

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

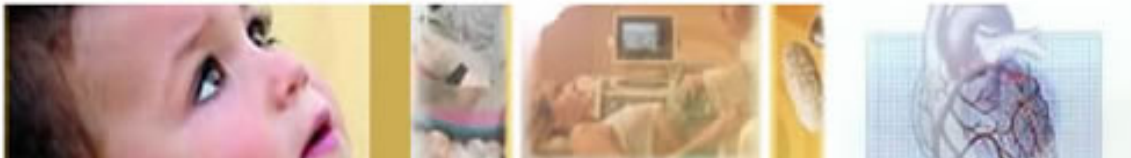
Autores: Villegas R, Briones E, Marquez-Calderón S



La hipercolesterolemia familiar (HF) es una enfermedad autosómica codominante que se caracteriza por un aumento del colesterol en sangre, producida por defectos en el receptor celular de superficie de membrana que reconoce e internaliza las proteínas de baja densidad (LDL) del plasma.

Aunque no hay datos muy exactos de la incidencia ni de la prevalencia, se acepta en general una frecuencia de heterocigotos estimada en 1/500 y de homocigotos en 1/1.000.000, en la mayoría de las poblaciones.

Ajustada por edad y sexo, la tasa de mortalidad (por CI) es 4 a 5 veces mayor que la de la población general, y la edad de presentación es menor.

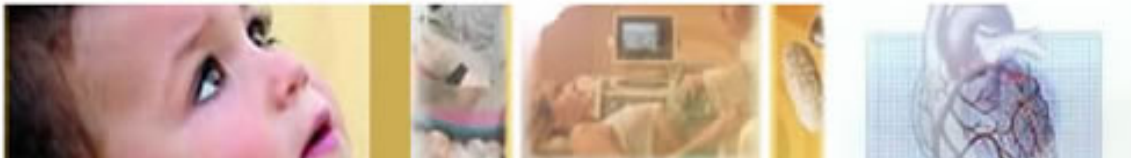


Introducción

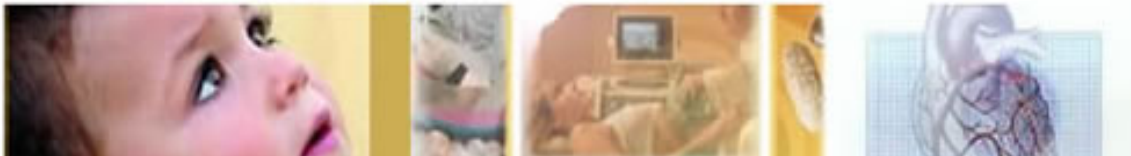
Las matrices multigénicas (“biochips”, “microarrays” o “chips de ADN”) que se basan en la capacidad de las cadenas complementarias de ADN de unirse entre sí (hibridación).

Son placas de cristal sobre cuya superficie se colocan fragmentos de ADN con secuencias previamente conocidas (dianas) y a las que se aplica la muestra del paciente marcada (sondas), que se unirá a alguna de las dianas si los fragmentos de ADN son complementarios.

Esta placa se ilumina con láser, identificando la diana a la que se ha unido con más intensidad la muestra y se realiza entonces una digitalización de la imagen, y posteriormente una lectura mediante algún soporte informático.



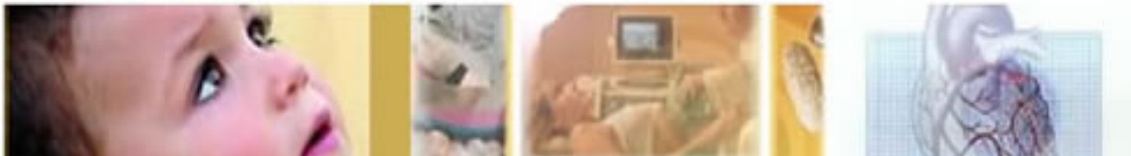
- ✿ **Valorar** si el Sistema Sanitario Público de Andalucía debe de incorporar el diagnóstico genético de la hipercolesterolemia familiar (en concreto el LIPOCHIP®) a la cartera de servicios, y...
- ✿ ... **determinar** la efectividad del LIPOCHIP® (validez analítica y validez clínica) y su utilidad clínica.



