-CGH son coste-efectivos para el diagnóstico de las discapacidades del aprendizaje o intelectuales, ya que su mayor coste, en comparación con el cariotipo convencional, se ve compensando por su mayor rendimiento diagnóstico de acuerdo a los autores de los estudios (14-16). No obstante, como en cualquier revisión sistemática de evaluaciones económicas, es necesario actuar con prudencia, ya que la constatación del coste-efectividad de una tecnología en un contexto determinado (Reino Unido o Canadá) no asegura que esta sea igual de coste-efectiva en otro contexto (32). Al igual que ocurre con otras tecnologías diagnósticas y terapéuticas, el coste-efectividad está determinado por las diferencias de costes y por los parámetros de efectividad asociados a la capacitación y experiencia de los profesionales que apliquen la tecnología o interpreten los resultados. Sería necesario probar la transferibilidad de las conclusiones de los estudios identificados y evaluar su validez externa, además de conocer cuál es la disposición a pagar por los beneficios de estas nuevas tecnologías antes de concluir si son coste-efectivas en España. Alternativamente, podría realizarse una evaluación económica desde la perspectiva de nuestro Sistema Nacional de Salud.

4. Estas dos evaluaciones económicas (14-16) son modelos en los que se ha evaluado una cohorte hipotética de pacientes y se han tomado datos de costes y rendimiento diagnóstico de varias fuentes. Aparte de estudiar la posibilidad de replicar estos modelos en nuestro contexto, no podemos desaprovechar las ventajas que ofrecen los estudios prospectivos con datos individuales reales. Sería recomendable que, en lo sucesivo, todo estudio experimental en el que se compare el rendimiento diagnóstico de las pruebas genéticas esté acompañado de una recogida de datos de utilización de recursos y de un análisis de costes que permitiera la evaluación económica de las tecnologías sanitarias.

5. La toma de decisiones, además de fundamentarse en criterios de seguridad, efectividad y coste-efectividad, debería tener en cuenta otras informaciones. Sería necesario realizar análisis del impacto presupuestario que supondría sustituir las técnicas tradicionales por las nuevas, teniendo en cuenta el número de pruebas por patología sobre las que se podrían aplicar. De igual modo, se tendrían que tener en cuenta en la toma de decisiones con respecto a la adaptación de nuevas tecnologías genéticas otros criterios, como la ética o la equidad en el acceso a los servicios sanitarios.

5.5. BIBLIOGRAFÍA

1. Burton S *et al.* Evaluation of the use of array comparative genomic hybridisation in the diagnosis of learning disability. Cambridge: Public Health Genetics Unit, 2006. Disponible en: http://www.phgfoundation.org/file/2729 [acceso 2-8-2011].

2. Calasanz MJ. Revisión de técnicas de citogenética convencional y molecular y su implicación en el diagnóstico y pronóstico del cáncer. An Sist Sanit Navar 2001; 24 (Supl. 1): 17-29.
3. Servicios de Apoyo al Sistema Nacional de Salud. CNIO. Investigación de transferencia en cáncer: del laboratorio a la clínica 2005-2006. Madrid: CNIO, 2006. Disponible en: https://www.cnio.es/es/servicios/transferencia-cancer/docs/06/00_completo_2006-baja.pdf [acceso 2-8-2011].
4. Salman M *et al.* Will the new cytogenetics replace the old cytogenetics? Clin Genet 2004; 66: 265-75.
5. Holtzmann NA *et al.* (ed). Promoting Safe and Effective Genetic Testing in the United States. Final Report of the Task Force on Genetic Testing. Baltimore: John Hopkins University Press 1998.
6. Sagoo GS *et al.* Array CGH in patients with learning disability (mental retardation) and congenital anomalies: updated systematic review and meta-analysis of 19 studies and 13,926 subjects. Genet Med 2009; 1 (3): 139-46.
7. Sagoo GS *et al.* Systematic reviews of genetic association studies. Human Genome Epidemiology Network. PLoS Med 2009; 6 (3): e28.
8. Zahir F *et al.* The impact of array genomic hybridization on mental retardation research: A review of current technologies and their clinical utility. Clin Genet 2007; 72: 271-87.
9. Subramonia-Iyer S *et al.* Array-based comparative genomic hybridization for investigating chromosomal abnormalities in patients with learning disability: Systematic review meta-analysis of diagnostic and false-positive yields. Genet Med 2007; 9: 74-9.
10. Centre for Reviews and Dissemination [Internet]. Systematic reviews. CRD's guidance for undertaking reviews in health care. York: CRD, University of York, 2009. Disponible en: http://www.york.ac.uk/inst/crd/index_guidance.htm [acceso 2-8-2011].
11. Centre for Reviews and Dissemination [Internet]. York: The University of York, 1994. Search Filter Resource. The InterTASC Information Specialists' Sub-Group; [aproximadamente 3 pantallas]. Disponible en: http://www.york.ac.uk/inst/crd/intertasc/index.htm [acceso 2-8-2011].
12. Higgins JPT *et al.* (ed). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.0.2 [updated September 2009]. The Cochrane Collaboration 2009. Disponible en: http://www.cochrane-handbook.org [acceso 2-8-2011].
13. López Bastida J *et al.* Propuesta de guía para la evaluación económica aplicada a las tecnologías sanitarias. Madrid: Plan de Calidad para el SNS del MSC. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2008. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: SESCS N.º 2006/22. Disponible en: http://aunets.isciii.es/web/guest/acceso_informes_evaluacion [acceso 2-8-2011].
14. Wordsworth S *et al.* Diagnosing idiopathic learning disability: a cost-effectiveness analysis of microarray technology in the National Health Service of the United Kingdom. Genomic Med 2007; 1: 35-45.
15. Wordsworth S *et al.* Cost Analysis. En: Burton S et al. (ed). Evaluation of the use of array comparative genomic hybridisation in the diagnosis of learning disability. Cambridge: Public Health Genetics Unit, 2006. Disponible en: http://www.phgfoundation.org/file/2729 [acceso 2-8-2011].
16. Regier DA *et al.* Value for money? Array genomic hybridization for diagnostic testing for genetic causes of intellectual disability. Am J Hum Genet 2010; 86: 765-72.
17. Newman WG *et al.* Array comparative genomic hybridization for diagnosis of developmental delay: an exploratory cost-consequences analysis. Clin Genet 2007; 71 (3): 254-9.
18. Regier DA *et al.* Valuing the benefit of diagnostic testing for genetic causes of idiopathic developmental disability: Willingness to pay from families of affected children. Clin Genet 2009; 75: 514-21.
19. Grosse SD *et al.* Economic methods for valuing the outcomes of genetic testing: beyond cost-effectiveness analysis. Genet Med 2008; 10 (9): 648-54.
20. Giacomini M *et al.* Economic considerations for health insurance coverage of emerging genetic tests. Community Genet 2003; 6: 61-73.

21. Carlson JJ *et al.* Economic analyses of human genetics services: a systematic review. Genet Med 2005; 7 (8): 519-23.
22. Rogowski W. Genetic screening by DNA technology: a systematic review of health economic evidence. Int J Technol Assess Health Care 2006; 22: 327-37.
23. Jarrett J *et al.* Genetic health technology and economic evaluation: a critical review. Appl Health Econ Health Policy 2006; 5: 27-35.
24. Vegter S *et al.* Pharmacoeconomic evaluations of pharmacogenetic and genomic screening programmes: a systematic review on content and adherence to guidelines. Pharmacoeconomics 2008; 26 (7): 569-87.
25. Drummond MF *et al.* Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programs. Oxford: Oxford University Press 1997.
26. Payne K *et al.* Outcome measurement in clinical genetics services: a systematic review of validated measures. Value Health 2008; 11: 497-508.
27. Rodríguez Barrios JM *et al.* Los modelos de simulación de eventos discretos en la evaluación económica de tecnologías y productos sanitarios. Gac Sanit 2008; 22 (2): 151-61.
28. Ahn JW, Mann K, Walsh S, Shehab M, Hoang S, Docherty Z, Mohammed S, Mackie Ogilvie C. Validation and implementation of array comparative genomic hybridisation as a first line test in place of postnatal karyotyping for genome imbalance. Mol Cytogenet 2010; 3: 9.
29. López-Bastida J *et al.* Spanish recommendations on economic evaluation of health technologies. Eur J Health Econ 2010; 11 (5): 513-20.
30. Asch DA *et al.* Knowing for the sake of knowing: the value of prognostic information. Med Decis Making 1990; 10: 47-57.
31. Mushlin AI *et al.* The value of diagnostic information to patients with suspected multiple sclerosis. Rochester-Toronto MRI Study Group. Arch Neurol 1994; 51: 67-72.
32. Drummond M *et al.* Transferability of economic evaluations across jurisdictions: ISPOR good research practices task force report. Value Health 2009; 12 (4): 409-18.

Apéndice. Estrategia de búsqueda en MEDLINE (OVID)

1	exp Comparative Genomic Hybridization/mt [Methods]
2	*Microarray Analysis/mt [Methods]
3	microarray-based gene.mp.
4	CGH arrays.mp.
5	Comparative Genomic Hybridization.mp.
6	array CGH.mp.
7	Microarray Analysis.mp.
8	exp Economics/
9	quality of life/
10	value of life/
11	Quality-adjusted life years/
12	models, economic/
13	markov chains/
14	monte carlo method/
15	decision tree/
16	ec.fs.
17	economic$.tw.
18	(cost? or costing? or costly or costed).tw.
19	(price? or pricing?).tw.
20	(pharmacoeconomic? or [pharmaco adj economic?]).tw.
21	budget$.tw.
22	expenditure$.tw.
23	(value adj1 [money or monetary]).tw.
24	(fee or fees).tw.

25	"quality of life."tw.
26	qol$.tw.
27	hrqol$.tw.
28	"quality adjusted life year$."tw.
29	qaly$.tw.
30	cba.tw.
31	cea.tw.
32	cua.tw.
33	utilit$.tw.
34	markov$.tw.
35	monte carlo.tw.
36	(decision adj2 [tree$ or analys$ or model$]).tw.
37	([clinical or critical or patient] adj [path? or pathway?]).tw.
38	(managed adj2 [care or network?]).tw.
39	8-38 OR
40	Letter.pt.
41	Editorial.pt.
42	Historical article.pt.
43	Animals/not humans/
44	40-43 OR
45	39 NOT 44
46	1-7 OR
47	45 AND 46

6. APLICACIÓN AL ESTUDIO DE COSTES EN UN ÁMBITO HOSPITALARIO

6.1. INTRODUCCIÓN. RAZONES PARA REALIZAR UN ESTUDIO DE COSTES

Las técnicas de citogenética convencional han sido, durante más de 40 años, el método de elección para la detección de anomalías cromosómicas numéricas y estructurales de más de 5 Mb-10 Mb en pacientes con retraso del desarrollo o mental, discapacidad intelectual, trastornos del espectro autista y/o anomalías congénitas múltiples (1-3). Desgraciadamente, estas técnicas son muy manuales, absolutamente dependientes de la experiencia y habilidad de personal altamente cualificado y su resolución es muy variable.

En los últimos años han evolucionado con gran rapidez tecnologías moleculares alternativas capaces de detectar pérdidas o ganancias en el ácido desoxirribonucleico (ADN) con una resolución, automatización y coste superiores a los de la citogenética convencional. Las más extendidas son la hibridación *in situ* fluorescente (FISH) y la amplificación múltiple dependiente de ligación (MLPA) (4, 5) y, sobre todo, los *microarrays* de CGH, también denominados por algunos autores MAD, *microarrays* de dosis (6, 7).

El constante desarrollo de nuevas tecnologías en genética no es un caso único, sino que también se produce en otras áreas sanitarias y no sanitarias. En todos los casos obliga a un proceso de selección de las que son valoradas por la sociedad frente a las que no lo son o, al menos, que no lo son tanto como para justificar su producción, dados los costes. El instrumento de selección más habitual en nuestra sociedad es el mercado; si la sociedad valora una nueva técnica lo suficiente, paga por ella y se dispone de recursos para su generalización. En caso contrario, la implantación de la técnica se vuelve económicamente inviable y se abandona, aunque su uso suponga una mejora.

