

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

Marco para la evaluación de las
pruebas genéticas en el
Sistema Sanitario Público de
Andalucía

Sevilla, febrero 2005

Informe 2 / 2005



Avda. de la Innovación s/n. Edificio ARENA 1
41020 Sevilla - ESPAÑA (SPAIN)

Teléfono +34 955006638, Fax +34 955006677

Email: aetsa.csalud@juntadeandalucia.es

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

www.juntadeandalucia.es/salud/orgdep/AETSA

Autores: Soledad Márquez Calderón y Eduardo Briones Pérez de la Blanca

Documentación: Antonio Romero Tabares, M^a Jesús Pérez Díaz

Revisores externos:

Este documento se ha beneficiado de forma importante de las aportaciones de:

- Salud Borrego López
Unidad Clínica de Genética y Reproducción
Hospitales Universitarios Virgen del Rocío, Sevilla
- Ana Carriazo Pérez de Guzmán
Servicio de Cartera de Servicios
Dirección General de Asistencia Sanitaria
- José Antonio Castilla Alcalá
Unidad de Reproducción
Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada
- José Expósito Hernández
Médico oncólogo. H. Universitario Virgen de las Nieves, Granada
Director del Plan Integral Oncológico de Andalucía
- Ildelfonso Hernández Aguado
Catedrático de Medicina Preventiva y Salud Pública
Universidad Miguel Hernández, Elche
Servicio Andaluz de Salud

La Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía y los autores reconocen y agradecen a los revisores su dedicación y aportaciones.

Los contenidos del informe son responsabilidad de los autores, procediendo el eximente habitual en el caso de los revisores.

Este documento puede citarse como:

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.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	4
1.1. Contexto y justificación del informe	5
1.2. Definición de prueba genética	8
2. TIPOS DE PRUEBAS GENÉTICAS SEGÚN LA FINALIDAD DE SU UTILIZACIÓN	10
2.1. Pruebas con finalidad diagnóstica confirmatoria	10
2.2. Pruebas con finalidad de cribado	11
2.3. Pruebas con finalidad predictiva.....	11
3. MARCO PARA LA EVALUACIÓN DE PRUEBAS GENÉTICAS CON OBJETO DE TOMAR DECISIONES SOBRE SU INCORPORACIÓN A LA PRÁCTICA CLÍNICA	13
3.1. ¿Qué nivel y tipo de evidencia son necesarios para pasar de la investigación a la utilización?	15
3.2. Criterios de valoración para la incorporación de nuevas pruebas genéticas a la cartera de servicios	16
3.2.1. Valoración de la evidencia científica existente sobre la validez analítica de la prueba	18
3.2.2. Valoración de la evidencia científica existente sobre la validez clínica de la prueba	19
3.2.3. Valoración de la evidencia científica existente sobre la utilidad clínica de la prueba	21
3.2.4. Valoración de las consecuencias sociales e implicaciones éticas del uso de la prueba genética en la práctica clínica.....	27
3.2.5. Estimación del impacto económico y en la organización	29
4. CONSIDERACIONES FINALES	31
4.1. Un documento para actualizar en el futuro y servir de base al debate.....	31
4.2. La elaboración de una guía de apoyo a las decisiones de incorporación de pruebas genéticas a la cartera de servicios.....	32
4.3. La necesidad de abordar otros aspectos clave no tratados en este informe.....	33
5. REFERENCIAS.....	34
6. ANEXO I: LISTA DE PREGUNTAS BASADA EN EL MODELO ACCE	38

1. INTRODUCCIÓN

El conocimiento del impacto de la genética en la salud humana se inicia con la identificación de asociaciones entre variantes genéticas y enfermedades concretas, a través de estudios epidemiológicos (1,2). La derivación de relaciones causales a partir de estos estudios suele ser difícil, ya que la mayor parte de las enfermedades son multifactoriales y además existen interacciones entre diversos genes y entre genes y factores ambientales.

El estudio de una variante genética en el contexto de la práctica clínica no se plantea (o no debería plantearse) hasta que la relación causal entre dicha variante y un determinado problema de salud está suficientemente establecida. Es decir, la base del desarrollo y uso de pruebas genéticas está en los resultados de los estudios de epidemiología genética.

Una vez que se considera la evaluación de una nueva prueba genética para su posible incorporación y uso en la práctica clínica, la cuestión fundamental a responder —como en cualquier otra intervención o tecnología sanitaria— es si produce algún beneficio en términos de salud sobre la mejor alternativa existente para la situación clínica donde va a utilizarse (indicación), y si este beneficio supera a los posibles riesgos.

Al mismo tiempo, y siguiendo la corriente de la medicina basada en la evidencia y la investigación de resultados, la comparación debería hacerse mediante estudios bien diseñados y en base a resultados relevantes y finales (por contraposición a resultados intermedios).

1.1. CONTEXTO Y JUSTIFICACIÓN DEL INFORME

La genética humana es un campo de enorme desarrollo en la actualidad y va a seguir siéndolo en el futuro. La intensidad de la investigación en genética molecular está llevando a un desarrollo muy rápido de nuevas pruebas genéticas. En una encuesta realizada en 2002 se encontró que en España existían pruebas basadas en el análisis de ADN molecular para 214 enfermedades genéticas (3). Actualmente, en Estados Unidos hay más de 1000 pruebas, aproximadamente 760 están disponibles en la práctica y 325 en proceso de investigación (GeneTests: <http://www.geneclinics.org> ¹). En Europa se prevé que en los próximos años el número de pruebas genéticas se multiplique. Y todo esto ocurre sin que haya todavía un marco de regulación que garantice la calidad del diagnóstico genético (4).

Este contexto de emergencia constante de nuevas pruebas genéticas, se caracteriza además por la magnitud de las expectativas sobre los beneficios de las mismas y de la genética en general, tanto en el ámbito sanitario como en la población. Esto no facilita precisamente una evaluación objetiva y exenta de prejuicios.

Estas expectativas pueden estar relacionadas –entre otras cosas- con algún caso concreto de buenos resultados del uso de una prueba utilizada para una enfermedad hereditaria, como es la fenilcetonuria. En este problema de salud existe un modelo causal simple y un genotipo de alta penetrancia (en los casos con la característica genética, la enfermedad se produce prácticamente siempre que se dé una dieta con fenilalanina), una población fácilmente identificable, una prueba fiable utilizada en el marco de un protocolo completo de cribado y un tratamiento que es efectivo si se inicia a tiempo (1). Sin embargo estas circunstancias son muy raras, y no se dan en las enfermedades comunes, que son multicausales, asociadas a factores ambientales y a diversos factores genéticos. En estos casos, la presencia de una variante genética tiene un valor predictivo mucho menor. De hecho, existe una relación inversa entre la frecuencia de una variación genética en la población y su penetrancia (5).

¹ Consultado el 14 de diciembre de 2004

Por otra parte, al igual que en otras tecnologías, las pruebas genéticas son productos en los que existe un enorme mercado potencial, no solo para la industria que las comercializa sino para otras industrias de productos sanitarios (como es el caso de fármacos que verían incrementada su utilización si el uso de la prueba genética se generalizase). Por este motivo, los responsables de la gestión de los servicios de salud, los profesionales y los propios ciudadanos van a estar sometidos a ofertas constantes de nuevas pruebas en el futuro inmediato por parte de la industria, mayores en la medida que la tecnología se vaya simplificando, como ya está ocurriendo con las matrices multigénicas (*biochips*).

Los planes de marketing de las industrias de productos sanitarios son cada vez más potentes y abarcan todo el espectro posible de decisores y grupos de presión. Además de las estrategias clásicas de abordaje de los profesionales médicos y sus sociedades científicas, cada vez con más frecuencia se incluye la presentación del producto a los responsables de definir las carteras de servicios de los servicios de salud y a las asociaciones de pacientes. Esto es preocupante en aquellos casos en que la prueba que se pretende introducir viene avalada por escasos estudios, que no cumplen unos criterios adecuados de calidad metodológica y que no pasan de valorar resultados intermedios.

En Estados Unidos se empiezan a ver campañas de marketing dirigidas directamente a la población, como la que puso en marcha la compañía proveedora de las pruebas BRCA1/2 para cáncer de mama y ovario a finales de 2002 en algunas ciudades americanas, a pesar de que los datos que existen sobre la validez y utilidad clínica de estas pruebas en población general son muy limitados. Estas campañas consiguieron un incremento del uso de las pruebas genéticas y de las peticiones de derivación a servicios de oncología y de genética realizadas por los usuarios a sus médicos (6).

Desafortunadamente, la experiencia muestra ya que en los países desarrollados muchas pruebas genéticas para enfermedades comunes se están ofreciendo para su utilización en la práctica clínica antes de que haya estudios sobre los beneficios y riesgos de las intervenciones en las personas con susceptibilidad genética (1) e incluso en casos donde no hay un tratamiento efectivo disponible (7).

Por todo lo anterior, se impone la necesidad una reflexión profunda sobre la incorporación de los avances en genética en los servicios sanitarios, así como el establecimiento de marcos y circuitos de evaluación de las nuevas pruebas genéticas, con la finalidad de incorporar a la cartera de servicios aquellas que aportan valor a la salud de los ciudadanos y que lo hacen de forma coste-efectiva. Este marco va a tener aspectos comunes con otros de evaluación de nuevas tecnologías, desarrollados previamente por la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA) (8,9), así como aspectos específicos que tengan en cuenta las peculiaridades de las pruebas genéticas.