Se buscaron resultados de sistemas de cribado de HF ya implantados, y estudios que describieran las características del LIPOCHIP como prueba diagnóstica.

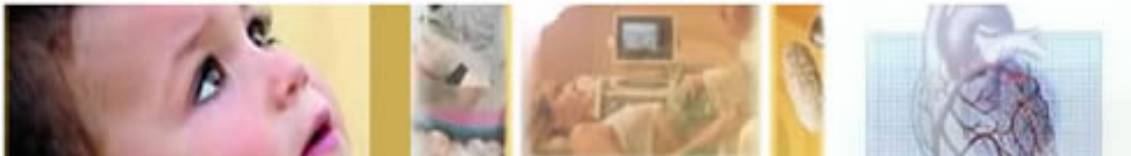
"Hypercholesterolemia-Familial"/ diagnosis or genetics
"Neonatal-Screening"/ all subheadings
"Genetic-Screening"/ all subheadings
"Mass-Screening"/ all subheadings
TEXTO LIBRE: *Lipochip, DNA chips, Biochip, Genechip*

Se utilizaron las bases de datos MEDLINE, EMBASE, INAHTA, Cochrane Library, así como los sitios WEB de las diferentes agencias de evaluación y de la OMS.



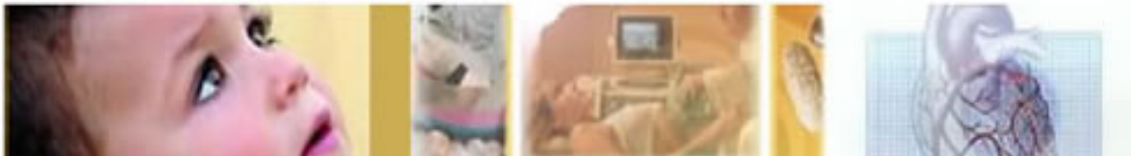
Los estudios encontrados se evaluaron siguiendo las recomendaciones para estudios de pruebas diagnósticas de la iniciativa STARD, así como recomendaciones de diferentes instituciones para evaluar pruebas genéticas.

- Población de estudio (muestra, reclutamiento, representatividad, etc)
- Prueba Estándar y Evaluada (puntos de corte, categorías, momento de realización, etc)
- Intervalo de realización, entrenamiento de los profesionales, cegamiento de los evaluadores respecto al resto de resultados.
- Métodos estadísticos para la comparación y para la reproducibilidad.
- Distribución de la enfermedad y de su severidad.
- ...

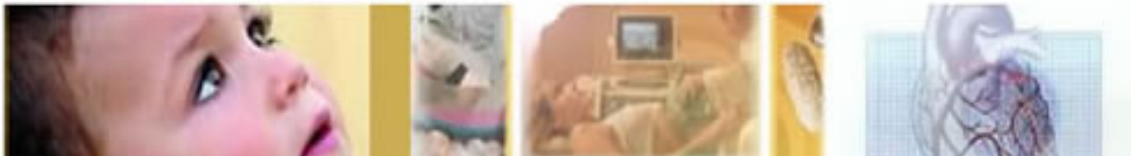


Marco para evaluar pruebas genéticas.

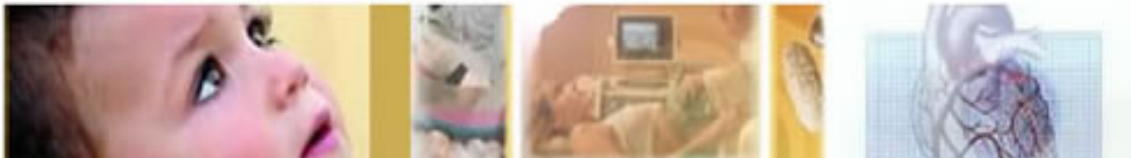
- Asociación establecida entre la enfermedad, el gen y las mutaciones heredadas
- Validez analítica: requiere comparar de manera cegada la nueva prueba con una de referencia utilizando una muestra de pacientes “positivos” conocidos y “negativos”.
- Validez clínica: mide la precisión con la que se predice un evento clínico futuro (heterogeneidad y penetrancia).
- Utilidad clínica: Se refiere a la probabilidad de que una prueba lleve a una mejora de los resultados de salud. Debe de existir una valoración del balance riesgo-beneficio de los resultados positivos y negativos.