En las tecnologías sanitarias el mercado no existe o es muy limitado, ya que los servicios sanitarios se financian en una gran proporción a partir del presupuesto público. Además, las ventajas o desventajas reales de una determinada técnica frente a otra pueden no ser evidentes sin un análisis detallado y pueden estar oscurecidas por factores como la sensación de novedad y la moda, entre otros. En pocas palabras, son necesarios instrumentos que sustituyan al mercado y eviten la arbitrariedad para elegir las tecnologías médicas que generan un mayor beneficio social a un coste asumible por la sociedad.

Los métodos de evaluación económica están entre los instrumentos que se han utilizado con mayor frecuencia para evaluar la prioridad de las diversas tecnologías sanitarias. Sorprendentemente, hay pocos trabajos en la literatura científica en los que se evalúe el

coste de las tecnologías de *arrays*-CGH (6, 8-12) muy probablemente debido a la complejidad derivada de la gran variedad de plataformas, coberturas y estrategias utilizadas en los *arrays*-CGH. Esta variedad se refleja también en las recomendaciones de los documentos y guías publicados, mucho más generales y ambiguos en el caso de los *arrays*-CGH (13-15) que en el de la citogenética (16).

Existe un claro consenso acerca de las ventajas científico/técnicas de la utilización de los *arrays*-CGH sobre el análisis citogenético convencional en el diagnóstico posnatal de los pacientes con retraso mental y/o malformaciones (17-19). Sin embargo, se trata de una tecnología de precio muy superior y que lleva aparejada la aplicación de técnicas de confirmación de mayor complejidad y coste que las usualmente utilizadas en citogenética convencional.

El objetivo del presente análisis es evaluar el incremento de coste que supone la sustitución del cariotipo convencional y de otras técnicas complementarias, que actualmente son parte de la rutina diagnóstica de los pacientes con retraso mental y/o malformaciones y, con esta información, analizar si el incremento en el número de diagnósticos justifica su utilización.

6.2. CAMPO DE APLICACIÓN DEL ESTUDIO

A fin de mantener la extensión del presente análisis dentro de límites razonables, ha sido necesario acotar su campo de aplicación de acuerdo a los criterios que se detallan a continuación.

6.2.1. Campo de aplicación de los *arrays*-CGH

Se acepta de manera general que la utilización de los *arrays*-CGH tiene claras ventajas científico/técnicas sobre el análisis citogenético convencional en el diagnóstico posnatal de los pacientes con retraso mental y/o malformaciones (17-19). Sin embargo, su aplicación en el campo prenatal está aún en fase de evaluación, aunque es previsible una progresiva generalización en un futuro próximo (12, 19-21). Por tanto, este análisis económico se limitará a la aplicación de los *arrays*-CGH en el campo posnatal.

6.2.2. Tipo de *arrays*-CGH

Si bien los primeros estudios de array-CGH se realizaron en *arrays*-CGH basados en BAC (*bacterial artificial chromosome*) (22, 23), el uso de los *arrays*-CGH basados en oligonucleótidos (24, 25) se ha generalizado y presenta importantes ventajas en términos de flexibilidad y resolución (25). En consecuencia, limitaremos este análisis económico a los *arrays*-CGH basados en oligonucleótidos.

Actualmente, el principal freno a la generalización de los estudios de *arrays*-CGH es de tipo económico. Recientemente, en Inglaterra se ha llevado a cabo un completo estudio

comparando las siguientes plataformas comerciales (26): Affymetrix 2.7M Cytogenetics Research Solution, Agilent International Standard Cytogenomic Array Consortium (ISCA) custom 4x180k array, Oxford Gene Technology's (OGT) CytoSure® ISCA 8x60k *array* elaborado por Agilent, y NimbleGen *array* CGX-12. La comparación incluyó la evaluación del diseño óptimo para un *array*-CGH constitucional, el trabajo de laboratorio, los parámetros de calidad, el *software* y el proceso analítico, la capacidad de detección de anomalías, la resolución en la detección de puntos de rotura y los costes de los reactivos utilizados. La conclusión es que los *arrays*-CGH basados en el diseño ISCA 8x60k presentan el máximo equilibrio entre tasas de detección y costes. Además, el diseño ISCA ofrece la ventaja de su validación por parte de una organización científica internacional (27) y de ser el diseño más generalizado en el contexto clínico. En consecuencia, limitaremos el estudio a los *arrays*-CGH basados en el diseño ISCA 8x60k o similar.

6.2.3. Costes de personal y amortización del aparataje

Los sueldos del personal y la amortización de los aparatos pueden tener una gran influencia en el coste de los diferentes análisis. En un análisis cromosómico convencional, los costes de personal suponen una parte muy importante del coste final de la prueba, ya que se trata de técnicas muy manuales que utilizan reactivos relativamente baratos. Por otro lado, el incremento en el número de muestras no supone un ahorro, ya que los costes de personal crecen de forma prácticamente lineal con el número de muestras procesadas. En los *arrays*-CGH y la MLPA el escenario es diferente, ya que se utilizan reactivos de precio elevado y se requiere menos mano de obra. Además, los costes de personal por muestra descienden claramente al incrementarse el volumen de muestras procesadas en paralelo. Por este motivo, la comparación realizada es aplicable a un volumen de 8 muestras semanales. Un número de muestras superior o inferior altera notablemente la comparativa, pero no sus conclusiones generales. En general, es dudosa la viabilidad de un laboratorio que procese un número sensiblemente inferior a 8 muestras semanales con cualquiera de las tres técnicas y los volúmenes de muestras superiores bajan los costes por prueba de la MLPA y *arrays*-CGH pero no los del cariotipo convencional.

El capítulo de inversiones en aparataje es complicado de evaluar. La MLPA utiliza aparataje con frecuencia ya existente en los laboratorios de genética molecular, mientras que la citogenética y los *arrays*-CGH usan aparatos muy especializados (cariotipador y lector de *arrays*), que generalmente deben ser adquiridos al comenzar la actividad. Por este motivo, este capítulo se evalúa de forma independiente al resto.

6.2.4. Tasas de detección y técnicas de confirmación requeridas

Las tres técnicas requieren diferentes técnicas de confirmación en un número muy dependiente de su capacidad de detección (a más resultados patológicos, más pruebas de confirmación). Excluyendo el síndrome de Down, con un fenotipo fácilmente reconocible, la citogenética convencional detecta anomalías en un 3% de los pacientes (17, 28, 29) y los *arrays*-CGH en un 15-20% (17). En los pacientes con cariotipo normal, la MLPA subteloméricа detecta anomalías en un 5% (30) y la MLPA de trastornos genómicas recurrentes en

un 6% (1, 31). Debido a la generalización del diagnóstico prenatal se ha observado en los países industrializados una moderación en el número de recién nacidos con síndrome de Down, la anomalía cromosómica más frecuente. Por tanto, hemos optado por la cifra de un 7% de diagnósticos por citogenética.

En el cariotipo convencional, la detección de una anomalía en un paciente puede implicar con alguna frecuencia realizar un cariotipo en ambos padres e incluso un estudio familiar, pero no es habitual la repetición del estudio cromosómico en el paciente. Es posible que en un número muy bajo de muestras se requiera la aplicación de técnicas adicionales (principalmente FISH) para obtener una mejor caracterización de la anomalía. A fin de simplificar, hemos considerado el estudio de 10 progenitores cada 7 anomalías y despreciado otras pruebas de confirmación.

En el análisis de MLPA y *arrays*-CGH el coste y número de pruebas de confirmación necesarias es mucho más elevado. Al tratarse de una interpretación más indirecta, a menudo matemática, es muy recomendable confirmar todos los hallazgos mediante la misma u otras técnicas. De forma similar a lo que ocurre con el análisis citogenético, es frecuente que se requiera el estudio de los progenitores (muchas veces con técnicas de FISH, ya que las otras técnicas moleculares son incapaces de detectar las anomalías en equilibrio) y, a veces, más familiares.

La MLPA es una técnica menos robusta que el resto de las evaluadas, y requiere un cierto número de repeticiones, debidas a fallos de reacción por causas variadas, que hemos cifrado en, aproximadamente, un 9%. Si añadimos la confirmación de las anomalías detectadas, se realiza una media de un 20% de repeticiones. Además, se deben realizar estudios de los progenitores: una media de dos MLPA y un FISH (no todas las anomalías requieren descartar anomalías equilibradas en los progenitores) por resultado patológico.

En los *arrays*-CGH se ha considerado una media de 1,5 por *array*-CGH (confirmando el paciente conjuntamente con otra muestra y analizando los dos progenitores en un mismo *array*-CGH) y 2 FISH (hay casos en que no se requiere y otros en los que se necesita un número mayor) por resultado patológico. Se ha despreciado la utilización esporádica de otras técnicas.

6.3. EVALUACIÓN DEL COSTE ECONÓMICO DE LAS TÉCNICAS DE CITOGENÉTICA CONVENCIONAL, FISH, MLPA Y *ARRAY*-CGH

De acuerdo a lo expuesto en el apartado anterior, la presente evaluación de coste se limita a las tecnologías más utilizadas en España para la detección de anomalías de copia en el ADN humano. El análisis comprende las técnicas de cariotipo con bandas G, FISH comercial subtelomérico y *locus* específico, FISH a partir de librerías de BAC, MLPA comercial (dirigida a las regiones subteloméricas y anomalías genómicas recurrentes) y *arrays*-CGH basados en oligonucleótidos con diseño ISCA 8x60k. En todos los casos, el análisis se limitará a la aplicación posnatal e incluirá los costes de las técnicas de confirmación aplicadas a los pacientes y a sus parientes.

Para simplificar se ha hecho la aproximación de 1.500 horas anuales trabajadas con un sueldo de 14 pagas de 2.100 euros brutos (1.500 netos) para los técnicos y 2.894 brutos (2.100 netos) para un facultativo. En resumen, el coste bruto por hora trabajada es de 19,6 y 27 euros, respectivamente.

Para facilitar la comparación de las diversas técnicas, se ha considerado el estudio de 8 pacientes en paralelo. Esta cifra se debe a que el diseño de los *arrays*-CGH más utilizados y económicos implica el estudio en paralelo de un múltiplo de 8 muestras y a que puede ser difícil alcanzar un flujo semanal de pacientes superior a esta cifra en la mayoría de las estructuras hospitalarias no centralizadas.

Para incluir en el análisis el coste de las técnicas de confirmación, se ha considerado que cada resultado citogenético patológico implica una media de 1,6 cariotipos más (no en todas las cromosomopatías es necesario el estudio familiar), cada MLPA patológica, una media de tres MLPA y un FISH, y cada MAD patológico, una media de 1,5 *arrays*-CGH y 2 FISH. Se considera que el número de resultados patológicos es del 7% en los cariotipos, del 18% en la combinación cariotipo + MLPA y del 22% en los *arrays*-CGH.

Por último, se ha considerado que el periodo de amortización de un aparato de laboratorio es de unos 7 años. Hay excepciones, como los microscopios, que tienen habitualmente vidas útiles extremadamente largas.

A continuación se realiza una evaluación económica de las técnicas de cariotipo convencional, FISH, MLPA y *arrays*-CGH.

6.3.1. Citogenética convencional

El análisis citogenético consta de una parte técnica (cultivo de células, obtención y tinción de preparaciones microscópicas con metafases teñidas) y una parte facultativa (análisis de las preparaciones microscópicas). El coste del material fungible utilizado es muy bajo, inferior a 6 euros (Tabla 6.1.), pero no así el coste de personal que es superior a 27 euros (Tabla 6.2.), el cual se

Tabla 6.1. Costes de fungible del análisis citogenético en sangre periférica

Concepto	Gasto por reacción
Cultivo	2,50 €
Extracción	1 €
Tinción	0,5 €
Varios (tubos, portaobjetos, puntas pipeta, guantes, etc.)	1 €
Total	**5 €**

Tabla 6.2. Costes de personal del análisis citogenético

	Horas	Coste hora	Gasto por reacción
Facultativo	2,5	19,6 €	68 €
Técnico	1	27 €	20 €
Total			**88 €**

Tabla 6.3. Costes de aparatos (amortización a 7 años)

Aparato	Coste
Cariotipador	30.000,00 €
Microscopio	7.000,00 €
Centrífuga	6.000,00 €
Estufa	43.000,00 €
Total	**86.000,00 €**
Amortización por prueba (8 pacientes semanales)	26,77 €

Tabla 6.4. Costes por determinación

	Coste por determinación
Sin aparataje	92 €
Con aparataje	121,55 €

incrementa de forma lineal con el número de análisis. También son elevados los costes de amortización de los aparatos: casi 30 euros para 8 cariotipos semanales durante 7 años, y 27 si se considera un 10% de reacciones adicionales debidas a estudios familiares (Tabla 6.3.). Estas cifras evalúan el coste de producción medio (Tabla 6.4.) (los costes de mercado siempre serán superiores) y no incluyen bienes inmuebles. Si se añaden los márgenes comerciales, se sitúan dentro del rango de precios nacionales e internacionales (2, 4, 5, 32-34) unos 100-157 euros.