La preocupación por avanzar de una forma planificada en el campo de la genética se ve recogida en el III Plan Andaluz de Salud, uno de cuyos objetivos es “Establecer la estrategia de intervención en genética, tanto en el campo de la investigación como en el de la prestación de servicios”. En el mismo Plan de Salud se define como criterio de evaluación de este objetivo la elaboración del marco de evaluación para definir la cartera de servicios en el ámbito de la genética médica; cometido que se encarga a la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (10).

El presente informe pretende dar respuesta al encargo que la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía tiene para elaborar un marco de evaluación para la incorporación de nuevas pruebas genéticas a la cartera de servicios del Sistema Sanitario Público de Andalucía.

Por tanto, el objetivo principal de este Marco de Evaluación es proponer las principales dimensiones y criterios que deben tenerse en cuenta para la toma de decisiones sobre incorporación de pruebas genéticas a la cartera de servicios del Sistema Sanitario Público de Andalucía. Esta propuesta de criterios servirá posteriormente de soporte para la elaboración de una guía o herramienta de apoyo a la toma de decisiones. Además, los criterios que se proponen deben ser útiles para determinar qué pruebas genéticas están

en fase de investigación según la evidencia científica disponible en un momento dado.

1.2. DEFINICIÓN DE PRUEBA GENÉTICA

No existe un consenso amplio en la definición de prueba genética (11); de hecho, un reciente documento de la Comisión Europea recoge en sus recomendaciones la necesidad de un acuerdo global al respecto (12). Los National Institutes of Health han considerado como prueba genética el análisis del ADN, ARN, cromosomas, proteínas o ciertos metabolitos, con el fin de detectar alteraciones relacionadas con un problema heredable (<http://www.genetests.org>)². Esto puede hacerse mediante (2):

- Análisis molecular de ADN o ARN relacionado con un gen (prueba directa).
- Análisis de marcadores co-heredados con un gen causante de una enfermedad (prueba de ligamiento).
- Análisis de proteínas u otros metabolitos (prueba bioquímica o inmunoquímica).
- Examen de cromosomas (prueba citogenética).

Estos métodos pueden usarse individualmente o combinados. A veces, una estrategia de cribado de una enfermedad genética puede conllevar varias pruebas, que se hacen en serie (solo si una es positiva se pasa a la siguiente). Por ejemplo, en algunos programas de cribado de fibrosis quística en recién nacidos se realiza en primer lugar la medición del tripsinógeno inmuno-reactivo en una gota de sangre. Solo cuando éste presenta valores elevados, se pasa a realizar un análisis del ADN (13).

Las pruebas genéticas comparten aspectos comunes con otras pruebas de laboratorio, pero tienen una serie de características propias (<http://www.geneclinics.org>)³:

² Consultado el 29 de julio de 2004

³ Consultado el 16 de julio de 2004

- Los resultados generalmente no sólo son aplicables al paciente sino también a otros miembros de la familia y a los hijos que pueda tener en el futuro.
- Debido a que la mayoría de problemas genéticos son raros, las pruebas genéticas se hacen generalmente solo por laboratorios especializados.
- Suelen hacerse en el contexto de una consulta genética, que debería incluir todos los aspectos del consejo genético, desde la información previa a la prueba y el consentimiento informado, a la interpretación de la prueba y servicios de seguimiento médico y psicológico cuando estén indicados (7).
- Para que una prueba genética pueda aportar resultados con significado clínico puede necesitarse varias metodologías y que otros familiares se sometan a ella.

2. TIPOS DE PRUEBAS GENÉTICAS SEGÚN LA FINALIDAD DE SU UTILIZACIÓN

Para definir un marco de evaluación es necesario en primer lugar situar a las pruebas genéticas dentro de la tipología de tecnologías sanitarias. Se trataría de tecnologías con finalidad diagnóstica, que a su vez podrían tener carácter confirmatorio, de cribado o de estimación de la predisposición a un problema de salud.

La mayoría de las pruebas genéticas disponibles para uso clínico se utilizan para ayudar al diagnóstico de enfermedades raras. Sólo en torno a un 5% son aplicables a enfermedades comunes que se inician en la edad adulta; en estos casos suele tratarse de pruebas para identificar variantes de un gen asociado con la susceptibilidad a una enfermedad en una familia de alto riesgo (por ejemplo: BRCA1 para cáncer de mama) (14). Sin embargo, en la medida que avanza la epidemiología genética, la tendencia es hacia un aumento del uso de pruebas para prevención y tratamiento de problemas de salud frecuentes y de inicio en la edad adulta (7). El impacto previsible de una prueba de este tipo (para una enfermedad común) es enorme, dada la alta utilización que supondría a nivel poblacional.

Las pruebas genéticas pueden clasificarse como de finalidad diagnóstica confirmatoria, de cribado y predictivas (2, 15).

2.1. PRUEBAS CON FINALIDAD DIAGNÓSTICA CONFIRMATORIA

Su objetivo sería confirmar o excluir el diagnóstico de una enfermedad, ya sea antes del nacimiento (prueba prenatal) o después. Normalmente se hacen en enfermedades con una base genética estricta (fibrosis quística, síndrome de Down, talasemia...). Pueden plantearse tras una prueba de cribado positiva (prenatal o no) o en personas que presentan síntomas compatibles con la enfermedad.

2.2. PRUEBAS CON FINALIDAD DE CRIBADO

A su vez, se dividen en varios tipos:

- Cribado prenatal: se suele hacer en casi todos los países europeos para los principales defectos cromosómicos y defectos del tubo neural. Se basa en pruebas séricas combinadas con la imagen ecográfica. En los casos en que el cribado es positivo se pasaría a la confirmación del diagnóstico mediante análisis cromosómico.
- Cribado neonatal: se realiza para enfermedades que tienen un tratamiento efectivo, como la fenilcetonuria y el hipotiroidismo. Generalmente usan pruebas bioquímicas en una gota de sangre, y se realizan dentro de una estrategia de cribado que cubre a toda la población de recién nacidos. En los casos positivos se realiza la confirmación diagnóstica, habitualmente por una prueba molecular.
- Identificación de portadores. En los adultos puede tener sentido la identificación de portadores, orientada sobre todo al consejo reproductivo.

2.3. PRUEBAS CON FINALIDAD PREDICTIVA

Estas pruebas cubren un amplio espectro de enfermedades y problemas de salud adquiridos y su objetivo es predecir su aparición en el futuro. A su vez, incluye dos tipos de pruebas:

- Pruebas pre-sintomáticas: se trata de pruebas que se hacen en problemas donde la penetrancia del gen es de casi el 100%. Algunos ejemplos son la corea de Huntington, carcinoma de colon en poliposis hereditaria, algunas formas raras de la enfermedad de Alzheimer y algunas formas de carcinoma hereditario de tiroides.

- Pruebas de predisposición genética: se trata de pruebas en las que un determinado genotipo se asocia a un riesgo aumentado de desarrollar la enfermedad. Algunos ejemplos son el cáncer hereditario de mama/ ovario, y el cáncer de colon hereditario no asociado a poliposis.

Otros tipos de pruebas de predisposición genética son las usadas para enfermedades frecuentes y multifactoriales, como diabetes, enfermedad cardiovascular, artritis reumatoide, etc. En esta categoría hay algunos kits diagnósticos comerciales disponibles en el mercado, pero muy pocos son clínicamente útiles.

- Pruebas predictivas de la respuesta a un fármaco: aunque de momento, el número de pruebas disponibles para este tipo de uso en la práctica clínica es limitado, la farmacogenética puede preverse como uno de los campos de mayor desarrollo futuro y de mayor impacto en términos de utilización y costes para el sistema sanitario (16). Un ejemplo es la detección de los oncogenes HER2/neu en el cáncer de mama, cuya sobreexpresión se relaciona con la respuesta al tratamiento con trastuzumab (16). La finalidad de este tipo de pruebas es predecir la respuesta a un tratamiento, y así proporcionar medicamentos a las personas que más probabilidad tienen de beneficiarse de ellos y menos riesgo de sufrir efectos adversos (2).

3. MARCO PARA LA EVALUACIÓN DE PRUEBAS GENÉTICAS CON OBJETO DE TOMAR DECISIONES SOBRE SU INCORPORACIÓN A LA PRÁCTICA CLÍNICA

ÁMBITO DE APLICACIÓN DEL MARCO DE EVALUACIÓN DE PRUEBAS GENÉTICAS:

Aunque el marco de evaluación que se propone en este documento podría ser aplicable en gran medida a cualquier tipo de prueba genética (directa, de ligamiento, citogenética, bioquímica, etc.), se ha elaborado fundamentalmente para valorar la inclusión en la cartera de servicios del Sistema Sanitario Público de Andalucía de **pruebas genéticas que requieren un análisis de ADN o ARN.**

El marco **se refiere a la evaluación de pruebas genéticas para valorar su incorporación en la cartera de servicios, no a la evaluación de servicios de consejo genético.** El consejo genético es esencial cuando se realizan pruebas genéticas (y así se recoge en este marco de evaluación), pero no necesariamente va ligado a la realización de las mismas.