- **N**o se encontraron artículos que cumplieran los criterios de inclusión, es decir que evaluaran la efectividad (validez analítica y clínica) de LIPOCHIP en el diagnóstico de hipercolesterolemia familiar (HF).
- **L**a industria proporcionó un borrador de artículo no publicado todavía, en el que se evaluaba la sensibilidad (99,9%) y la especificidad (99,7%) de la matriz en el diagnóstico de la HF. El estudio presentaba problemas metodológicos.
- **N**o se encontraron informes de evaluación que abordaran el diagnóstico genético con matrices multigénicas.

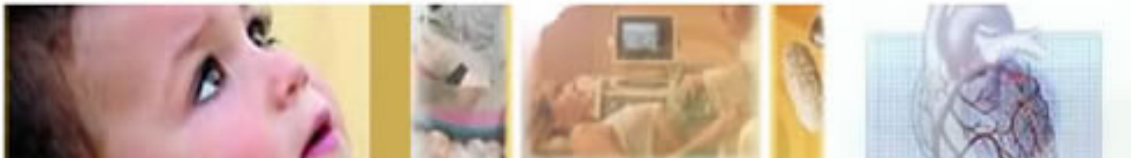


- **S**e han incluido informes que abordaban el manejo del cribado y/o diagnóstico de la HF.
- **N**o se encontraron guías que incluyeran el diagnóstico genético mediante matrices multigénicas; la mayoría de las guías encontradas hacían recomendaciones favorables respecto al diagnóstico genético, y eran más o menos restrictivas en función del coste estimado. Sin embargo la metodología de desarrollo de estas guías no fue muy explícita, y no solían incluir revisiones de la literatura, ni valoraciones críticas de las evidencias que soportan las recomendaciones.



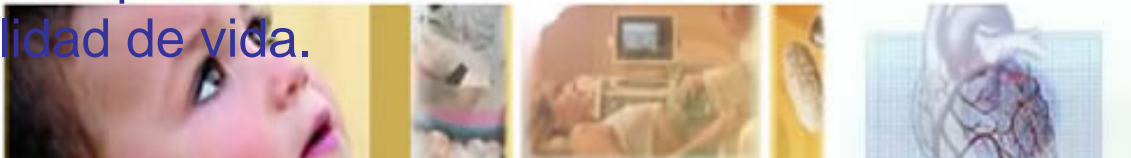
Conclusiones

- **L**a Hipercolesterolemia Familiar reúne las condiciones para que pudiéramos considerar su diagnóstico genético
 - enfermedad dominante con una penetrancia casi del 100%
 - se conoce la localización y gran cantidad de mutaciones que la causan
 - su presencia aumenta el riesgo de cardiopatía isquémica (4 ó 5 veces)
 - tiene una incidencia alta (1/500)
 - tiene un tratamiento eficaz)
- **E**n la actualidad el diagnóstico se realiza con diferentes criterios diagnósticos (MEDPED). Sin embargo, ninguna de estos criterios diagnósticos tiene una gran difusión, entre otras razones porque tienen una gran variabilidad en sus rendimientos diagnósticos.



Conclusiones

- **E**xisten indicios de que las matrices multigénicas (entre ellas LIPOCHIP®) pueden llegar a ser una buena alternativa al diagnóstico por secuenciación (más rápida y más barata), siempre que se conozcan la mayoría de las mutaciones responsables de la enfermedad.
- **L**a evidencia existente sobre la eficacia/efectividad de LIPOCHIP® en el diagnóstico de la HF es muy débil.
- **S**ería necesario confirmar estos los datos con un estudio diseñado *ad hoc*.
- Ante todo habría que plantearse la utilidad clínica de la intervención completa: cribado (clínico o genético) de la HF, y tratamiento con estatinas para reducir el número de eventos cardiovasculares y mejorar la calidad de vida.



Conclusiones

- **A**nte todo habría que valorar la **utilidad clínica** de la intervención completa: cribado (clínico o genético) de la HF, y tratamiento con estatinas para reducir el número de eventos cardiovasculares y mejorar la calidad de vida.





Ayudando a la toma
de decisiones en
Salud