6.3.2. FISH

La FISH consta de una parte técnica (cultivo de células, hibridación y lavado de preparaciones) y una parte facultativa (análisis de las preparaciones microscópicas). El coste del material fungible, utilizando sondas disponibles comercialmente, es de unos 50 euros (Tabla 6.5.). Aunque es posible reducir sensiblemente este coste si se dispone de una biblioteca de clones, se ha adoptado la estrategia más habitual, el uso de sondas comerciales, debido a que la posesión de una biblioteca es un recurso muy poco habitual fuera del contexto de la investigación. Al igual que en el caso del cariotipo, el coste de personal aumenta con el número de reacciones (Tabla 6.6.). No se han considerado los sistemas de tratamiento de imagen automatizados que bajan radicalmente los costes de personal facultativo, ya que su coste solo los hace rentables en

Tabla 6.5. Costes de fungible del análisis de FISH comercial

Concepto	Gasto por reacción
Sonda FISH	50 €
Cultivo y extracción extensiones cromosómicas (ver apartado anterior)	5 €
Varios (tubos, portaobjetos, puntas pipeta, guantes, etc.)	1 €
Total	**56 €**

Tabla 6.6. Costes de personal del análisis de FISH

	Horas	Coste/hora	Coste por determinación
Facultativo	1	27 €	27 €
Técnico	0,5	19,6 €	30 €
Total			**57 €**

Tabla 6.7. Costes de aparatos (amortización a 7 años)

Aparato	Coste
Cariotipador	30.000,00 €
Microscopio	7.000,00 €
Centrífuga	6.000,00 €
Estufa	43.000,00 €
Total	**86.000,00 €**
Amortización por prueba (8 pacientes semanales)	26,77 €

Tabla 6.8. Coste de una prueba de FISH (análisis en paralelo de 8 pacientes)

	Coste por determinación
Sin aparataje	93 €
Con aparataje	122,25 €

departamentos con una carga de trabajo muy superior a la media (Tabla 6.7.). Si consideramos una baja automatización, el apartado de material es muy similar al de los cariotipos y son aplicables los valores del apartado anterior (Tabla 6.8.).

6.3.3. MLPA

La MLPA consta de una parte técnica (hibridación de las sondas, PCR [reacción en cadena de la polimerasa] y estudio mediante un analizador genético) y una parte facultativa (análisis de los datos). Existe una gran variedad de *kits* comerciales, pero el estándar podría ser el análisis de las regiones subteloméricas y de las zonas de trastornos genómicos recurrentes, es decir, tres reacciones por paciente (*kits* P070/P036 + P297 + P245). En esta evaluación consideraremos el estudio con tres reacciones y con un 20% de incremento en el número de reacciones debido a la introducción de las reacciones de control sin ADN, a las confirmaciones y a las repeticiones. A fin de facilitar la comparación con la técnica de *arrays*-CGH, se considerará el análisis en paralelo de 8 pacientes. En resumen, el análisis de 8 pacientes implicará 28,8 reacciones de MLPA.

La mayor parte del aparataje necesario se encuentra con facilidad en un laboratorio de biología pequeño (termociclador, centrífuga para *eppendorfs* y pipetas automáticas). La única excepción es el analizador genético o secuenciador, pero puede optarse por realizar el análisis del producto de la MLPA en un proveedor externo. Todo esto hace que el capítulo de aparataje que implica la introducción de la técnica de MLPA pueda incrementarse mucho (si incluye la amortización de todos los aparatos) o ser extremadamente bajo (si se aprovechan aparatos ya existentes) (Tabla 6.9).

Tabla 6.9. Costes de aparatos (amortización a 7 años)

Aparato	Coste
Analizador genético (secuenciador)	120.000 €
Termociclador	7.000 €
Centrífuga para *eppendorfs*	6.000 €
Total	**133.000 €**
Amortización por paciente (8 semanales)	41,4 €
Amortización por prueba (24 semanales)	13,8 €

Hay muy poca variación en los costes de los reactivos específicos de la MLPA (Tabla 6.10.), ya que son producidos por una

Tabla 6.10. Costes de fungible de la MLPA

Concepto	Gasto por reacción
Kit MLPA (MRC Holland)	23,65 €
Secuenciación	6 €
Extracción ADN	3 €
Genescan	0,6 €
Formamida	0,02 €
Varios (puntas pipeta, guantes, etc.)	2 €
Total prueba	**35,27 €**
Total paciente (3 pruebas, 20% repeticiones)	**126,97 €**

única casa comercial, pero los de personal, en cambio, varían mucho en razón del número de muestras procesadas (Tabla 6.11.). Así, para un número bajo de reacciones (8 muestras) el coste estimado es de 60 euros y para un número elevado (30 muestras) de unos 16 euros. Finalmente, es inevitable un incremento en el número de determinaciones debido a los controles negativos, las confirmaciones, los fallos de reacción, etc., que puede cifrarse en un 20% (Tabla 6.12.).

Tabla 6.11. Costes de personal de la MLPA (8 pacientes, 24 pruebas)

	Horas	Coste/ hora	Gasto por paciente
Facultativo	1,5	27 €	41 €
Técnico	1,75	19,6 €	34 €
Total paciente			75 €
Total prueba (3 por paciente)			**25 €**

Tabla 6.12. Costes por paciente considerando 3 ensayos (1 MLPA de regiones subteloméricas y 2 de trastornos recurrentes), un 20% de reacciones adicionales (controles negativos y repeticiones) y el proceso en paralelo de 8 pacientes

	Coste por determinación	Coste por paciente (3 ensayos y 20% repeticiones)
Sin aparataje	60,27 €	201,97 €
Con aparataje	74,07 €	243,37 €

6.3.4. *Arrays*-CGH

La mayor parte del aparataje necesario está especialmente dedicado a esta función (lector de *arrays*, horno de hibridación), por lo que es necesaria su adquisición al implementar la técnica.

A diferencia del cariotipo, es susceptible de automatización parcial en la parte técnica y de interpretación. Por tanto, el coste por determinación disminuye notablemente al incrementarse el número de casos procesados en paralelo (Tablas 6.13.-6.16.).

Tabla 6.13. Costes de fungibles del *arrays*-CGH

Concepto	Gasto por reacción
Extracción ADN	3 €
1/8 *array* 8x60	101,2 €
Cubierta *array*	3,18 €
Enzima digestión	1,16 €
Kit marcaje	75,44 €
Columnas purificación marcaje	17,25 €
Solución lavado 1	10,75 €
Solución lavado 2	10,75 €
Varios (puntas pipeta, guantes, etc.)	2 €
Total	**224,73 €**

Tabla 6.14. Costes de personal del *arrays*-CGH (análisis en paralelo de 8 pacientes)

	Horas	Coste/hora	Gasto por reacción
Facultativo	1	27 €	27 €
Técnico	3	19,6 €	59 €
Total			**86 €**

Tabla 6.15. Costes de aparatos (amortización a 7 años)

Aparato	Coste
Lector de *arrays*	120.000,00 €
Horno de hibridación	5.000,00 €
Centrífuga para *eppendorfs*	6.000,00 €
Total	**131.000,00 €**
Amortización por prueba (8 pacientes semanales)	37,38 €

Tabla 6.16. Coste de una prueba de *arrays*-CGH (análisis en paralelo de 8 pacientes)

	Coste por prueba
Sin aparataje	311 €
Con aparataje	355,39 €

6.4. CONCLUSIONES

Las técnicas de citogenética convencional han sido durante más de 40 años las técnicas de elección para la detección de anomalías cromosómicas numéricas y estructurales. Recientemente se han desarrollado técnicas moleculares con una mayor capacidad de detección de anomalías y coste (Tabla 6.17). Estas técnicas se pueden utilizar solas o en combinación (Tablas 6.18 y 6.19).

Como en otros campos, la decisión que se debe tomar es si el incremento en el número de diagnósticos justifica el incremento en el coste. Para que este análisis se ajuste a la realidad, se debe tener en cuenta: a) las combinaciones de las diversas

Tabla 6.17. Resumen del coste de las diversas pruebas de detección de anomalías de copia (análisis en paralelo de 8 pacientes)

	Cariotipo	FISH	MLPA (3 ensayos y 20% repeticiones)	*Array*-CGH
Sin aparataje	92 €	93 €	201,97 €	311 €
Con aparataje	121,55 €	122,25 €	243,37 €	355,39 €

Tabla 6.18. Resumen del coste de las diversas estrategias de detección de anomalías de copia, incluyendo las pruebas de confirmación (análisis en paralelo de 8 pacientes). No se incluye la amortización del aparataje

Sin aparataje	Coste por paciente (incluyendo repeticiones y técnicas de confirmación)	Coste por diagnóstico
Cariotipo convencional (7% resultados patológicos, 1,6 cariotipos por resultado patológico)	102,3 €	1.461,43 €
MLPA (11% resultados patológicos si cariotipo normal, 2 MLPA adicionales y un FISH por resultado patológico)	415,51 €	3.777,36 €
Cariotipo + MLPA (18% resultados patológicos)	517,81 €	2.876,72 €
Array-CGH (22% resultados patológicos, 1,5 MAD y 2 FISH por resultado patológico)	386,13 €	1.755,14 €

Tabla 6.19. Resumen del coste de las diversas estrategias de detección de anomalías de copia, incluyendo las pruebas de confirmación (análisis en paralelo de 8 pacientes). Se incluye la amortización del aparataje, excepto en el FISH, que utiliza el mismo material que la citogenética

Con aparataje	Coste por paciente (incluyendo repeticiones y técnicas de confirmación)	Coste por diagnóstico
Cariotipo convencional (7% resultados patológicos, 1,6 cariotipos por resultado patológico)	135,16 €	1.930,86 €
MLPA (11% resultados patológicos si cariotipo normal, 3 MLPA y un FISH por resultado patológico)	296,42 €	2.694,73 €
Cariotipo + MLPA (18% resultados patológicos)	648,92 €	3.605,11 €
Array-CGH (22% resultados patológicos, 1,5 *array*-CGH y 2 FISH por resultado patológico)	435,4 €	1.979,09 €

técnicas más utilizadas; y b) las técnicas de confirmación que se requieren con cada combinación.

El coste de un análisis cariotipo o de citogenética convencional (122 euros) es muy inferior al de un *array*-CGH (355 euros). Esta diferencia es aún mayor si consideramos las técnicas de confirmación, más sofisticadas y abundantes con los *arrays*-CGH (135 frente a 435 euros). En pocas palabras, pasar de diagnosticar un 7 a un 22% de los pacientes triplica el coste de la prueba. ¿Los resultados justifican este incremento de costes? En la literatura se han utilizado diversos parámetros (12, 13); en este trabajo nos decantamos por el más sencillo e intuitivo: el coste por resultado patológico o diagnóstico. Este parámetro es prácticamente igual en el cariotipo convencional (931 euros) que en los *arrays*-CGH (1.979 euros). En pocas palabras, triplicar el número de diagnósticos (pasar del 7 al 22%) significa un incremento del 1% en el coste por diagnóstico. Desde este punto de vista, la sustitución de la citogenética por los *arrays*-CGH está justificada por motivos científico/asistenciales y es irrelevante desde el punto de vista económico.

Sin embargo, la realidad actual es que en muchos hospitales no se está utilizando únicamente el análisis del cariotipo en el estudio de los pacientes con retraso metal, sino que se hace en combinación con otras técnicas, como la MLPA. Estas combinaciones han logrado un aumento en el número de diagnósticos (del 7 al 18% en el caso de cariotipo más MLPA) a costa de un aumento superior al doble en el precio por diagnóstico (1.461 y 3.777 euros, respectivamente). Si comparamos esta combinación con los *arrays*-CGH, observamos que se obtiene un incremento en el número de diagnósticos (del 18 al 22%), reduciendo el coste por diagnóstico casi a la mitad (3.777 y 1.979 euros, respectivamente). Por tanto, en este segundo escenario a las motivaciones científico/asistenciales se añade una importante justificación económica.