Como se ha señalado anteriormente, el desarrollo de una prueba genética se plantea después de haberse identificado una asociación entre una determinada variante genética y un problema de salud en estudios epidemiológicos. Una vez que la prueba se ha desarrollado, debería iniciarse un proceso de investigación evaluativa para valorar la utilidad e implicaciones de su uso de forma rutinaria en la práctica. En este proceso podrían distinguirse varias fases con distintos objetivos (1):

Fase de investigación sobre el funcionamiento de la prueba genética

El objetivo a cubrir sería la determinación del funcionamiento de la prueba con respecto a un patrón de oro en el laboratorio y posteriormente en determinados grupos de personas que teóricamente podrían beneficiarse

de la información proporcionada por ella (*validez analítica y clínica* de la prueba).

Fase de investigación clínica sobre los resultados de la prueba genética

Una vez mostrada la validez analítica y clínica de una prueba, el siguiente objetivo sería conocer cual es su *utilidad clínica*, es decir, qué beneficios aportará en términos de salud y qué efectos adversos conllevará su realización (utilidad clínica, incluyendo los aspectos de efectividad y seguridad).

Fase de investigación sobre el impacto en los servicios de salud y en la población de la utilización rutinaria de la prueba genética

En la práctica, esta fase podría superponerse en parte con la anterior. El objetivo sería estimar las posibles *implicaciones organizativas, económicas, éticas y sociales* de la utilización de la prueba genética en la práctica clínica habitual.

La toma de decisiones sobre la incorporación de nuevas pruebas genéticas a la práctica clínica debería basarse en una evaluación de la evidencia sobre el funcionamiento de la misma y sobre los resultados en salud de las intervenciones/ decisiones que se toman con la información proporcionada por la prueba; así como una estimación de las implicaciones sociales, éticas, organizativas y económicas de su inclusión en la cartera de servicios.

Más adelante se profundizará en la metodología para estas fases de la investigación, pero antes es necesario enmarcar el proceso de toma de decisiones sobre la utilización de nuevas pruebas genéticas en la práctica clínica.

3.1. ¿QUÉ NIVEL Y TIPO DE EVIDENCIA SON NECESARIOS PARA PASAR DE LA INVESTIGACIÓN A LA UTILIZACIÓN?

Una cuestión clave al tomar la decisión de inclusión de una nueva prueba genética en la cartera de servicios es el momento en que podría pasarse del proceso de investigación evaluativa de la prueba a su utilización en la práctica. Es decir, qué tipo de conocimientos es necesario para dar este paso.

Podría aceptarse de entrada que deberían haberse cumplido todas las fases de la investigación antes de incorporar a la práctica clínica una nueva prueba genética. Los estudios realizados tendrían que haber demostrado que la prueba tiene un buen funcionamiento como prueba diagnóstica, un impacto positivo para la salud y existir una estimación favorable sobre las implicaciones económicas, organizativas, sociales y éticas de su utilización.

Las ventajas de un modelo de este tipo son obvias, ya que evitaría el uso de pruebas poco útiles, efectos adversos y costes innecesarios. Sin embargo, un planteamiento excesivamente rígido no está exento de limitaciones. Hay que tener en cuenta que una gran parte de las pruebas genéticas tienen una finalidad de predicción de riesgo futuro de enfermedad y presuponen que los individuos con alto riesgo van a beneficiarse de una serie de medidas preventivas. Los resultados relevantes en estos casos solo van a poder valorarse a muy largo plazo⁴. Un modelo de evaluación que exigiera estudios experimentales que abarcaran toda la cadena causal (desde la prueba genética a los resultados en salud tras la intervención en los casos positivos) antes de la utilización de cualquier prueba, podría impedir beneficios por el retraso en la incorporación de tecnologías útiles (17). También conllevaría tensiones importantes dentro de un sistema que puja constantemente por la

⁴ Por ejemplo, en una prueba genética que valora el riesgo de desarrollar un determinado tipo de cáncer en personas con antecedentes familiares del mismo, para el que se supone que hay un seguimiento efectivo para lograr el diagnóstico precoz y donde el tratamiento temprano reduce la mortalidad, el estudio necesario llevaría años, ya que el resultado clave sería las muertes por cáncer evitadas.

incorporación de innovaciones, con el riesgo de acabar utilizando las pruebas de forma rutinaria, pero encubierta como investigación.

Por ello, quizás en algunos casos podría tener sentido realizar planteamientos más flexibles, como cuando ya existe un tratamiento muy efectivo, seguro y aceptable para la enfermedad que diagnostica la nueva prueba genética, y el rendimiento de ésta como prueba diagnóstica es claramente superior a la alternativa existente. Sin embargo, este tipo de planteamientos basados en aunar piezas (validez de la prueba por un lado y efectividad del tratamiento por otro) tiene también importantes limitaciones. De hecho, existen diversos ejemplos en medicina donde esta estrategia ha llevado a conclusiones erróneas, especialmente en el campo de los cribados. En el caso de las pruebas genéticas (sobre todo las predictivas) podría incurrirse en estos mismos errores, por lo que es necesario valorar en cada caso la necesidad de exigir un estudio completo (desde la prueba diagnóstica a los resultados del tratamiento) o aceptar la estrategia de estudios separados de validez de la prueba diagnóstica y de la efectividad del tratamiento. En el apartado 3.2.3. (*Valoración de la evidencia científica existente sobre la utilidad clínica de la prueba*) se amplía la información sobre este tema.

3.2. CRITERIOS DE VALORACIÓN PARA LA INCORPORACIÓN DE NUEVAS PRUEBAS GENÉTICAS A LA CARTERA DE SERVICIOS

Las decisiones de incorporación de cualquier tecnología a la cartera de servicios deben basarse en criterios de eficacia, efectividad (aceptabilidad de la tecnología, accesibilidad, facilidad para un uso adecuado, etc.) y eficiencia; así como una previsión del impacto económico y en la organización de los servicios, y de los aspectos éticos y sociales. Estos criterios son totalmente válidos para las pruebas genéticas, si bien es necesario poner especial énfasis en algunos de ellos y tener en cuenta algunas especificidades.

Cuando se plantea la toma de decisiones sobre la incorporación de una nueva prueba genética en la cartera de servicios, es necesario (1):

1. Valorar la evidencia científica existente sobre el *funcionamiento* de la prueba, es decir su rendimiento como prueba diagnóstica (validez analítica y validez clínica).
2. Valorar la evidencia científica existente sobre los *resultados* de la prueba (utilidad clínica y seguridad).
3. Realizar una valoración sobre las *consecuencias sociales y las implicaciones éticas* del uso rutinario de la prueba en la práctica clínica.
4. Realizar una estimación de las *consecuencias para los servicios sanitarios, tanto a nivel organizativo como económico*.

Los dos primeros puntos se van a basar sobre todo en los estudios realizados, tanto publicados como no publicados. Generalmente no va a encontrarse mucha evidencia científica sobre los puntos tercero y cuarto, e incluso si se encuentra va a necesitar una adaptación al contexto local; por lo que estos puntos generalmente van a conllevar estimaciones y reflexiones realizadas a propósito de cada caso concreto.

El primer paso es definir bien la situación clínica (indicación) donde se pretende utilizar la prueba genética, así como los beneficios esperados (1).

Un aspecto clave y que debería ser el primer paso en el proceso de valoración de la incorporación de una nueva prueba genética es definir adecuadamente la situación clínica (indicación) donde se pretende utilizar.

En todo momento debe quedar claro que las conclusiones que se extraigan del proceso de valoración y la decisión final que se tome sobre la incorporación de la prueba a la cartera de servicios solo son aplicables a las indicaciones que se han valorado y no a otras.

La mayoría de las pruebas genéticas que existen actualmente son para enfermedades raras, aunque cada vez se están desarrollando más pruebas para valorar el riesgo heredado de problemas de salud frecuentes, como cáncer de mama, cáncer de colon, tromboembolismo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad coronaria etc. (1).

3.2.1. VALORACIÓN DE LA EVIDENCIA CIENTÍFICA EXISTENTE SOBRE LA VALIDEZ ANALÍTICA DE LA PRUEBA

La validez analítica es la exactitud con que una prueba de laboratorio es capaz de identificar una determinada variante genética (1, 14). Debería probarse antes de su utilización tanto en el contexto clínico como de investigación. Incluiría dos tipos de parámetros:

- Fiabilidad de la prueba (*reproductibility*) en el contexto de laboratorios clínicos. Es la capacidad de obtener resultados similares cuando se repite la prueba, ya sea entre distintos observadores o centros, o en distintas circunstancias con el mismo observador (18, 19).
- Sensibilidad, especificidad y valores predictivos en relación al genotipo⁵. Se trata de una investigación a nivel de laboratorio, comparando la prueba genética con un estándar de referencia en muestras que incluyan individuos con y sin la variante genética que se está estudiando (14). Deben quedar claros los criterios usados para definir estos genotipos (estándar de referencia).