Sin embargo, aunque supone un mejor aprovechamiento de los recursos económicos utilizados, es indudable que la implementación de los *arrays*-CGH implica un notable incremento neto en los recursos invertidos. Este aspecto puede ser especialmente negativo en tiempos de crisis y de contención económica. En los últimos años se ha observado una rápida reducción de los costes con la progresiva generalización del análisis de *arrays*-CGH. Es previsible que esta tendencia continúe, si bien en una forma más moderada. Mientras, algunos grupos han propuesto estrategias muy agresivas para minimizar costes, como la hibridación paciente contra paciente (9). Su aplicación generalizada es inviable, ya que depende de un conocimiento exhaustivo del fenotipo del paciente, que en muchos casos no está disponible por parte del laboratorio. Esta información permite analizar, conjuntamente, pacientes poco compatibles y minimizar el riesgo de falsos negativos derivado de la comparación de dos pacientes con la misma anomalía.

En conclusión, y como ocurre con los resultados de estudios similares en otras economías y contextos culturales (17), el presente análisis confirma la ventaja de la utilización de los *arrays*-CGH frente al cariotipo convencional y, muy especialmente, frente a la combinación de cariotipo y MLPA en el diagnóstico de niños y adultos con retraso mental, especialmente si tienen malformaciones.

6.5. RECOMENDACIONES

1. Es recomendable sustituir la combinación de citogenética convencional con otras técnicas de citogenética convencional como MLPA por tecnología de *arrays*-CGH en el diagnóstico de niños y adultos con retraso mental. Esta sustitución se justifica tanto por razones científico/asistenciales como por motivos económicos.

2. La sustitución de la citogenética convencional aislada por la tecnología *arrays*-CGH tiene una clara justificación científica/asistencial, pero una justificación económica menos clara. Los *arrays*-CGH permiten un mejor aprovechamiento de los recursos económicos invertidos (medido en forma del coste por anomalía detectada-diagnóstico), pero suponen un indudable incremento neto en los recursos invertidos. Por tanto, es de vital importancia realizar en cada centro un estudio previo de la viabilidad económica de asumir el incremento de presupuesto derivado del uso de los *arrays*-CGH y el coste de las pruebas de confirmación.

3. Dado el precio de la tecnología de *arrays*-CGH, es prioritaria una selección muy cuidadosa de la población a analizar y establecer protocolos de actuación clínica y de laboratorio muy estrictos que reduzcan al mínimo las repeticiones y pruebas innecesarias. Disponer de personal formado y material adecuado reduce el número de repeticiones por fallos técnicos. Es especialmente importante la creación de una plantilla de personal estable, formada y con voluntad de mejora continua. La estabilidad laboral, que evita excesivas rotaciones, y la acreditación técnica y profesional son esenciales para este objetivo.

6.6. BIBLIOGRAFÍA

1. Schreppers-Tijdink GA, Curfs LM, Wiegers A, Kleczkowska A, Fryns JP. A systematic cytogenetic study of a population of 1.170 mentally retarded and/or behaviourly disturbed patients including fragile X-screening. The Hondsberg experience. J Genet Hum 1988; 36: 425-46.
2. Stevenson RE, Massey PS, Schroer RJ, McDermott S, Richter B. Preventable fraction of mental retardation: analysis based on individuals with severe mental retardation. Ment Retard 1996; 34: 182-8.
3. Jacobs PA, Browne C, Gregson N, Joyce Ch, White H. Estimates of the frequency of chromosome abnormalities detectable in unselected newborns using moderate levels of banding. J Med Genet 1992; 29: 103-8.
4. Koolen DA, Nillesen WM, Versteeg MHA *et al.* Screening for subtelomeric rearrangements in 210 patients with unexplained mental retardation using multiplex ligation dependent probe amplification (MLPA). J Med Genet 2004; 41: 892-9.
5. Rooms L, Reyniers E, van Luijk R *et al.* Subtelomeric deletions detected in patients with idiopathic mental retardation using multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA). Hum Mutat 2004; 23: 17-21.
6. Ylstra B, van den Ijssel P, Carvalho B, Brakenhoff RH, Meijer GA. BAC to the future! or oligonucleotides: a perspective for microarray comparative genomic hybridization (array-CGH). Nucleic Acids Res 2006; 34: 445-50.
7. Friedman JM, Baross A, Delaney AD, Ally A, Arbour L, Armstrong L, *et al.* Oligonucleotide microarray analysis of genomic imbalance in children with mental retardation. Am J Hum Genet 2006; 79: 500-13.

8. Hoppman-Chaney N, Peterson LM, Klee EW, Middha S, Courteau LK, Ferber MJ. Evaluation of oligonucleotide sequence capture arrays and comparison of next-generation sequencing platforms for use in molecular diagnostics. Clin Chem 2010; 56: 1297-306.

9. Ahn JW, Mann K, Walsh S, Shehab M, Hoang S, Docherty Z, Mohammed S, Mackie Ogilvie C. Validation and implementation of array comparative genomic hybridisation as a first line test in place of postnatal karyotyping for genome imbalance. Mol Cytogenet 2010; 3: 9.

10. Wheelan SJ, Martínez-Murillo F, Irizarry RA, Boeke JD. Stacking the deck: double-tiled DNA *microarrays*. Nat Methods 2006; 3: 903-7.

11. Regier DA, Friedman JM, Marra CA. Value for money? Array genomic hybridization for diagnostic testing for genetic causes of intellectual disability. Am J Hum Genet 2010; 86: 765-72.

12. Armengol LL, Nevado J, Serra-Juhé C, Plaja A, Mediano C, García-Santiago FA, García-Aragonés M, Villa O, Mansilla E, Preciado C, Fernández L, Mori MA, García-Pérez L, Lapunzina PD, Pérez-Jurado LA. A Clinical utility of chromosomal microarray analysis in invasive prenatal diagnosis Hum Genet 2011. DOI 10.1007/s00439-011-1095-5.

13. ACMG practice guidelines: Array-based technology and recommendations for utilization in medical genetics practice for detection of chromosomal abnormalities, http://www.acmg.net/StaticContent/PPG/Array_based_technology_and_recommendations_for.13.pdf.

14. Vermeesch JR, Fiegler H, de Leeuw N, Szuhai K, Schoumans J, Ciccone R, Speleman F, Rauch A, Clayton-Smith J, Van Ravenswaaij C, Damien Sanlaville D, Patsalis PC, Firth H, Devriendt1 K, Zuffardi O. Guidelines for molecular karyotyping in constitutional genetic diagnosis. Eur J Hum Genet 2007; 15: 1105-14.

15. Professional guidelines for clinical cytogenetics: Constitutional array CGH best practice guidelines, http://www.cytogenetics.org.uk/prof_standards/acc_const_arrayCGH_bp_jan2009_1.00.pdf.

16. E.C.A. Cytogenetic Guidelines and Quality Assurance, http://www.biologia.uniba.it/eca/NEWSLETTER/NS-17/Guidelines.pdf.

17. Miller DT, Adam MP, Aradhya S, Biesecker LG, Brothman AR, Carter NP, Church DM, Crolla JA, Eichler EE, Epstein CJ, *et al.* Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. Am J Hum Genet 2010; 86: 749-64.

18. Manning M, Hudgins L. Array-based technology and recommendations for utilization in medical genetics practice for detection of chromosomal abnormalities. Genet Med 2010; 12: 742-5.

19. Park S-J, Jung EH, Ryu R-S, Kang HW, Ko J-M, Kim HJ, Cheon ChK, Hwang S-H, Kang H-Y. Clinical implementation of whole-genome array-CGH as a first-tier test in 5080 pre and postnatal cases. Molecular Cytogenetics 2011; 4: 12.

20. Rickman L, Fiegler H, Shaw-Smith C, Nash R, Cirigliano V, Voglino G, Ng BL, Scott C, Whittaker J, Adinolfi M, *et al.* Prenatal detection of unbalanced chromosomal rearrangements by array-CGH. J Med Genet 2006; 43: 353-61.

21. Evangelidou P, Sismani C, Ioannides M, Christodoulou C, Koumbaris G, Kallikas I, Georgiou I, Velissariou V, Patsalis PC. Clinical application of whole-genome array-CGH during prenatal diagnosis: Study of 25 selected pregnancies with abnormal ultrasound findings or apparently balanced structural aberrations. Mol Cytogenet 2010; 3: 24.

22. Pinkel D, Segraves R, Sudar D, Clark S, Poole I, Kowbel D, *et al.*. High resolution analysis of DNA copy number variation using comparative genomic hybridization to microarrays. Nat Genet 1998; 20: 207-11.

23. Pollack J, Perou C, Alizadeh A, Eisen M, Pergamenschikov A, Williams C, Jeffrey S, Botstein D. Genome-wide analysis of DNA copy number changes using cDNA microarrays. Nat Genet 1999; 23: 41-6.

24. Brennan C, Zhang Y, Leo C, Fenga B, Cauwels C, Aguirre A, Kim M, Protopopov A, Chin L. High-resolution global profiling of genomic alterations with long oligonucleotide microarray. Cancer Res 2004; 64: 4744-8.

25. Wicker N, Carles A, Mills I G, Wolf M, Veerakumarasivam A, Edgren H, Boileau F, Wasylyk B, Schalken JA, Neal DE, Kallioniemi O, Poch O. A new look towards BAC-based array CGH through a comprehensive comparison with oligo-based array CGH. BMC Genomics 2007; 8: 84.

26. Comparison for cytogenetics array platforms hardware and software for use in identifying copy number aberrations in constitutional disorders, http://www.ngrl.org.uk/Wessex/downloads.

27. Consorcio ISCA, https://www.iscaconsortium.org/.

28. Shaffer LG, Bejjani BA, Torchia B, Kirkpatrick S, Coppinger J, Ballif BC. The identification of microdeletion syndromes and other chromosome abnormalities: cytogenetic methods of the past, new technologies for the future. Am J Med Genet C Semin Med Genet 2007b; 145C: 335-45.

29. Van Karnebeek CD, Jansweijer MC, Leenders AG, Offringa M, Hennekam RC. Diagnostic investigations in individuals with mental retardation: A systematic literature review of their usefulness. Eur J Hum Genet 2005a; 13: 6-25.

30. De Vries BB, Winter R, Schinzel A, Van Ravenswaaij-Arts C. Telomeres: a diagnosis at the end of the chromosomes. J Med Genet 2003; 40: 385-98.

31. Kirchhoff M, Bisgaard AM, Bryndorf T, Gerdes T. MLPA analysis for a panel of syndromes with mental retardation reveals imbalances in 5,8% of patients with mental retardation and dysmorphic features, including duplications of the Sotos syndrome and Williams-Beuren syndrome regions. Eur J Med Genet 2007; 50 (1): 33-42.

32. Wordsworth S, Buchanan J, Regan R, Davison V, Smith K, Dyer S, Campbell C, Blair E, Maher E, Taylor J, Knight SJ. Diagnosing ideopathic learning disability: A cost-effectiveness anaylsis of microarray technology in the National Health Service of the United Kingdom. Genomic Medicine 2007; 1: 35-45.

33. Anexo III.A.443 a la Resolución del Consejero de Salud por la que se dispone la publicación de las tarifas por servicios sanitarios prestados a particulares en los centros del Servicio Riojano de Salud. Boletín Oficial de la Rioja 2009; 27: 2570.

34. ORDEN de 8 de abril de 2002, por la que se revisan los precios públicos de los servicios sanitarios prestados a pacientes no beneficiarios del Servicio Andaluz de Salud en Centros sanitarios dependientes del mismo. Boletín Oficial de la Junta de Andalucía 2002; 51: 7019.

RECOMENDACIONES
SOBRE EL USO CLÍNICO DE LOS *ARRAYS*-CGH

Dentro del contexto de esta guía, que está dirigida a la implantación de los *arrays*-CGH para su aplicación clínica en el diagnóstico genético, se considera recomendable que los servicios o centros de genética que ofrezcan tecnologías genómicas se comprometan al cumplimiento de las siguientes recomendaciones.

1. CRITERIOS TÉCNICOS

1. El laboratorio que ofrece o utiliza la tecnología de *arrays*-CGH debe tener definido sin ambigüedad el catálogo completo de plataformas genómicas disponibles. Este catálogo debe incluir para cada una de ellas: a) tipo de plataforma (BAC [*bacterial artificial chromosome*], oligos, SNP [*single nucleotide polymorphisms*], otros); b) compañía fabricante; c) tipo de cobertura (genoma completo o plataforma de diseño específico para patologías o regiones de interés). Para esta última opción será necesario tener disponible la descripción detallada de las regiones y/o síndromes: tamaño de cada región, localización en el genoma, contenido en genes de interés, diseño registrado en organismos o bases de datos públicas o privadas; d) resolución: tamaño mínimo (teórico y real) de la alteración para ser detectada, identificada y mapeada con la mayor precisión posible; e) tiempo de hibridación recomendado; f) disponibilidad de autorización legal para su uso en diagnóstico *in vitro* (por ejemplo la marca CE para IVD o similar); g) definición de las limitaciones de la tecnología; h) definición de falso positivo; e i) definición de falso negativo.

2. El laboratorio que ofrece la tecnología de *arrays*-CGH debe tener accesible la información sobre los siguientes puntos considerados críticos en sus instalaciones: a) localización del laboratorio, entorno y disponibilidad para recibir muestras con trazabilidad; b) tipo de escáner: fabricante, resolución; y c) *software*(s) de extracción, almacenamiento y análisis de la información: escáner, control de calidad de los datos generados, servidor, tipo de protección de los datos almacenados, método seguro de transferencia de datos.

3. El laboratorio que ofrece o utilice la tecnología de *arrays*-CGH debe reunir algunos requisitos que permitan de forma razonable confiar en los datos que proporcionen. Esta confianza está sustentada en que el responsable científico y/o técnico del laboratorio reúna los siguientes requisitos: a) formación mínima de licenciatura en alguna disciplina biosanitaria: Medicina, Biología, Farmacia, Bioquímica o similar; b) experiencia demostrable en el campo de la genómica aplicada al diagnóstico genético: actividad asisten-

cial desarrollada en un hospital o laboratorio acreditado o con actividad reconocida, actividad científica en el área (tesis doctoral, artículos, participación en congresos de la especialidad); c) se considera muy recomendable la pertenencia a sociedades científicas relacionadas con el área de la Genética. En particular, la Asociación Española de Genética Humana, dada la ausencia de especialidad sanitaria, otorga una acreditación en Genética Humana a aquellos de sus asociados que, tras solicitarlo, superan la puntuación exigida mediante un baremo establecido que reconoce la actividad científica y asistencial en esta área (más información en la página web de esa asociación (www.aegh.org). Sería recomendable que el responsable técnico ostentara la acreditación de la AEGH.

4. El laboratorio que ofrece la tecnología de *arrays*-CGH como herramienta de ayuda al diagnóstico clínico genético debe cumplir la normativa sobre actividad sanitaria que le sea aplicable, dependiendo de su ubicación funcional. Si está integrado dentro de un centro sanitario público o privado con actividad asistencial, con una cartera de servicios que incluya el diagnóstico genético, deberá cumplir la normativa que esté en vigor en dicho centro. Si no se encuentra integrado, deberá cumplir la normativa que sea aplicable a la Actividad Sanitaria de Centros de Diagnóstico. Esta normativa se desarrolla a partir del Real Decreto 1277/2003, de 10 de octubre, por el que se establecen las bases generales sobre autorización de centros, servicios y establecimientos sanitarios y del Decreto 74/1998, de 2 de junio, que regula las autorizaciones de los laboratorios clínicos, estableciendo sus condiciones y requisitos técnicos, así como las normas reguladoras de su actividad. Además, cada comunidad autónoma ha desarrollado su propia normativa, que debe ser consultada en cada caso. De cualquier manera, se considera muy recomendable establecer en el laboratorio un sistema de acreditación de calidad específico para laboratorios clínicos (tipo UNE-EN-ISO 151789) y participar de forma regular y documentada en controles de calidad externos.

5. Como recomendación técnico-profesional final, el personal de los laboratorios de Genómica aplicados al diagnóstico genético han de tener una base de conocimiento natural en genética humana (tanto en teoría como en la práctica clínica), que es la adecuada para llegar a establecer, mediante consulta genética, la necesidad y oportunidad de incorporar esta tecnología como herramienta de primera opción o como herramienta alternativa a las ya existentes. Por tanto, los requerimientos técnicos que se aplican a un laboratorio de diagnóstico genético han de ser exigibles al laboratorio que proporcione la tecnología genómica. Una descripción detallada de tales requerimientos se puede encontrar en la página web de la Asociación Española de Genética Humana, en su sección de documentos (http://www.aegh.org/documentos.jsp).

2. ASPECTOS CLÍNICOS

1. Para los pacientes con RM/DI, TEA y/o ACM ninguna plataforma es mejor que otra; si la densidad los cubre adecuadamente, pueden utilizarse *arrays*-CGH de BAC, oligonucleótidos o SNP con buen grado de resolución.

2. Con el objetivo de cubrir, al menos, la misma resolución que el cariotipo, los *arrays*-CGH deben tener una cobertura uniforme de todo el genoma para detectar áreas de desequilibrios en cualquier localización de, por lo menos, 3-5 Mb, pero se recomienda que se puedan analizar regiones de, al menos, 400 Kb. Los *arrays* deben ser diseñados de forma tal que se puedan ver múltiples sondas o SNP delecionados o duplicados en un segmento específico para producir una marca reconocible para el genetista molecular.

3. Dado que el rendimiento diagnóstico de los *arrays*-CGH es mayor que el del cariotipo con bandas G, los *arrays*-CGH deberán estar disponibles como primera opción de rutina de laboratorio para la evaluación diagnóstica de los pacientes con retraso mental/discapacidad intelectual, trastornos del espectro autista y anomalías congénitas múltiples. Los casos se remitirán para la realización de un *array*-CGH tras la evaluación por un especialista apropiado a su patología, la evaluación del genetista clínico y la aplicación de criterios de selección adecuados para cada patología. Dado que el coste de los *arrays*-CGH está disminuyendo progresivamente, se debe considerar a los *arrays*-CGH como los test de primer orden en la evaluación sistemática en este grupo de pacientes, ya que complementarán o anticiparán al cariotipo con el fin de minimizar las pérdidas de oportunidad de llegar al diagnóstico del paciente.

4. Los *arrays*-CGH orientados a regiones conocidas de patologías bien descritas podrán aplicarse al diagnóstico prenatal. Los datos actuales sugieren que la aplicación de los *arrays*-CGH, orientados a las regiones indiscutiblemente conocidas como responsables de patologías en el diagnóstico prenatal, incrementa la detección de reordenamientos genómicos fetales, y son coste-efectivos y bien aceptados por las parejas. Las parejas o gestantes que sean sometidas a un estudio de *arrays*-CGH deben, previamente a la realización del estudio, ser asesoradas sobre los alcances, limitaciones, beneficios y utilidades de los estudios de *arrays*-CGH en medicina prenatal. Se recomienda que los laboratorios que apliquen los *arrays*-CGH al diagnóstico prenatal tengan una comunicación fluida con los profesionales solicitantes, sean capaces de coordinar con estos consultas de asesoramiento genético previas y posteriores a la solicitud del estudio, puedan corroborar con otras técnicas genómicas (FISH [*fluorescent in situ hybridization*], MLPA [*Multiplex ligation-dependent probe amplification*], qPCR [reacción en cadena de la polimerasa], etc.) los hallazgos eventuales, y puedan, en un plazo razonable de tiempo, analizar las muestras parentales para poder complementar el informe del estudio fetal.

5. Los *arrays*-CGH deberían ser solicitados e interpretados por profesionales de la salud capaces de transmitir la información al paciente y/o a su familia, y de llevar a cabo un asesoramiento genético. Los genetistas clínicos deberán estar familiarizados, entrenados, y tener idoneidad suficiente para explicar los alcances, limitaciones, beneficios y utilidades de los estudios de *arrays*-CGH.

6. Los *arrays*-CGH deberían ser informados por citogenetistas, genetistas moleculares o genetistas clínicos con entrenamiento suficiente en genética humana y con experiencia demostrada en citogenética o genética molecular humana. Los *arrays*-CGH deberán ser informados siguiendo las recomendaciones internacionales (ISCN, 2009) y deberán cumplir los

mínimos estándares de calidad requeridos para cada plataforma utilizada. En los informes deberá constar la plataforma y formato de array-CGH utilizado, la densidad de los *arrays*-CGH utilizada y la forma en que ha sido analizada (*software* aplicado, etc.). Los genetistas deben registrar los resultados de los *arrays*-CGH (en términos de genotipo y fenotipo) en una base de datos adecuada para facilitar el intercambio de información. En el registro de estos pacientes en las bases de datos nacionales o internacionales deberá respetarse la legislación vigente sobre protección de datos personales y cualquier normativa nacional o internacional relacionada.

7. Los informes de los *arrays*-CGH deberían contener un conjunto mínimo de datos actualizados y un mínimo de interpretación clínica de los resultados en donde constará la información relativa al "estado del arte" del estudio, la información relativa a los datos poblacionales relativos al hallazgo, los genes OMIM eventualmente afectados e información actualizada y comparada con las bases de datos de CNV (UCSC) y las bases de datos de patologías existentes (Decipher, Human Variome Project, etc.).

8. La información relativa a los *arrays*-CGH de pacientes con fenotipos específicos debería recogerse en una base de datos nacional y/o volcarse en las internacionalmente disponibles, con objeto de ampliar la información requerida a la hora de realizar un informe clínico asistencial y con el objeto de participar en la descripción de nuevas patologías de reordenamiento genómico, incrementar la información disponible para la investigación e incrementar el conocimiento genómico en general. Esta información deberá recogerse salvaguardando todos los criterios éticos, legales y administrativos vigentes y que marquen las comisiones o comités específicos de cada institución o administración.

3. ASPECTOS ÉTICO-LEGALES

1. El diagnóstico por *arrays*-CGH se debe llevar a cabo en el marco de un proceso de consejo/asesoramiento genético adecuado, lo cual implica: a) que se constituya un equipo multidisciplinar integrado por especialistas en la enfermedad y especialistas en genética; b) que se establezca la validez analítica y clínica y de la prueba y se apliquen mecanismos de validación; c) que se diseñe un plan para garantizar la solvencia en la interpretación de los resultados, la acreditación de los profesionales involucrados en la obtención, manejo y comunicación de los resultados, lo mismo que en el asesoramiento sobre las medidas que se puedan implementar como resultado de la prueba.

2. El consentimiento debe integrarse en un proceso en el que el paciente recibe previamente una información adecuada, de manera que se garantice la validez de su otorgamiento. La información debe ser suministrada a los pacientes en forma verbal y por escrito, y también de manera adecuada y comprensible.

3. El contenido de la información previa debe contemplar diferentes aspectos. En general: a) la finalidad de la prueba: si se trata de una prueba diagnóstica o de investigación; b) la voluntariedad del sometimiento a la prueba; c) el lugar donde se van a realizar los análisis.

Y en relación con los datos que se van a obtener: d) quién informará de los resultados; e) la validez analítica y clínica de la prueba para la enfermedad de que se trate: datos de la literatura y datos del propio centro; f) la utilidad clínica previsible y el grado de incertidumbre sobre la interpretación de los datos; g) el grado de información que puede y quiere recibir el paciente; h) la posible implicación para sus familiares y que será el paciente quien decidirá sobre su comunicación; i) las personas que van a acceder a los resultados identificativos; j) que los datos se almacenarán en la historia clínica (para el caso de pruebas diagnósticas).

En relación con las medidas que se podrán tomar tras conocer los resultados: k) las medidas que se pueden adoptar como resultado de la prueba; l) que estará disponible un apoyo integral y un seguimiento tras la información de los resultados (disponibilidad de consejo genético).

En relación con el almacenamiento y el destino de las muestras: m) el destino de las muestras biológicas (cuando el destino es la investigación, se cumplirá con las previsiones específicas en este sentido. Si se trata de muestras exclusivamente destinadas al diagnóstico, es recomendable informar al paciente de que se van a almacenar, si es que es esta la opción pertinente).

Con respecto a las pruebas prenatales se deberá informar de: n) el significado prenatal de la prueba; o) la indicación de seguimiento ecográfico y clínico; p) la validación en diagnostico prenatal; q) las opciones que se pueden tomar en particular.

Con respecto a las pruebas en menores de edad, como punto añadido: los resultados serán comunicados al menor y a sus tutores o representantes legales.

Con respecto a las pruebas en sujetos que carecen de suficiente capacidad para obrar: los resultados serán comunicados a su representante legal siempre que el sujeto fuente carezca de suficiente capacidad natural de juicio en el momento del acto en cuestión. En caso contrario, será considerado sujeto capaz a todos los efectos, aunque se encuentre incapacitado judicialmente.