En relación a otras pruebas diagnósticas, las pruebas genéticas tienen una alta complejidad de cara a la valoración de la validez analítica. Por una parte, hay que tener en cuenta que la mayoría de variantes genéticas pueden estudiarse con diversas técnicas (ej: secuenciación de ADN, matrices multigénicas, pruebas funcionales) que pueden tener distinta dificultad en su interpretación, basarse en datos cuantitativos que después se categorizan, etc. Por tanto, las diferentes pruebas para identificar una misma variante genética pueden no tener igual sensibilidad y especificidad; y la fiabilidad intra e Inter-observadores se convierte aquí en un importante criterio de evaluación. Por otra parte, muchas de las pruebas son de

⁵ La sensibilidad es la proporción de personas con el genotipo en estudio (según estándar de referencia) que dan positivo en la prueba. La especificidad es la proporción de personas sin el genotipo que dan negativo en la prueba. El valor predictivo positivo es la probabilidad que una persona que ha dado positivo tenga el genotipo según el estándar de referencia. El valor predictivo negativo es la probabilidad que una persona que ha dado negativo realmente no tenga el genotipo según el estándar de referencia.

producción propia en cada laboratorio, por lo que la demostración de que son válidas desde el punto de vista analítico es de extrema importancia

3.2.2. VALORACIÓN DE LA EVIDENCIA CIENTÍFICA EXISTENTE SOBRE LA VALIDEZ CLÍNICA DE LA PRUEBA

La validez clínica es la exactitud con que una prueba predice un resultado clínico determinado.

Se presenta como sensibilidad, especificidad y valores predictivos⁶ en relación a un determinado fenotipo. Su estudio se realiza mediante estudios epidemiológicos, fundamentalmente de cohortes y casos y controles, con el objetivo de determinar la capacidad de la prueba para diagnosticar o predecir riesgos en una determinada población (14).

El resultado al que se refiere la validez clínica será la presencia de enfermedad actual en el caso de pruebas genéticas que se usan con finalidad diagnóstica, y la aparición de la enfermedad en el futuro en el caso de pruebas que se usan para medir susceptibilidad genética.

Como se ha comentado anteriormente, un tema fundamental es la definición de la población donde se realizan estos estudios, ya que los valores predictivos pueden cambiar según la prevalencia del problema de salud (18) y la distribución de la mutación. De hecho, un criterio de gran relevancia en la evaluación de pruebas genéticas es que exista un mecanismo fiable y válido para identificar a la población a la que se le realizaría la prueba genética (20). Para una sensibilidad y especificidad dadas, el valor predictivo de una prueba es proporcional a la prevalencia: a menor sea ésta más baja será la razón entre verdaderos y falsos positivos (5). De hecho, muchas mutaciones que se asocian a susceptibilidad genética se definen inicialmente en familias de alto riesgo (diversos miembros afectados, aparición de la enfermedad en edades más jóvenes de lo habitual, etc.), pero luego se utilizan en la práctica clínica en poblaciones con menor riesgo. Esto haría cambiar los valores predictivos.

⁶ El valor predictivo positivo de una prueba es la probabilidad que una persona que ha dado positivo tenga la enfermedad. El valor predictivo negativo es la probabilidad que una persona que ha dado negativo realmente no tenga la enfermedad. Estos valores dependen no solo de la sensibilidad y especificidad sino también de la prevalencia de la enfermedad en las población donde se utiliza la prueba.

Algo similar ocurriría cuando existen interacciones entre genes o con factores ambientales: al cambiar de una población a otra con distinta distribución de estos otros factores, también cambiaría la capacidad predictiva de la prueba.

Es necesario subrayar una limitación importante que ocurre en muchas pruebas genéticas con relación a la estimación del valor predictivo de un resultado positivo, sobre todo en el caso de enfermedades raras. El problema es que muchas de estas pruebas tienen una tasa de falsos positivos cercana a cero, por lo que el cálculo del valor predictivo se complica mucho, al ser éste muy sensible a pequeños cambios en la tasa de falsos positivos⁷ (21). ¿Cómo interpretar un resultado positivo en una persona si en los estudios realizados no se ha encontrado ningún falso positivo antes o sólo un número muy pequeño en una población muy grande? En estos casos, la propuesta de algunos autores es hacer estimaciones mediante métodos bayesianos, partiendo de una distribución de probabilidad a priori de falsos positivos y calculando después – a partir de dicha distribución más la experiencia que se va acumulando de los distintos estudios – otra distribución de probabilidad (a posteriori). Con estas distribuciones finales pueden estimarse los valores predictivos positivos (21). Se trataría de estimaciones que reflejan la incertidumbre sobre cual es la tasa de falsos positivos de la prueba (22), facilitando así una información útil para los pacientes.

Para valorar adecuadamente los estudios sobre la validez clínica de pruebas genéticas, es necesario tener en cuenta los siguientes aspectos clave (1):

- Validez externa: relacionada con la definición de la población de estudio (criterios de inclusión / exclusión).
- Validez interna: relacionada con el diseño utilizado y la posibilidad de sesgos debidos al diseño y al análisis : prospectividad/retrospectividad, definición de caso, selección del grupo de comparación, enmascaramiento al medir los

⁷ Un ejemplo sería el siguiente: prueba que se realiza en recién nacidos para detectar una enfermedad cuya prevalencia es de 1 por cada 250.000, donde puede asumirse que la sensibilidad es del 100%. Si la especificidad fuera del 100% no habría ningún falso positivo y el valor predictivo positivo sería de 100%. Pero si hubiera una pequeñísima tasa de falsos positivos (por ejemplo de 0.0077%), el valor predictivo positivo bajaría a 4.9%.

resultados, verificación de resultados negativos, y análisis teniendo en cuenta posibles factores modificadores de efecto.

- Relevancia clínica: relacionada con el tipo de resultados medidos (a veces una misma variante genética puede asociarse a diversos resultados, teniendo distintos valores predictivos para cada uno de ellos).

De alguna manera, al definir la población de estudio para determinar la validez clínica se está adelantando una posible estrategia de cribado. Por ejemplo, no sería lo mismo plantear un cribado poblacional de un polimorfismo muy frecuente pero de baja penetrancia, que plantear un cribado a familiares de enfermos de una mutación de alta penetrancia, pero muy rara en la población general.

3.2.3. VALORACIÓN DE LA EVIDENCIA CIENTÍFICA EXISTENTE SOBRE LA UTILIDAD CLÍNICA DE LA PRUEBA

La utilidad clínica es la probabilidad con que la realización de una prueba tendrá un efecto en términos de salud, contabilizando tanto los efectos de los resultados positivos como negativos. Incluye una valoración del balance entre beneficios (efectividad) y riesgos (seguridad). Para que se consiga un beneficio en salud, es necesario que se cumplan los siguientes criterios:

- Debe haber una prueba con validez analítica y clínica.
- Debe existir una intervención efectiva en los individuos en que la prueba es positiva y/o un efecto positivo de la información en los casos positivos y/o negativos (1, 13-14). Algunos autores llaman la atención sobre el hecho de suponer a priori que el consejo genético es efectivo, y que conlleva una mejora de los hábitos de vida. Sin embargo, no siempre ocurre esta relación, y a veces incluso puede haber actitudes fatalistas con disminución de la motivación para cambiar hacia estilos de vida más saludables (23).

Además, el beneficio en términos de salud va a estar íntimamente ligado a la gravedad de la enfermedad que se diagnostica o predice con la prueba, ya que si existe un tratamiento o método de

prevención eficaz el resultado evitado será de mayor importancia clínica.

Cuando la prueba genética tiene **finalidad diagnóstica**, la realización del diagnóstico por este método debe tener alguna ventaja frente a realizarlo por otros. Por ejemplo, la prueba genética sería útil en los casos en que hacer el diagnóstico definitivo mediante otro tipo de pruebas conllevara más tiempo, y este retraso se asociara a una menor probabilidad de beneficiarse de un tratamiento efectivo o una mayor probabilidad de tener descendencia con la enfermedad.

Cuando la prueba tiene **finalidad predictiva (predisposición a una enfermedad)**, debe existir evidencia de un beneficio del seguimiento (exámenes periódicos para diagnosticar una enfermedad en estadio precoz). Para ello, es necesario que exista una estrategia de seguimiento efectiva para el diagnóstico precoz y un tratamiento cuya administración temprana suponga una mejora en términos de supervivencia, calidad de vida u otros resultados de salud (frente al tratamiento más tarde).

PUNTOS CLAVE SOBRE LA UTILIDAD CLÍNICA

- **En aquellos casos donde ya existía otra *alternativa* de diagnóstico o cribado antes de la prueba genética, ésta debe aportar ventajas relevantes desde el punto de vista clínico frente a dicha alternativa.**
- **Cabe la posibilidad que una prueba tenga una excelente validez analítica y clínica, pero la ganancia en exactitud y poder predictivo frente al método de diagnóstico o cribado convencional (por ejemplo: un parámetro bioquímico) no es de gran magnitud. Si a esto se añade que la intervención o tratamiento existente tiene una efectividad moderada, la utilidad clínica global de la prueba genética frente al diagnóstico o cribado convencional sería mínima.**

De hecho, la efectividad de una prueba de cribado es cuestionable si las personas asintomáticas en las que se detecta precozmente la enfermedad tienen los mismos resultados en salud que aquellas que buscan atención médica cuando tienen síntomas (18, 20).