En cuanto a los requisitos del procedimiento (de la propia prueba de *microarrays* de CGH) se deberá informar sobre: r) el establecimiento del grado de resolución; s) la validación previa analítica y clínica de la prueba para la enfermedad de que se trate; t) la utilidad clínica en razón del conocimiento disponible; u) el control de calidad para la prueba (interno y externo); y v) la acreditación técnica y profesional de los especialistas y del laboratorio que lo realiza.

4. ASPECTOS SOCIALES Y EPIDEMIOLÓGICOS

1. Se necesita información epidemiológica sobre la frecuencia, tipología, características e impacto socioeconómico real de la discapacidad intelectual en España. Esta información deberá superar las limitaciones identificadas en la Encuesta Nacional sobre Discapacidades, Deficiencias y Estado de Salud y diferenciar la contribución de las diferentes entidades clínicas que pueden expresarse con discapacidad intelectual.

2. La aprobación por parte de las autoridades de nuevas pruebas de diagnóstico genético debería considerar el impacto sanitario de las enfermedades; la prevalencia del genotipo;

las garantías de eficacia (validez analítica, validez clínica, utilidad clínica), el coste-efectividad y la calidad de las pruebas diagnósticas; la magnitud de la asociación genotipo-enfermedad; la interacción con otros factores de riesgo; el conocimiento sobre las intervenciones preventivas o terapéuticas; el impacto económico de la incorporación de la prueba sobre los servicios sanitarios; y los aspectos éticos, legales y sociales relacionados. De otro modo, las incertidumbres con las que se aprueban estas tecnologías se trasladarán al ámbito clínico, y contribuirán al uso inapropiado y a las variaciones en la práctica clínica.

3. Las autoridades sanitarias estatales deben finalizar la elaboración de un marco regulador en el que se defina cuándo y cómo aplicar las pruebas de diagnóstico genético.

4. Es preciso impulsar la investigación traslacional, y particularmente la investigación evaluativa, para aplicar los resultados de la investigación básica sobre el genoma humano a la práctica clínica y acelerar la incorporación de estas tecnologías a los sistemas sanitarios.

5. Para reducir las variaciones indeseadas en las decisiones clínicas y mejorar los resultados de efectividad, seguridad y coste-efectividad se precisa disponer de guías de práctica clínica que incluyan información sobre las pruebas genómicas, que se actualicen periódicamente a medida que haya disponible nueva información científica.

6. Para planificar equitativa y eficientemente los nuevos servicios de diagnóstico genético, las autoridades sanitarias nacionales y regionales deberían reconsiderar, para cada tipo de prueba, si el ámbito territorial sobre el que llevar a cabo esta planificación es el de Europa, España o el de cada comunidad autónoma.

7. Se debería elaborar un catálogo con las técnicas de diagnóstico genético realizadas en los diferentes centros sanitarios públicos españoles, que incluya protocolos de derivación de muestras y de facturación entre centros.

8. Los requisitos para lograr la capacitación y acreditación profesional en los procedimientos de diagnóstico genético deberían quedar definidos cuanto antes por parte de las autoridades sanitarias autonómicas o estatales competentes.

5. ASPECTOS ECONÓMICOS

1. La revisión sistemática de la literatura económica sobre los *arrays*-CGH realizada para este capítulo ofrece pruebas sobre el coste-efectividad de esta técnica para el diagnóstico de las discapacidades del lenguaje y del aprendizaje. Esto es posible en la medida en que su mayor resolución y sensibilidad, avalada por revisiones e incluso metaanálisis, permiten un mayor número de diagnósticos, lo que contribuye a un ahorro de costes debido a la reducción de las pruebas diagnósticas que se suelen realizar cuando no se llega a un diagnóstico mediante la técnica del cariotipo convencional. No hemos encontrado estudios de calidad en los que se evalúe el coste-efectividad (o se ofrezca informa-

ción económica relevante) de esta técnica para el diagnóstico de otras enfermedades o condiciones, ni como parte de estrategias de cribado, por lo que podría ser aventurado plantear conclusiones sobre su coste-efectividad.

2. De la revisión realizada se desprende que los *arrays*-CGH son coste-efectivos para el diagnóstico de las discapacidades del aprendizaje o intelectuales, ya que su mayor coste en comparación con el cariotipo convencional se ve compensado por su mayor rendimiento diagnóstico de acuerdo a los autores de los estudios disponibles. No obstante, como en cualquier revisión sistemática de evaluaciones económicas, es necesario actuar con prudencia, ya que la constatación del coste-efectividad de una tecnología en un contexto determinado (Reino Unido o Canadá) no asegura que esta sea igual de coste-efectiva en otro contexto. Al igual que ocurre con otras tecnologías diagnósticas y terapéuticas, el coste-efectividad está determinado por las diferencias de costes y por los parámetros de efectividad asociados a la capacitación y experiencia de los profesionales que apliquen la tecnología o interpreten los resultados. Sería necesario probar la transferibilidad de las conclusiones de los estudios identificados y evaluar su validez externa, además de conocer cuál es nuestra disposición a pagar por los beneficios de estas nuevas tecnologías antes de concluir si son coste-efectivas en España. Alternativamente, podría realizarse una evaluación económica desde la perspectiva de nuestro Sistema Nacional de Salud.

3. Las evaluaciones económicas disponibles en la literatura son modelos en los que se ha evaluado una cohorte hipotética de pacientes y se han tomado datos de costes y rendimiento diagnóstico de varias fuentes. Aparte de estudiar la posibilidad de replicar estos modelos en nuestro contexto, no podemos desaprovechar las ventajas que ofrecen los estudios prospectivos con datos individuales reales. Sería recomendable que, en lo sucesivo, todo estudio experimental en el que se comparase el rendimiento diagnóstico de pruebas genéticas estuviera acompañado de una recogida de datos de utilización de recursos y de un análisis de costes que permitiera la evaluación económica de las tecnologías sanitarias.

4. La toma de decisiones, además de fundamentarse en criterios de seguridad, efectividad y coste-efectividad, debería tener en cuenta otras informaciones. Sería necesario realizar un análisis del impacto presupuestario que supondría sustituir las técnicas tradicionales por las nuevas, teniendo en cuenta el número de pruebas por patología sobre las que se podrían aplicar. De igual modo, habría que tener en cuenta otros criterios, como la ética o la equidad, en el acceso a los servicios sanitarios y en la toma de decisiones con respecto a la adaptación de nuevas tecnologías genéticas.

5. Es recomendable sustituir por la tecnología *arrays*-CGH la combinación citogenética convencional con otras técnicas de citogenética convencional, como MLPA, en el diagnóstico de niños y adultos con retraso mental. Esta sustitución se justifica tanto por razonamientos científico/asistenciales como por los económicos. La sustitución de la citogenética convencional aislada por la tecnología de *arrays*-CGH tiene una clara justificación científica/asistencial, pero una justificación económica menos clara. Los *arrays*-CGH

permiten un mejor aprovechamiento de los recursos económicos invertidos (medidos en forma del coste por anomalía detectada-diagnóstico), pero suponen un indudable incremento neto en los recursos invertidos. Por tanto, es de vital importancia realizar en cada centro un estudio previo de la viabilidad económica para asumir el incremento de presupuesto derivado del uso de los *arrays*-CGH y el coste de las pruebas de confirmación.

6. Dado el precio de la tecnología de *arrays*-CGH, es prioritaria una selección muy cuidadosa de la población a analizar y establecer protocolos de actuación clínica y de laboratorio muy estrictos que reduzcan al mínimo las repeticiones y pruebas innecesarias. Disponer de personal formado y material adecuado reduce el número de repeticiones por fallos técnicos. Es especialmente importante la creación de una plantilla de personal estable, formada y con voluntad de mejora continua. La estabilidad laboral, evitando excesivas rotaciones, y la acreditación técnica y profesional son esenciales para este objetivo.

ANEXO I. ACREDITACIÓN DE CENTROS, SERVICIOS Y ESTABLECIMIENTOS SANITARIOS

NORMAS BÁSICAS

- Real Decreto 1277/2003, de 10 de octubre, por el que se establecen las bases generales sobre autorización de centros, servicios y establecimientos sanitarios.

- Decreto 74/1998, de 2 de junio. Regula las autorizaciones de los laboratorios clínicos y se establecen sus condiciones y requisitos técnicos, así como las normas reguladoras de su actividad.

1. Andalucía

- Decreto 69/2008, de 26 de febrero, por el que se establecen los procedimientos de las autorizaciones sanitarias y se crea el Registro Andaluz de Centros, Servicios y Establecimientos Sanitarios.

- Decreto 112/1998, de 2 de junio, por el que se regulan las autorizaciones de los laboratorios clínicos y se establecen sus condiciones y requisitos técnicos, así como las normas reguladoras de su actividad.

2. Aragón

- Decreto 106/2004, de 27 de abril, del Gobierno de Aragón, por el que se aprueba el reglamento que regula la autorización de centros y servicios sanitarios en Aragón.

3. Canarias

- Decreto 68/2010, de 17 de junio, por el que se regula la autorización y registro de los centros, servicios y establecimientos sanitarios de Canarias.

4. Cantabria

- Decreto 65/1992, de 7 de septiembre, por el que se regula la autorización de centros, servicios y establecimientos sanitarios.

5. Castilla y León

- Decreto 49/2005, de 23 de junio, por el que se establece el régimen jurídico y el procedimiento para la autorización de centros, servicios y establecimientos sanitarios.

6. Castilla-La Mancha

- Decreto 13/2002, de 15-01-2002, de autorizaciones administrativas de centros, servicios y establecimientos sanitarios.

- Decreto 117/2001, de 3 de abril, de laboratorios de análisis clínicos.

7. Cataluña

- Decreto 76/1995, de 7 de marzo, del Departamento de Sanidad y Seguridad Social, por el cual se establecen los procedimientos específicos de autorización administrativa de los laboratorios clínicos y las normas reguladoras de las actividades que se realizan.

8. Comunidad de Madrid

- Decreto 110/1997, de la Comunidad de Madrid, sobre autorización de centros, servicios y establecimientos sanitarios.

- Orden 2096/2006, de 30 de noviembre, del Consejero de Sanidad y Consumo, por la que se regulan los requisitos técnico-sanitarios y de apertura y funcionamiento de los centros de diagnóstico analítico en la Comunidad de Madrid.

9. Comunidad Foral de Navarra

- Decreto Foral 214/1997, de 1 de septiembre, por el que se regulan las autorizaciones para la creación, modificación, traslado y funcionamiento de centros, servicios y establecimientos sanitarios.

10. Comunidad Valenciana

- Decreto 176/2004, de 24 de septiembre, del Consell de la Generalitat, sobre autorización sanitaria y el Registro Autonómico de Centros, Servicios y Establecimientos Sanitarios.

- Decreto 108/2000, de 18 de julio, del Gobierno Valenciano, por el que se regula la autorización de los laboratorios clínicos.

11. Extremadura

- Decreto 37/2004, de 5 de octubre, sobre autorización administrativa de centros, establecimientos y servicios sanitarios en Extremadura.

12. Galicia

- Decreto 12/2009, de 8 de enero, por el que se regula la autorización de centros, servicios y establecimientos sanitarios.

- Decreto 252/2000, de 5 de octubre, por el que se regulan los laboratorios clínicos de Galicia.

13. Islas Baleares

- Decreto 100/2010, de 27 de agosto, por el que se regula el procedimiento de autorización sanitaria de los centros, servicios y establecimientos sanitarios y el funcionamiento del Registro de Centros, Servicios y Establecimientos Sanitarios de las Illes Balears.

- Orden de 16 de diciembre de 1996, de las Islas Baleares, por la que se regulan las condiciones que deben reunir los laboratorios de análisis clínicos para su funcionamiento.

14. La Rioja

- Decreto 41/2004, de 9 de julio, por el que se establece el régimen jurídico y el procedimiento para la autorización y registro de centros, servicios y establecimientos sanitarios de La Rioja.

15. País Vasco

- Decreto 31/2006, de 21 de febrero, de autorización de los centros, servicios y establecimientos sanitarios.

- Orden de 9 de febrero de 2001, del Consejero de Sanidad, de modificación de la orden por la que se regulan las autorizaciones de creación, de realización de modificaciones y de funcionamiento de los laboratorios clínicos.

16. Principado de Asturias

- Decreto 56/2006, de 8 de junio, por el que se regula la autorización de centros y servicios sanitarios.

17. Región de Murcia

- Decreto 9/2010, de 12 de febrero, por el que se regula la acreditación de los centros, establecimientos y servicios sanitarios de la Región de Murcia, se crea la Comisión Regional de Acreditación de Centros, Establecimientos y Servicios Sanitarios, y se modifica el Decreto 73/2004, de 2 de julio, por el que se regula el procedimiento de autorización sanitaria de los centros, establecimientos y servicios sanitarios y el registro de recursos sanitarios regionales.

ÍNDICE DE TÉRMINOS

Alelo

Cada una de las versiones alternativas de un gen en un *locus* determinado. Los diferentes alelos producen variaciones en los rasgos heredados, por ejemplo el color de los ojos o los grupos sanguíneos. Cada individuo tiene dos alelos de cada gen, un alelo heredado del padre y el otro de la madre.

Alelo materno

Heredado de la madre.

Alelo mutante

Cualquier variación en la secuencia del alelo normal. Respecto a su función puede ser de tres tipos fundamentales: patológico, polimórfico o de significado incierto.

Alelo normal

El asociado al fenotipo normal es el más común en la población. Opuesto a alelo mutante. También llamado “alelo salvaje” o “alelo silvestre”.

Alelo nulo

Alelo que da lugar bien a la ausencia de producto génico, o bien a un producto sin actividad. Una deleción del gen es necesariamente un alelo nulo.

Alelo paterno

Heredado del padre.

Alelo patológico o mutación patológica

Variación en la secuencia del alelo normal que resulta en una proteína cuya función está alterada total o parcialmente.

Alelo de penetrancia completa

Alelo que tiene una repercusión fenotípica en todos los portadores de ese alelo.

Alelo de penetrancia incompleta (o reducida)

Alelo que no tiene una repercusión fenotípica en todos los individuos que son portadores, sino solo en una porción de ellos.

Alelo polimórfico o polimorfismo

Variación en la secuencia del alelo normal que no tiene repercusión en la función de la proteína (variantes normales) y que se observa en el 1% de la población.

Alelo con una variante polimórfica de significado desconocido

Variación en la secuencia del alelo normal cuyo efecto en la función de la proteína no es conocido hasta que se realicen estudios posteriores que correlacionen ese genotipo (secuencia) con el fenotipo en una población suficientemente amplia. Su destino es convertirse en un polimorfismo o una mutación patológica.

Análisis de matrices de ADN-DNA *microarray analysis*

La hibridación genómica comparada realizada sobre matrices de ADN que permite la detección simultánea de variaciones submicroscópicas en el número de copias de ADN o en la expresión de uno o múltiples genes a lo largo de todo el genoma.

Autosoma-autosómico

Cualquier cromosoma excepto los sexuales X o Y. Los humanos tienen 22 parejas de autosomas numeradas del 1 al 22. Se refiere a cualquiera de los cromosomas que no son los determinantes del sexo (es decir, X e Y) o a los genes que están localizados en esos cromosomas.

Cariotipo

Fotografía de los cromosomas de una célula, cortados y dispuestos en pares de acuerdo a su tamaño y al patrón de bandas y de acuerdo a una clasificación estándar.

Codón

En el ADN o ARN, secuencia de tres nucleótidos que codifica determinado aminoácido o indica el comienzo o la terminación del proceso de traducción (codón de inicio, parada o terminación).

Cromosoma

Estructura física, también llamada cromatina, que consiste en una molécula de ADN compactado organizada en genes y mantenida por proteínas llamadas histonas.
Las células humanas contienen normalmente 46 cromosomas dispuestos en 23 pares, 22 de los cuales son autosomas (cromosomas no sexuales) y un par son los cromosomas sexuales. En los hombres el par de cromosomas sexuales son heterólogos (diferentes) y se denominan X e Y. En las mujeres el par de cromosomas sexuales es homólogo: existen dos copias del cromosoma X.

Cromosomopatía

Alteración en el número y/o estructura de los cromosomas.

Enfermedad monogénica

Condición de enfermedad que se manifiesta y tiene su origen en la alteración (mutación) patológica de un único gen.

Enfermedad multifactorial

Condición de enfermedad en cuyo origen o manifestación se tiene certeza, o se sospecha, la contribución combinada de uno o más genes y de factores medioambientales, generalmente desconocidos.

Epigenética *(véase metilación)*

Cambios reversibles de ADN (modificaciones químicas) que modifican la expresión de los genes que son objeto de los mismos. Los tipos de cambios epigenéticos más frecuentes son la metilación de la citosina del ADN, así como la metilación, acetilación y fosforilación de las proteínas histonas que conforman la cromatina. La metilación más estudiada es una modificación del ADN, en la que un grupo metilo es trasferido desde S-adenosilmetionina a una posición C-5 de citosina por una ADN-5 metiltrasferasa. La metilación del ADN ocurre casi exclusivamente en dinucleótidos CpG y tiene un importante papel en la regulación de la expresión del gen.

Exón

Secuencia codificante de ADN.

Expresividad variable

Variación de las manifestaciones clínicas (tipo e intensidad) de una enfermedad genética entre individuos que presentan la misma alteración genética, incluso dentro de la misma familia. Hay varias explicaciones posibles, entre ellas: diferentes mutaciones en el mismo gen (heterogeneidad alélica); diferentes mutaciones en varios genes en diferentes *locus* (heterogeneidad genética); existencia de genes modificadores (otros genes que afectan a la expresión del gen de interés); factores medioambientales y otros factores desconocidos.

¿Cuál es la diferencia entre penetrancia y expresividad variable?
La penetrancia es la proporción de individuos con una mutación patológica que presentan manifestaciones clínicas de la patología asociada a esa mutación. El término penetrancia se aplica normalmente a las enfermedades autosómicas dominantes.
La expresividad variable se refiere al rango o espectro de manifestaciones clínicas observadas en individuos que presentan una patología determinada. El término expresividad variable se aplica a enfermedades con cualquier patrón de herencia y es independiente de la penetrancia.

¿De qué forma influye la expresividad variable en la penetrancia?
La penetrancia depende de las manifestaciones de enfermedad que se utilizan para determinar si un individuo está afectado. Por ejemplo, se puede suponer que los individuos con mínimas manifestaciones de una patología autosómica dominante no están afectados, por lo que la penetrancia reducida en este caso sería tan solo aparente.

Extremos 5'-3'

Son términos que, en biología molecular y genética indican direccionalidad. Hacen referencia a la orientación química de punta a punta de un solo filamento de ADN o ARN. La posición relativa de estructuras a lo largo de un filamento de ácido nucleico, incluyendo los centros de unión de genes y varias proteínas, usualmente se notan como: *upstream* (algo así como contra corriente o río arriba) si es hacia el extremo 5', o *downstream* (río abajo) si es hacia el extremo 3'. La importancia de tener esta convención de nombres reside en el hecho de que los ácidos nucleicos solo pueden ser sintetizados *in vivo* en una dirección 5' (leído 5 prima) a 3' (leído 3 prima), porque la polimerasa usada para ensamblar nuevos filamentos debe unir un nuevo nucleótido al grupo 3'-hidroxilo (-OH) a través de un enlace fosfodiéster. Por convención, las secuencias de filamentos simples de ADN o ARN se escriben en dirección 5' a 3'.

Fenocopia

Individuo o grupo de individuos de una población que, careciendo de un genotipo dado, posee el mismo fenotipo que aquel que sí posee dicho genotipo. Esto es, que expresa un carácter independientemente de su dotación de genes debido a la injerencia de un factor del medio ambiente, y que dicha expresión es compartida por otro tipo de individuos en los que el origen es endógeno.

Fenotipo

Características físicas y/o bioquímicas observables de la expresión de uno o varios genes. Conjunto de rasgos clínicos de un individuo con un genotipo determinado.

Frecuencia alélica *(sinónimo: frecuencia génica)*

Proporción de individuos de una población que han heredado una mutación o variante génica específica.

Frecuencia de portadores

Proporción de individuos en una población que tienen una sola copia de una variante genética (mutación o polimorfismo).

Gen

Unidad básica de la herencia que consiste en un segmento de ADN que codifica una proteína específica o un segmento de una proteína (o una molécula de ARN) con una característica o función determinadas.

Gen de susceptibilidad

Gen que cuando sufre una mutación incrementa la probabilidad de que un individuo desarrolle determinada enfermedad o trastorno.

Genotipo

Constitución genética de un organismo o célula; se refiere también al grupo específico de alelos heredados en un *locus*.

Germinal

En genética, término que hace referencia a la dotación y secuencia del ADN con la que se nace. Es la suma más o menos exacta de las secuencias de las células germinales de los progenitores desde el momento de la fecundación.

GWAS *(del acrónimo inglés Genome Wide Association Study)*

Técnica genómica de alto rendimiento que consiste básicamente en estudiar en una cohorte de casos (tanto índice como controles) el genotipo mediante *microarrays* de genotipado, estudiar las variantes alélicas presentes y establecer posibles asociaciones entre condiciones observadas (fenotipo) y genotipo o haplotipos. El rango de genotipos estudiados es del orden de cientos de miles distribuidos de forma representativa por todo el genoma.

Haplotipo

Conjunto de alelos contenidos en un *locus* (o en varios *loci*) de una misma dotación haploide. El haplotipo podemos referirlo a un solo *locus* o a un genoma completo, pero siempre se refiere a uno de los dos alelos de cada gen.

Haplotipo (análisis)

Estudio de genética molecular para identificar un conjunto de segmentos de ADN que están estrechamente relacionados en su modo de herencia (ligados). Se utiliza en el análisis de ligamiento o cuando un rasgo o característica determinados presentan desequilibrio de ligamiento con un marcador genético o un grupo de marcadores.

Hemicigoto

Situación en la que un individuo presenta solo un miembro del par de cromosomas, o un segmento del cromosoma, en lugar de los dos normales.

Heterocigoto

Individuo que tiene dos alelos diferentes en un *locus*, uno en cada cromosoma. En el caso de una mutación patológica, un alelo es normal y otro anormal.

Heterocigoto compuesto

Individuo que tiene dos alelos mutados diferentes en un mismo *locus*, uno en cada cromosoma; normalmente se refiere a los individuos afectados por una enfermedad autosómica recesiva.

Heterocigoto doble

Individuo que es heterocigoto para mutación en dos *loci* genéticos diferentes. Es decir, es portador de dos mutaciones en genes distintos.

Heterogeneidad alélica

Diferentes mutaciones producidas en un mismo gen que dan lugar a un fenotipo único.

Heterogeneidad genética

Situación en que las mutaciones producidas en genes distintos dan lugar al mismo fenotipo.

Homocigoto

Individuo que tiene dos alelos idénticos en un mismo *locus* determinado, uno en cada cromosoma.

Impronta-*Imprinting*

Proceso mediante el cual los cromosomas de origen materno y paterno son modificados químicamente por separado. Esto da lugar a la expresión diferencial de determinados genes dependiendo del origen parental del cromosoma.

Inactivación del cromosoma X-X-*chromosome inactivation*

En las mujeres, fenómeno mediante el cual un cromosoma X (heredado de la madre o del padre) es inactivado aleatoriamente y precozmente en las células embrionarias, y se mantiene inactivado en todas las células descendientes; fue descrito por primera vez por la genetista Mary Lyon.

Inmunohistoquímica

Procedimiento histopatológico que se basa en la utilización de un anticuerpo específico, previamente marcado mediante un enlace químico con una enzima que puede transformar un sustrato en visible, sin afectar la capacidad del anticuerpo para formar un complejo con el antígeno, aplicado a una muestra de tejido orgánico, correctamente fijada e incluida en parafina. El complejo antígeno-anticuerpo así formado mediante la utilización de alguna de las técnicas específicas (peroxidasa, antiperoxidasa, fluoresceína, etc.) puede ser localizado e identificado dentro de las muestras tisulares o citológicas a estudiar.

Intrón

Secuencia no codificante de ADN que se transcribe a ARN mensajero (ARNm) en su estado inmaduro, pero es escindida del mismo al transformarse en ARNm maduro antes de la traducción.

Locus (plural: *loci*)

Lugar o localización física de un gen específico en un cromosoma.

Metilación

Unión de grupos metilo a las citosinas del ADN. Se relaciona con una transcripción reducida del gen y se considera el mecanismo principal por el cual se produce la inactivación del cromosoma X y la impronta genómica.