Como en otras pruebas de cribado, hay que tener en cuenta otros resultados posibles:

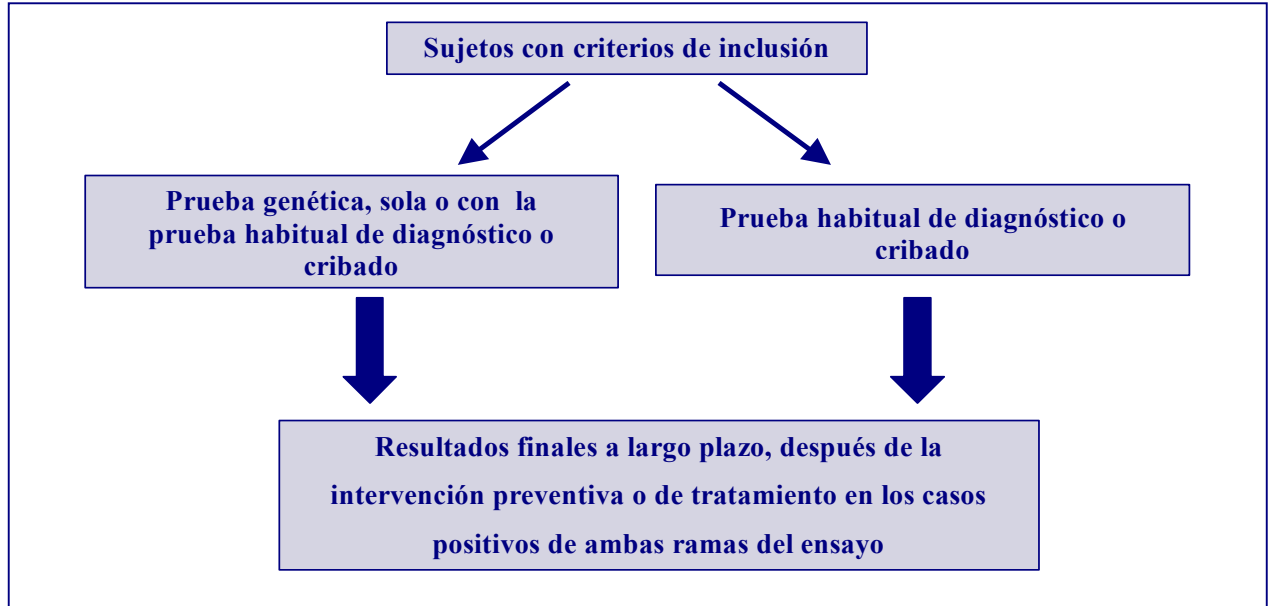
- Beneficios derivados de una prueba negativa que descarta una enfermedad grave.
- Etiquetado de enfermo, sobre todo si la enfermedad no tiene tratamiento efectivo.
- Consecuencias de los falsos positivos (realización de intervenciones o tratamientos innecesarios, efectos psicológicos, costes inútiles) y falsos negativos (retrasos en el diagnóstico y tratamiento, falsa sensación de seguridad).

Antes se ha comentado la importancia de definir cual es el nivel de evidencia que puede exigirse para pasar de la investigación al uso en la práctica clínica de las pruebas genéticas. Es importante buscar modelos de decisión que no sean tan rígidos como para impedir la innovación, ni tan flexibles que permitan repetir lo que ya ocurre con muchas tecnologías emergentes: su utilización sobre la base de razonamientos clínicos sin que exista una evaluación adecuada del balance entre beneficios y riesgos (1).

Para valorar la evidencia sobre la utilidad clínica de una prueba genética, el tipo de estudio ideal es el ensayo clínico que evalúa la estrategia completa de intervención (pruebas diagnósticas e intervención posterior), con un período de seguimiento lo suficientemente largo para valorar resultados finales.

En este ensayo, los sujetos que cumplieran los criterios de inclusión establecidos se asignarían de forma aleatoria a la prueba genética en estudio o a la prueba alternativa de diagnóstico o cribado. Más frecuentemente, lo que se plantea es la comparación de una estrategia que incluye la prueba de cribado más la prueba genética frente a la prueba de cribado sola. Sea cual sea la comparación, en los casos positivos de

ambas ramas del ensayo clínico se realizaría la misma intervención preventiva o terapéutica y se medirían los resultados más relevantes desde el punto de vista clínico.



Cuando se dispone de ensayos clínicos de este tipo, los aspectos a valorar en ellos son:

- Validez externa: Definición de la población donde se ha probado la estrategia (criterios de inclusión y exclusión). Es importante tener en cuenta que a veces una misma variante genética puede asociarse a diversos problemas de salud, teniendo utilidad clínica para uno de ellos y no para otros (por ejemplo, dependiendo de que exista una intervención preventiva eficaz o no).
- Definición clara de las alternativas de diagnóstico y de la intervención.
- Validez interna: posibilidad de sesgos debidos al diseño y al análisis (ocultación de la asignación, enmascaramiento al medir los resultados, verificación de resultados negativos, tratamiento de las pérdidas en el análisis, etc.).
- Relevancia de los resultados: medición de todos los resultados importantes desde el punto de vista clínico y tamaño de la

diferencia de resultados entre los dos brazos del ensayo. El parámetro que se utiliza para valorar la magnitud de la diferencia es el número necesario de personas a cribar (*NNS: number need to screen*) para evitar un determinado suceso (sea la aparición de la enfermedad, las complicaciones de la misma o la muerte).

El NNS está afectado por varios componentes:

- Efectividad de la intervención (NNT: número necesario de personas a tratar para evitar un suceso).
- Tiempo de seguimiento hasta la aparición del resultado de interés.
- Frecuencia de la variante genética en la población de estudio.
- Penetrancia de la variante genética.
- Validez de la prueba genética.

El ensayo clínico con asignación aleatoria y evaluación de la estrategia completa es factible en los casos en que no es necesaria una muestra de enorme tamaño (ej: la variante genética es de alta penetrancia y además los criterios de inclusión seleccionan una población donde la prevalencia de dicha variante es alta) ni un seguimiento muy largo para obtener resultados relevantes (ej: valoración de una prueba de predicción de los efectos de un fármaco).

Sin embargo, en muchos casos no se dan estas condiciones, y podrían valorarse otras opciones de cara a tomar la decisión sobre incorporación de una nueva prueba genética a la práctica clínica. Se trataría de tomar la decisión en base a distintos estudios que miden por separado distintas partes de la cadena causal (cadena que comienza con la realización de una prueba genética y termina con un resultado importante desde el punto de vista clínico). Sin embargo, este planteamiento tiene importantes limitaciones, por lo que debe considerarse con precaución.

En general, el NNS va a dar cifras razonables cuando se trata de mutaciones de alta penetrancia en familias de alto riesgo, pero no para

tales mutaciones en la población general o para polimorfismos de baja penetrancia (5). Todo ello, suponiendo la existencia de una prueba válida y una intervención efectiva.

En estos casos, se plantearía la decisión de incorporar la prueba genética a la práctica clínica en base a la disponibilidad de dos tipos de estudios por separado:

- Estudios de valoración de la validez analítica y clínica de la prueba
- Estudios sobre la efectividad de la intervención preventiva o terapéutica.

Sería necesario valorar los aspectos ya comentados para los estudios sobre validez analítica y clínica de la prueba, y los aspectos claves de la valoración de ensayos clínicos sobre intervenciones preventivas o terapéuticas (validez interna, validez externa, medición de todos los resultados relevantes desde el punto de vista clínico –tanto beneficios como riesgos- y magnitud de los efectos).

En cualquier caso, dadas las limitaciones existentes cuando sólo se dispone de evidencias separadas de la validez de la prueba diagnóstica y de la efectividad del tratamiento, cabría hacer algunas puntualizaciones.

En primer lugar, para tomar la decisión de introducir en la práctica una prueba genética en estas condiciones, el nivel de exigencia respecto a los estudios existentes debe ser muy alto. Es decir, es necesario que los estudios tengan alta validez interna, con resultados relevantes (buenos valores predictivos, magnitud alta de los efectos beneficiosos del tratamiento, seguridad del tratamiento) y donde sea razonable la generalización de los resultados al contexto donde se va a utilizar la prueba.

En segundo lugar, en algunos casos podría ser conveniente que algunas pruebas pasaran por un período de introducción condicional, ligado a sistemas de información y vigilancia post-introducción. Este tipo de estrategia haría posible la monitorización de la práctica clínica mediante estudios observacionales (cohortes y casos y controles) que permitirían tener información sobre un seguimiento largo y resultados de mayor relevancia clínica. Algunos autores han sugerido que este tipo de opciones

permitiría acabar haciendo un análisis que aunara información de diversos estudios, mediante revisión sistemática y –si procede- metanálisis (1,14). En cualquier caso, se trata de un tema en continuo debate y para algunos autores, en el caso de las pruebas de cribado, el ensayo con asignación aleatoria es el único método que permite evitar determinado tipo de sesgos (sesgos relacionados con el adelanto del diagnóstico) (24).

Todo lo comentado sobre la valoración de la utilidad de una prueba genética se refiere al contexto de la toma de decisiones sobre su incorporación a la cartera de servicios.

Sin embargo, en muchas ocasiones, el balance entre beneficios y riesgos se valora de forma distinta por cada persona. Por ello, una vez que una prueba está disponible en la práctica clínica, la persona afectada debe tener siempre la oportunidad de valorar –según sus preferencias- los pros y contras de someterse a ella, una vez provista de información adecuada.

3.2.4. VALORACIÓN DE LAS CONSECUENCIAS SOCIALES E IMPLICACIONES ÉTICAS DEL USO DE LA PRUEBA GENÉTICA EN LA PRÁCTICA CLÍNICA.

La evaluación de pruebas genéticas no puede limitarse a los resultados clínicos, ya que pueden tener implicaciones sociales y éticas importantes, algunas compartidas con otras tecnologías médicas y otras más específicas (2). Es necesario realizar una valoración de estos aspectos, a pesar de las dificultades de la medición de algunos de ellos (1).

En una reciente revisión sistemática de la literatura se buscó los estudios realizados sobre las dimensiones sociales, éticas y legales de las tecnologías para valorar el riesgo de cáncer heredado (pruebas de predisposición genética) (25). De 247 estudios primarios hallados, sólo 77 tenían una calidad aceptable, lo que ofrece una idea de la escasa experiencia que hay en la realización de investigaciones dirigidas a abordar estos temas. Los autores de esta revisión ponen de manifiesto la cantidad de temas clave sobre los que existe escasa o ninguna información, siendo uno de los vacíos de evidencia más importantes el conocimiento del impacto psicológico de la información que se da al ofrecer una prueba de predisposición genética a personas de alto riesgo

(por antecedentes familiares) que deciden después de ser informados no hacerse la prueba. Estas poblaciones que rechazan hacerse las pruebas no han sido apenas estudiadas (25).

A continuación se mencionan y ejemplifican algunos de los aspectos éticos y sociales más importantes que deben ser tenidos en cuenta al valorar una nueva prueba genética.

Una de las mayores preocupaciones de la sociedad sobre el uso de pruebas genéticas es la utilización de la información con fines de discriminación, ya sea en relación con el empleo o con el aseguramiento médico (1, 2, 26). Sin embargo, este tipo de desigualdades derivadas de la información genética es de los efectos más difíciles de estudiar.

Otro ámbito de debate creciente es la posibilidad de eugenesia, sobre todo basada en el “riesgo” de desarrollo futuro de una enfermedad genética (25).

Un tema clave es el acceso a las pruebas genéticas y a los tratamientos o intervenciones posteriores a un resultado positivo. El riesgo de desigualdades puede ser mayor en la medida que haya pruebas y tratamientos disponibles con un impacto importante en la salud y alto coste. Estas condiciones son propicias para que aquellas prestaciones que el sistema sanitario público no pueda cubrir se busquen en el ámbito privado por aquellas personas de nivel socioeconómico más alto. La incorporación de pruebas genéticas en la práctica debe tener en cuenta la factibilidad, desde el punto de vista económico, de un acceso equitativo tanto a las pruebas como a los tratamientos derivados. Esto puede ser especialmente importante en el caso de la farmacogenética (16).

En cuanto a los aspectos éticos, pueden destacarse dos temas clave. El primero tiene que ver con el balance entre beneficios y riesgos de las pruebas genéticas y quien debe valorarlo. En la medida que las personas tienen distintos valores y preferencias es importante que sean ellas quienes tomen las decisiones de someterse a pruebas genéticas (12). Sin embargo, esto contrasta con la realidad de una medicina que todavía se enmarca en un modelo paternalista y un sector amplio de la sociedad que a veces prefiere este tipo de patrones de atención. Como señala un reciente informe de la Comisión Europea, existe una obligación de proporcionar el consejo de una manera “no directiva” (2), y esto incluye el

respeto al derecho de no querer tener información sobre el riesgo ligado a características genéticas. Al mismo tiempo, el consentimiento informado se complica por la complejidad de la información que es necesaria y por la relevancia de los resultados de las pruebas genéticas, no solo para la persona que se somete a la prueba sino para sus familiares. Esto enlaza con el segundo aspecto ético importante. En primer lugar, una pregunta clave es si la información que se deriva de una prueba genética puede darse a un familiar cuando la persona que se ha realizado la prueba se niega (27). Igualmente, cuando la persona acepta informar y que se informe a sus familiares, cabría plantearse el dilema ético de si debe proporcionarse o no información sobre riesgos futuros a personas que no la han solicitado.

Actualmente, la mayor parte de la legislación en Europa requiere el consentimiento del individuo antes de proporcionar la información a familiares. Solo en circunstancias muy excepcionales podría contemplarse una actuación de otro tipo (2).

Otro tema importante es la realización de pruebas genéticas en niños. En la mayoría de los centros, las pruebas en niños están estrictamente restringidas a casos en los que el diagnóstico es importante para el manejo de la enfermedad o el tratamiento (2, 28). De esta forma se protege la autonomía de los individuos en caso que no quieran tener una determinada información en el futuro.

3.2.5. ESTIMACIÓN DEL IMPACTO ECONÓMICO Y EN LA ORGANIZACIÓN

Para tomar decisiones sobre la incorporación de nuevas pruebas genéticas en la práctica clínica es necesario estimar los requerimientos y costes de la organización y mantenimiento de todos los servicios asociados. Estos incluirían:

- Las propias pruebas genéticas
- Los servicios de consejo genético, que tienen un papel tanto antes como después de la realización de las pruebas (1), y que incluyen tanto a los casos índice como a los familiares.

- Los circuitos de atención y tratamiento para las personas que tienen un resultado positivo.

La estimación del impacto de la introducción de pruebas genéticas en términos económicos es difícil de establecer. Los costes derivados de la realización de las pruebas suelen ser pequeños comparados con los que conlleva la vigilancia, la prevención y el tratamiento (29). Por ejemplo, en el caso de algunos tumores se han desarrollado pruebas de detección de mutaciones que predicen la respuesta al tratamiento con citostáticos; y aunque las pruebas no son muy caras, los costes del tratamiento derivado son bastante altos (16).

En cualquier caso, el parámetro fundamental para la toma de decisiones es el coste-efectividad de la estrategia de diagnóstico o cribado con la nueva prueba genética en relación a otras alternativas.

4. CONSIDERACIONES FINALES

4.1. UN DOCUMENTO PARA ACTUALIZAR EN EL FUTURO Y SERVIR DE BASE AL DEBATE

La Comisión Europea ha recomendado que todos los actores clave deben trabajar juntos para optimizar los avances futuros en la atención sanitaria que pueda haber como resultado de los estudios genéticos, sean en relación a la prevención o tratamiento de enfermedades (2). Por otra parte, la mayor parte de los marcos de evaluación de pruebas genéticas que se están utilizando están en continua revisión, e incluso el marco de la Unión Europea está en fase de desarrollo. En este contexto, este documento debe revisarse y actualizarse en el futuro, en la medida que el conocimiento avance. Asimismo, ha de servir de base para la discusión con responsables del sistema sanitario público y profesionales, e incorporar en la revisión futura tanto sus puntos de vista como los de los ciudadanos.

La discusión y el consenso son especialmente importantes en algunos aspectos, lo que algunos autores han dado en llamar “las zonas grises” de la evaluación de tecnologías (30), y que se han venido ya apuntando en este informe:

- a. No existen unos estándares claros acerca de cual debe ser la magnitud de los beneficios (en términos de efectividad, eficiencia y otros criterios de evaluación) para que una nueva tecnología merezca su cobertura desde el sistema sanitario público.
- b. Muchas tecnologías se implantan en la práctica con información incompleta, ambigua o incluso perdida.
- c. Es frecuente que una vez que se ha decidido cubrir una nueva tecnología en el sistema sanitario público, en poco tiempo cambien aspectos de la propia tecnología y del contexto que hacen cambiar también los propósitos, efectos y costes.

4.2. LA ELABORACIÓN DE UNA GUÍA DE APOYO A LAS DECISIONES DE INCORPORACIÓN DE PRUEBAS GENÉTICAS A LA CARTERA DE SERVICIOS

Para facilitar el proceso de evaluación de las pruebas genéticas, sería de gran utilidad disponer de una guía de apoyo a la toma de decisiones sobre su incorporación en la cartera de servicios. A continuación se proponen algunas orientaciones para la elaboración de la guía:

- La elaboración de la guía debe pivotar en torno al objetivo de concretar y simplificar los principales criterios de evaluación que conforman el marco conceptual propuesto en este documento.
- El sistema de ayuda a la toma de decisiones que se proponga en la guía debería diferenciar entre criterios de evaluación obligatorios (de mínimos) y criterios de evaluación deseables u óptimos. Asimismo debería especificar todas las decisiones posibles que se podrán tomar tras la evaluación de una prueba genética con la guía.
- El grupo de trabajo para la elaboración de la guía debería incluir a profesionales implicados en la toma de decisiones sobre cartera de servicios, así como en la asistencia sanitaria de los pacientes a los que se pueden realizar pruebas genéticas.
- Una vez elaborada la guía, sería recomendable su utilización de forma piloto con algunas pruebas genéticas, para valorar si es necesario introducir algunas modificaciones para facilitar su uso en la práctica.

Para la concreción de los criterios del marco de evaluación en una guía podría partirse de un listado de preguntas concretas a responder. Se propone una lista inicial, basada en el modelo ACCE⁸ (13), que a su vez se elaboró a partir de las recomendaciones del Comité Asesor sobre Pruebas Genéticas de la Secretaría de Salud y Servicios Humanos de Estados Unidos⁹. Dicha lista se presenta en el Anexo I.

⁸ ACCE: Analytic validity / Clinical validity / Clinical utility / Ethical, legal & social implications.