Microarray

Superficie sólida sobre la que son depositados y fijados secuencias de genes o fragmentos de genes siguiendo un orden espacial determinado. Se utilizan para estudios de alta densidad, es decir, para analizar muchos genes/miRNA/SNP, etc., al mismo tiempo en el tejido de interés.

Microarray de CGH

Tipo de *microarray* destinado a detectar, mediante hibridación simultánea de un ADN problema frente a un ADN referencia marcados diferencialmente, los cambios en la dosis de ADN presentes en esa muestra respecto a la de referencia. Los *arrays*-CGH incluyen sondas de ADN en diferentes formatos como oligonucleótidos o BAC (*bacterial artificial chromosomes*), entre otros.

Micromatriz *(véase microarray)*

Modelo de herencia *(sinónimos: modo o patrón de herencia)*

Manera en la que un determinado rasgo o trastorno genético se transmite de una generación a la siguiente. Son ejemplos el modo de herencia autosómico, dominante y recesivo, el modelo ligado al cromosoma X, dominante y recesivo, y la herencia mitocondrial.

Autosómico dominante *(modelo de herencia)*

Término que se utiliza para describir un rasgo o patología asociados a un determinado alelo, que están presentes en todos los individuos que han heredado una sola copia de dicho alelo (heterocigotos). Se refiere específicamente a un gen de uno de los 22 pares de autosomas. La probabilidad de que el portador del alelo lo transmita a su descencia es del 50% para cada descendiente (cada gameto tiene un 50% de probablidad de llevar el alelo).

Autosómico recesivo *(modelo de herencia)*

Término que se utiliza para describir un rasgo o patología que requiere la presencia de las dos copias de un determinado alelo para que se exprese el fenotipo. Se refiere específicamente a los genes de uno de los 22 pares de autosomas. La probabilidad de que el portador del alelo lo transmita a su descencia es del 50% para cada descendiente (cada gameto tiene un 50% de probablidad de llevar el alelo). Sin embargo, como el rasgo es recesivo, para que el carácter se manifieste es absolutamente necesario que el otro progenitor sea también portador y lo transmita. Esta coincidencia implica que el riesgo de presentar un descendiente afecto, si ambos progenitores son portadores, es del 25%.

Dominante ligado al cromosoma X

Describe un rasgo o trastorno de manifestación dominante causado por una mutación en un gen del cromosoma X. El fenotipo está expresado en mujeres heterocigóticas, así como en varones hemicigóticos (que solo tienen un cromosoma X); los varones afectados suelen presentar un fenotipo más severo que las mujeres afectadas. La transmisión del rasgo por parte del padre afectado es del 100% a sus hijas, que manifestarán todas dicho rasgo, y a ninguno de sus hijos. La transmisión del carácter por parte de la madre afectada es al 50% de todos sus descendientes (sean hijos o hijas).

Recesivo ligado al cromosoma X

Modo de herencia en el que una mutación en un gen del cromosoma X hace que el fenotipo esté expresado en varones que son hemicigóticos para la mutación del gen (es decir, solo tienen un cromosoma X) y en mujeres que son homocigóticas para la mutación (es decir, presentan una copia de la mutación del gen en cada uno de los dos cromosomas X). Las portadoras que tienen una sola copia de la mutación no suelen expresar el fenotipo, aunque las diferencias en la inactivación del cromosoma X pueden dar lugar a distintos grados de expresión clínica, como ocurre en el síndrome del X frágil. La transmisión del rasgo por parte del padre afectado es del 100% a sus hijas (aunque ninguna de ellas lo manifestará salvo que la madre sea también portadora de la mutación) y a ninguno de sus hijos. La transmisión del carácter por parte de la madre afectada es al 50% de todos sus descendientes (sean hijos o hijas).

Mutación *(sinónimo: alteración de la secuencia)*

Cualquier alteración de la secuencia normal de un gen. Puede ser patológica o no patológica.

Mutación bialélica

Alteración en las secuencias de las dos copias de un gen que tiene cada individuo.

Mutación de línea germinal (mutación germinal)

Presencia de un gen alterado en el óvulo o espermatozoide (célula germinal) que puede transmitirse a las generaciones siguientes.

Mutación a nivel somático (mutación somática)

Alteración en un gen que ocurre en una célula no germinal del individuo y que, por tanto, no se transmitirá a su descendencia. Son las mutaciones habitualmente halladas en las células que forman los tumores.

Mutación *de novo-de novo mutation (sinónimos: mutación génica de novo, mutación génica nueva, mutación nueva)*

Alteración en un gen que está presente por primera vez en un miembro de una familia como resultado de una mutación producida en una célula germinal (óvulo o espermatozoide) de uno de los progenitores o en el zigoto.

Mutaciones patológicas

Las que dan lugar a una función anormal del gen y a un fenotipo alterado. Los tipos de mutaciones patológicas son los siguientes:

- Por sustitución de nucleótidos (mutaciones puntuales) que dé origen a un cambio en la secuencia de aminoácidos, a un final anticipado de la traducción (proteína truncada), y a cambios en el procesamiento del ARN mensajero o en su regulación.
- Por deleciones (pérdida) o inserciones (ganancia) de un pequeño número de bases.
- Por grandes deleciones, inversiones, fusiones y duplicaciones que afectan a grandes regiones del ADN.
- Por expansión de secuencias con tripletes de aminoácidos.

Mutación no patológica *(polimorfismo: variantes normales)*

Mutaciones que no tienen efectos adversos sobre la función del gen y no dan lugar a un fenotipo alterado (enfermedad).

Pariente de primer grado

Cualquier individuo que esté separado por una meiosis de uno de los miembros de su familia (es decir, padre/madre, hermano/a, hijo/a).

Pariente de segundo grado

Cualquier individuo que esté separado por dos meiosis de uno de los miembros de su familia; familiar con el que un individuo comparte la cuarta parte de sus genes (es decir, abuelos, nietos, tío, tía, sobrino, sobrina, hermanastros).

Patrón mendeliano de herencia *(véase modelos de herencia)*

Mendel describió dos tipos de “factores” (genes) de acuerdo a su expresión fenotípica en la descendencia: los dominantes y los recesivos. Pero si incorporamos el hecho de que los individuos de sexo femenino tienen dos cromosomas X (XX), mientras los masculinos tienen un cromosoma X y uno Y (XY), quedan conformados cuatro modos o “patrones” según los cuales se puede trasmitir una mutación simple.

Penetrancia

Proporción de individuos que presentan una mutación causante de una patología determinada y presentan signos clínicos de esa patología. La mayor parte de las veces este término se refiere a las patologías con herencia autosómica dominante.

Polimorfismo *(sinónimo: variante normal; véase mutación polimórfica)*

Mutación que no tiene efectos adversos sobre la función del gen y no da lugar a un fenotipo alterado (enfermedad).

Probando *(sinónimos: caso índice, propósito)*

Individuo a través del cual se identifica a una familia con una patología genética. Puede ser el consultante (individuo que solicita la consulta o el asesoramiento genéticos) y estar o no afectado por la enfermedad.

Puntos calientes de mutación-*hotspot mutation region*

Secuencias de ADN muy susceptibles a mutaciones debido a una inestabilidad inherente, tendencia hacia un entrecruzamiento desigual o predisposición química a sustituciones de nucleótidos simples; región en la que se observan mutaciones con más frecuencia de la habitual.

Quimioprevención *(sinónimo: quimioprofilaxis)*

En medicina, utilización de sustancias químicas para prevenir la aparición de una enfermedad. Frecuente en Oncología, consiste en la utilización de fármacos antes de que aparezca una enfermedad cancerosa. El ejemplo más conocido es la utilización de antiestrógenos como el tamoxifeno durante cinco años, después del tratamiento curativo de un cáncer de mama con receptores estrogénicos positivos para aumentar la supervivencia.

Retinoblastoma

El retinoblastoma es un cáncer de la retina. Es causado por una mutación en la proteína Rb, codificada por un gen supresor tumoral denominado RB1.1. Este tumor se presenta en mayor medida en niños pequeños y representa el 3% de los cánceres padecidos por los menores de 15 años. Este tipo de cáncer es un modelo paradigmático del cáncer hereditario, aunque puede no serlo. Cuando la enfermedad afecta a ambos ojos, es siempre hereditaria. El paciente con retinoblastoma hereditario es portador de una mutación germinal del gen del retinoblastoma.

Somática

En genética, término que hace referencia a las variaciones en el secuencia del ADN que se adquieren durante la vida y no son trasmisibles a la descendencia.

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

AACAP: American Academy of Child and Adolescent Psychiatry
ACCE: Analytic Validity, Clinical Validity, Clinical Utility y Ethical Implications
ACM: anomalías congénitas múltiples
ACMG: American College of Medical Genetics
ADN: ácido desoxirribonucleico
AETSA: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía
ARN: ácido ribonucleico
AUNETS: Red de Agencias y Unidades de Evaluación de Tecnologías Españolas
AVAC: años de vida ajustados por calidad
BAC: cromosomas artificiales bacterianos *(bacterial artificial chromosome)*
BNS: beneficio neto sanitario
CBSE: Centro de Ciencia e Ingeniería Biomolecular
CC. AA.: comunidades autónomas
CDC: Centers for Diseases Control
CE: conformidad europea
CEI: Comité Ético de Investigación
CEQA: Cytogenetics European Quality Assesment
CGH: hibridación genómica comparada *(comparative genomic hybridization)*
CI: coeficiente de inteligencia; consentimiento informado *(véase contexto)*
CIBERER: Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras
CIE-10: International Classification of Diseases, 10th Revision
CIE: Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud
CIL: coeficiente de inteligencia límite
CNA: alteración en el número de copias *(copy number alteration)*
CNIO: Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas
CNV: alteración en el número de variaciones *(copy number variations)*
CRD: Centre for Reviews and Dissemination
DGP: diagnóstico genético preimplantacional
DSM-IV-TR: American Association on Intellectual and Developmental Disabilities y el Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders
DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders
EDDE.99: Encuesta Nacional sobre Discapacidades, Deficiencias y Estado de Salud, que se realizó en 1999
EEG: electroencefalografía
EGAPP: Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention
EGM: estudios genéticos moleculares

EMQN: European Molecular Genetics Quality Network
ENAC: Entidad Nacional de Acreditación
ETM: espectrometría por tándem masas
FDA: Food and Drug Administration
FEAPS: Federación Española de Asociaciones a Favor de las Personas con Discapacidad.
FISH: hibridación *in situ* fluorescente *(fluorescent in situ hybridization)*
HIP: hoja de información al paciente
INE: Instituto Nacional de Estadística
INGEMM: Instituto de Genómica Médico y Molecular
ISCA: International Standard Cytogenomic Array
ISCN: Internacional System for Chromosome Nomenclature
IVD: diagnóstico *in vitro (in vitro diagnostic)*
IVE: interrupción voluntaria del embarazo
LIB: Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica
LMA: leucemia mieloide aguda
LOH: pérdida de heterogosidad *(loss of heterozygosity)*
MAD: *microarrays* de dosis o *arrays*-CGH
MILE: aplicación de los *microarrays* de expresión al diagnóstico de las leucemias mieloides agudas *(microarray innovations in leukemia study)*
MLPA: amplificación de sondas por *multiplex* dependiente de ligado de ADN *(multiplex ligation-dependent probe amplification)*
NCBI: Centro Nacional para la Información Biotecnológica
NIH: National Institute of Health
OGT: Oxford Gene Technology's
OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man
OMS: Organización Mundial de la Salud
PCR: reacción en cadena de la polimerasa
QALY: años de vida ajustados por calidad *(quality adjusted life year)*
REGECESS: Registro General de Centros, Establecimientos y Servicios Sanitarios
RGD: retraso global del desarrollo
RM: retraso mental
RM/DI: retraso del desarrollo o mental/discapacidad intelectual de causa no explicable
RMLM: retraso mental leve/moderado
RMN: resonancia magnética nuclear
RMS: retraso mental o discapacidad intelectual severa
SKY: cariotipo espectral multicolor
SNC: sistema nervioso central
SNP: polimorfismos de nucleótico único *(single nucleotide polymorphisms)*
SNS: Sistema Nacional de Salud
TAC: tomografía axial computarizada
TEA: trastornos del espectro autista
UCSC: Universidad de California, en Santa Cruz, en los Estados Unidos
UE: Unión Europea
VOUS: desequilibrios genómicos de significación clínica desconocida *(variant of uncertain significance)*