⁹ Enhancing the oversight of genetic tests: Recommendations of the SACGT (Secretary's Advisory Committee on Genetic Testing). <http://www4.od.nih.gov/oba/sacgt/gtdocuments.html>

4.3. LA NECESIDAD DE ABORDAR OTROS ASPECTOS CLAVE NO TRATADOS EN ESTE INFORME

Como se ha ido subrayando desde el inicio del informe, el principal objetivo de este marco de evaluación es ayudar a la toma de decisiones sobre incorporación de nuevas pruebas genéticas a la cartera de servicios. Otros aspectos clave sobre el uso de estas pruebas en la práctica clínica quedan fuera del ámbito del informe, pero debe señalarse la necesidad de que sean abordados.

De poco serviría tomar la decisión de incorporar una nueva prueba genética tras haberla evaluado y comprobado su validez y utilidad clínica, si las condiciones de su realización en la práctica no son óptimas:

- Laboratorios con controles de calidad adecuados, preferentemente acreditados para la realización de análisis genéticos. Una iniciativa importante en este ámbito es la participación en redes de control de calidad del diagnóstico genético de distintas enfermedades.
- Servicios de consejo genético accesibles y adecuadamente organizados.
- Circuitos de tratamiento y seguimiento de los pacientes y familiares bien establecidos.
- Procedimientos que garanticen la accesibilidad a todo lo anterior (pruebas, consejo genético, tratamiento y seguimiento), independiente del lugar donde se viva en el territorio de Andalucía.

5. REFERENCIAS

- 1) 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.
- 2) McNally E, Cambon-Thomsen A, Brazell C, Cassiman JJ, Kent A, Lindpaintner K et al. Ethical, legal and social aspects of genetic testing: research, development and clinical applications. Brussels: European Commission / Community Research, 2004.
- 3) Rueda J, Briones E. Servicios de diagnóstico genético para las enfermedades hereditarias en España. EUR 20516 EN. Sevilla: Institute for Prospective Technological Studies, 2002.
- 4) Ibarreta D, Bock AK, Klein C, Rodríguez-Cerezo E. Towards quality assurance and harmonisation of genetic testing services in the EU. EUR 20977 EN. Sevilla: Institute for Prospective Technological Studies, 2003.
- 5) Vineis P. Genetic tests in populations: an evidence-based approach. In: Khoury MJ, Little J, Burke W, editors. *Human Genome Epidemiology. A Scientific Foundation for Using Genetic Information to Improve Health and Prevent Disease*. Oxford: Oxford University Press, 2004:207-16.
- 6) Jacobellis J, Martin L, Engel J, VanEenwyk 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.
- 7) Wang C, Gonzalez R, Merajver SD. Assessment of genetic testing and related counseling services: current research and future directions. *Soc Sci Med* 2004; 58:1427-42.
- 8) Briones E, Loscertales M, Pérez MJ en nombre del Grupo GANT. Guía de adquisición de nuevas tecnologías en los centros sanitarios de Andalucía. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, 1999.

- 9) Castellano MM, Santos B, Briones E, Villegas R, Bautista FJ. Evaluación de la implantación de una guía de incorporación de nuevos medicamentos en un hospital. *Rev Calidad Asistencial* 2004; 19:312-8.
- 10) Consejería de Salud, Junta de Andalucía. Metas y líneas prioritarias de actuación. Tercer Plan Andaluz de Salud 2003-2008. Sevilla: Consejería de Salud, Junta de Andalucía, 2003.
- 11) Regenauer A, Schmidtke J. Genetics. Basis for medicine in the 21st century. An introduction to genes, diseases and genetic tests. München: Munich Reinsurance Company, 1998.
- 12) McNally E, Cambon-Thomsen A, Brazell C, Cassiman JJ, Kent A, Lindpaintner K et al. 25 recomendaciones sobre las repercusiones éticas, jurídicas y sociales de los tests genéticos. Bruselas: Comisión Europea / Investigación Comunitaria, 2004.
- 13) Haddow JE, Palomaki GE. ACCE: a model process for evaluating data on emerging genetic tests. In: Khoury MJ, Little J, Burke W, editors. *Human Genome Epidemiology. A Scientific Foundation for Using Genetic Information to Improve Health and Prevent Disease*. Oxford: Oxford University Press, 2004:217-33.
- 14) Gwinn M, Khoury MJ. Epidemiologic approach to genetic tests: population-based data for preventive medicine. In: Khoury MJ, Little J, Burke W, editors. *Human Genome Epidemiology. A Scientific Foundation for Using Genetic Information to Improve Health and Prevent Disease*. Oxford: Oxford University Press, 2004:195-206.
- 15) Department of Health. Our inheritance, our future. Realising the potential of genetics in the NHS. London: Department of Health / National Health Service, 2003.
- 16) Phillips KA, Veenstra DL, Ramsey SD, Van Bebber SL, Sakowski J. Genetic testing and pharmacogenomics: issues for determining the impact to healthcare delivery and costs. *Am J Manag Care* 2004;10:425-32.
- 17) Steinberg EP, Tunis S, Shapiro D. Insurance coverage for experimental technologies. *Health Aff (Millwood)* 1995; 14:143-58.

- 18) U.S. Preventive Services Task Force. Guide to clinical preventive services, 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996.
- 19) Harris RP, Helfand M, Woolf SH, Lohr KN, Mulrow CD, Teutsch SM, Atkins D for the Methods Work Group, Third U.S. Preventive Services Task Force. Current methods of the U.S. Preventive Services Task Force. *Am J Prev Med* 2001;20(3S):21-35.
- 20) Goel V for Crossroads 99 Group. Appraising organized screening programmes for testing for genetic susceptibility to cancer. *BMJ* 2001;322:1174-8.
- 21) Smith JE, Winkler RL, Fryback DG. The first positive: computing predictive value at the extremes. *Ann Intern Med* 2000;132:804-9.
- 22) Winkler RL, Smith JE. On uncertainty in medical testing. *Med Decis Making* 2004;24:654-8.
- 23) Marteau T, Lerman C. Genetic risk and behavioural change. *BMJ* 2001; 322:1056-9.
- 24) Grimes DA, Schulz KF. Uses and abuses of screening tests. *Lancet* 2002;359:881-4.
- 25) Kmet L, Lee RC, Cook LS, Lorenzetti D, Godlovitch G, Einsiedel E. Systematic review of the social, ethical, and legal dimensions of genetic cancer risk assessment technologies. Calgary: Alberta Heritage Foundation for medical research, 2004.
- 26) Burgermeister J. Switzerland has opened door to genetic discrimination, say ethicists. *BMJ* 2004; 329:70.
- 27) Parker M, Lucassen A. Genetic information: a joint account? *BMJ* 2004;329:165-7.
- 28) McConkie-Rosell A, Spiridigliozzi GA. "Family matters": a conceptual framework for genetic testing in children. *J Genet Couns* 2004; 13:9-29.
- 29) Ontario Report to Premiers. Genetics, Testing & Gene Patenting: Charting New Territory in Healthcare. Ontario: Ontario Report to Premiers, 2002.

- 30) Giacomini M, Miller F, Browman G. Confronting the "gray zones" of technology assessment: evaluating genetic testing services for public insurance coverage in Canada. *Int J Technol Assess Health Care* 2003;19:301-16.

6. ANEXO I:

LISTA DE PREGUNTAS BASADA EN EL MODELO ACCE¹⁰ (13):

Problema de salud y contexto

1. ¿Cual es el problema de salud que se quiere estudiar?

Debe ser un problema relevante y definirse en base a características clínicas, no a resultados de laboratorio (ejemplo: la hipercolesterolemia no se consideraría un problema de salud, el problema sería la enfermedad cardiovascular).

2. ¿Qué pruebas genéticas se asocian con el problema de salud?

A veces puede haber más de una prueba relevante (por ejemplo, en la trombosis venosa pueden hacerse análisis de DNA para el factor V Leiden y para genes de protrombina).

3. ¿Se conoce que existan polimorfismos o mutaciones en otros genes que contrabalancean el efecto de la mutación estudiada?

A veces puede haber mutaciones en otros genes que influyan en la correlación de la mutación estudiada y el fenotipo, debido a que ejercen efectos que equilibran el de la mutación de interés.

4. ¿En qué contexto clínico se va a realizar la prueba genética?

Debe definirse si la prueba se realizará con finalidad diagnóstica confirmatoria, de identificar la susceptibilidad a una enfermedad, de cribado o para determinar la probabilidad de una determinada respuesta a un tratamiento.

5.- ¿Cuál es la estrategia inicial de selección de la población de cribado?

Debe quedar claro si se trata de cribado en familiares de un caso índice, en personas con síntomas, en recién nacidos con antecedentes familiares, pruebas prenatales etc.

6. ¿Qué otras preguntas o pruebas se van a utilizar como estrategia para seleccionar a la población candidata a la prueba genética?

Puede tratarse de criterios que se usan simultáneamente o en serie (por ejemplo solo si un criterio es positivo se pasa al siguiente).

¹⁰ ACCE: Analytic validity / Clinical validity / Clinical utility / Ethical, legal & social implications

Validez analítica

7. ¿Existen kits comerciales o las pruebas son preparadas en cada laboratorio?

8. ¿La prueba genética es cuantitativa o cualitativa?

Generalmente los resultados de las pruebas de ADN son cualitativos (mutación presente o ausente), pero a veces son cuantitativos (ejemplo: número de repeticiones de secuencias de bases en el síndrome del cromosoma X frágil). Aunque en la práctica los resultados cuantitativos suelen reclasificarse, en el estudio de la validez analítica deben tratarse como variables continuas.

9. ¿Cuál es la sensibilidad de la prueba en relación al genotipo?

Proporción de resultados positivos cuando la mutación está presente. La sensibilidad debe presentarse con su intervalo de confianza. Las fuentes de información sobre la sensibilidad pueden ser valoraciones externas, estudios publicados de validación y comparación de métodos. Para calcular la sensibilidad directamente solo pueden utilizarse muestras con genotipo conocido.

10. ¿Cuál es la especificidad de la prueba en relación al genotipo?

Proporción de resultados negativos cuando no está presente la mutación. Para pruebas de ADN debe ser cercana al 100%. El problema es obtener estimaciones precisas, ya que los intervalos de confianza usando la distribución binomial son amplios y harían falta muestras muy grandes para estrecharlos.

11. Si es necesario: ¿Cómo se ha hecho la confirmación para resolver el problema de los falsos positivos?

Los análisis confirmatorios solo suelen hacerse para resultados positivos y son importantes sobre todo cuando se sabe que un determinado ensayo produce a veces este tipo de resultados. Se pueden hacer re-analizando la misma muestra o con otra tecnología.

12. ¿Se ha definido un programa interno de control de calidad y se ha monitorizado externamente?

Los programas de control de calidad se refieren a los procedimientos de laboratorio diseñados para que las pruebas funcionen correctamente (reactivos de calidad, equipos bien calibrados, etc.). Pueden seguir las recomendaciones de organizaciones profesionales y estar acreditados externamente. Un aspecto clave de estos programas es el control de calidad sobre las muestras de control (muestras con genotipo conocido, negativos y positivos, que se usan como controles en los ensayos). La tasa de fallos en los análisis de estas muestras son un indicador clave de calidad.

13. ¿Se ha medido la variabilidad intra-laboratorio?

Esta pregunta se aplica a pruebas cuantitativas, realizando medidas repetidas sobre una misma muestra.

14. ¿Cuál es la reproducibilidad entre laboratorios?

Debe presentarse evidencia de la reproducibilidad de los resultados en distintos laboratorios, tanto usando la misma tecnología como diferente.

Validez clínica

15. ¿Cuál es la sensibilidad de la prueba en relación al fenotipo?

Proporción de resultados positivos cuando la enfermedad está presente (o lo estará en el futuro). Cuando la prueba da negativo en una persona con la enfermedad (falso negativo) no suele ser por un error de la prueba, sino porque hay otros agentes causales distintos a la mutación en estudio.

16. ¿Cuál es la especificidad de la prueba en relación al fenotipo?

Proporción de resultados negativos cuando no está presente la enfermedad (o no lo estará en el futuro). Los resultados positivos en personas sin la enfermedad (falso positivo) pueden ocurrir por un error en la prueba, pero lo más frecuente es que se deban a que el gen no es penetrante.

17. ¿Hay métodos para resolver los resultados falsos positivos en un tiempo razonable?

Los falsos positivos clínicos son relativamente raros cuando la penetrancia es alta y frecuentes cuando la penetrancia es baja. El problema aquí es que se tratarían personas que realmente no tienen o no van a desarrollar la enfermedad; por ello es importante que cuando la prueba genética tiene un resultado positivo pueda haber otras pruebas diagnósticas que descarten la enfermedad cuando ésta no está presente..

18. ¿Cuál es la prevalencia de la enfermedad en el contexto definido?

La prevalencia es importante para estimar los valores predictivos positivos y negativos. También es importante tener en cuenta que la prevalencia puede ser distinta según determinadas características poblacionales (por ejemplo, entre grupos raciales), por lo que la valoración de los valores predictivos debe hacerse en cada grupo de población.

19. ¿Cuáles son los valores predictivos positivo y negativo?

Estos valores se calculan teniendo en cuenta la sensibilidad y especificidad analíticas, la sensibilidad y especificidad clínicas y la prevalencia.

20. ¿Cómo son las relaciones entre genotipo y fenotipo?

Hay dos aspectos importantes en esta relación. Uno es el concepto de penetrancia, que realmente se corresponde con el valor predictivo positivo. Otro es que distintas mutaciones de un mismo gen pueden dar lugar a formas distintas de la enfermedad.

21. ¿Qué se conoce sobre otros factores genéticos o ambientales que pueden modificar el efecto del genotipo en estudio?

La información sobre interacciones entre genes o entre gen y factores ambientales puede ser importante de cara a la predicción del riesgo individual.

Utilidad clínica

22. ¿Cómo es la historia natural de la enfermedad?

Puede ayudar a discriminar si es importante o no incorporar la prueba genética en la práctica clínica, así como a definir la edad idónea para la realización de la prueba.

23. ¿Hay una intervención efectiva y aceptable u otro tipo de beneficio que se derive de la realización de la prueba genética?

Esta cuestión es crítica. Si el problema de salud no puede evitarse o no tiene tratamiento efectivo, es difícilmente justificable su detección en la práctica clínica. Sin embargo, un posible beneficio en casos no evitables y sin tratamiento podría ser el hecho de salir de la incertidumbre (ej: familiares de personas con corea de Huntington).

24. ¿Existe información sobre el grado de participación que puede esperarse (porcentaje de personas que se haría la prueba de todas a las que se le oferta)?

Este tipo de información puede dar una idea de la aceptabilidad de la prueba.

25. ¿Es posible una buena accesibilidad a la intervención o remedio?

Es importante explorar este aspecto de la implantación en la práctica de una nueva prueba genética, incluyendo la accesibilidad al consejo genético, además de a la intervención terapéutica o preventiva. De fallar la accesibilidad podría reducirse considerablemente la efectividad de la intervención en la población susceptible.

26. ¿Cuáles son los riesgos para la salud derivados de la realización de la prueba y la intervención?

Los posibles efectos adversos a tener en cuenta son la morbilidad y mortalidad

asociadas al uso de otros procedimientos diagnósticos o terapéuticos tras un resultado positivo de la prueba genética. También es importante identificar si existe información sobre otros riesgos como la ansiedad y el efecto de “etiqueta de enfermo” en los casos de una prueba que resulta positiva.

Implicaciones para los servicios sanitarios

27. ¿Cuáles son los servicios requeridos para la utilización de una nueva prueba genética en la práctica clínica?

Es decir, qué servicios hay que organizar para dar respuesta a las necesidades de atención de los pacientes tanto antes como después de la realización de la prueba genética (servicio de consejo genético, programas de prevención, provisión de nuevas pruebas diagnósticas, provisión de tratamientos, etc.). Incluiría también los programas de control de calidad de los laboratorios clínicos implicados.

28. ¿Cuál es el impacto previsible en la utilización de servicios?

Se refiere a la estimación de la utilización de recursos sanitarios tras una prueba positiva, tanto por pacientes como por familiares, incluyendo todos los servicios posibles (desde el consejo genético a la provisión de tratamientos).

29. ¿Qué recursos humanos, de equipamiento y económicos son necesarios para poner en marcha los servicios necesarios?

Se trata de realizar los cálculos necesarios para estimar los recursos que podrían dar respuesta a la demanda previsible de cada uno de los componentes de los servicios genéticos. Para ello, hay que partir de los recursos que ya existen y la determinación de si son suficientes o se requieren recursos adicionales. Para ello, es útil la consulta a expertos y el análisis de recursos de otros programas similares.

30. ¿Cuáles son los posibles beneficios económicos asociados a la realización de la prueba genética?

Generalmente el análisis de beneficios se limita a los beneficios financieros en términos de disminución de costes de la atención. El análisis idóneo sin embargo debería cuantificar otro tipo de beneficios como el tiempo de vida ganado y la calidad de vida.

31. ¿Hay resultados de estudios piloto de implantación de la prueba genética?

Puede haber ensayos piloto para valorar la transición de la realización de pruebas entre la fase de investigación y la de atención rutinaria. Estos estudios pueden dar

pistas sobre la respuesta de los individuos a las pruebas genéticas (aceptación, proceso de toma de decisiones), así como información económica.

32. ¿Existen materiales educativos disponibles que sean efectivos para lograr la comprensión de la información?

A veces puede ser necesario traducir o adaptar materiales de otros contextos, y validarlos para su comprensión en las personas de nivel educativo más bajo. Estos materiales apoyarían el proceso de consentimiento informado.

Implicaciones éticas y sociales

Los ensayos piloto pueden aportar información sobre el posible impacto social y los temas éticos, pero realmente la experiencia general que se tiene del uso de pruebas genéticas puede ser útil para hacer una valoración. Con ella se pueden elaborar recomendaciones y planificar estrategias que eviten un impacto negativo.

33. ¿Qué se conoce sobre el impacto de la prueba en términos de estigmatización, discriminación y desigualdad en salud?

34. ¿Qué procedimientos son útiles para que sea efectivo el consentimiento informado?

35. ¿Qué aspectos son clave para lograr la confidencialidad y privacidad?

36. ¿Qué implicaciones tiene la realización de una prueba genética en la familia de la persona que se somete a ella?

37. ¿Hay temas legales relacionados con la propiedad de los datos y muestras, la patente de la prueba u otros temas relacionados?