



Análisis de la actividad de la Unidad de Genética del Hospital General Universitario de Alicante: estudio de costes derivados y repercusión en diferentes procesos diagnósticos

Gutiérrez Agulló M
Servicio de Análisis Clínicos.
Hospital General Universitario de Alicante. Alicante.
mgutierrezagullo@hotmail.com

Resumen

Los estudios genéticos cada vez están más presentes en la práctica clínica diaria y por tanto la demanda de los mismos es mayor. La creación de una unidad de Biología Molecular dentro del Hospital General Universitario de Alicante (HGUA) daría respuesta a este tipo de demanda, planteándonos como primer paso un estudio inicial de la situación actual. Para ello se han analizado en detalle todos los estudios genéticos y citogenéticos solicitados al Servicio de Análisis Clínicos del HGUA y derivados por el mismo a centros externos en los últimos dos años, a través de la recopilación de los datos disponibles en el sistema informático del laboratorio (SIL). Se ha cuantificado la actividad total así como los costes de derivación asociados. En base a la estructura de las solicitudes, se han evaluado las diferentes estrategias diagnósticas existentes, en términos de rendimiento diagnóstico y de coste diagnóstico por paciente. Con los resultados obtenidos, se propone un algoritmo diagnóstico más eficiente para el abordaje de un grupo en particular, pacientes pediátricos con trastornos generalizados del desarrollo (TGD), debido al peso específico que los estudios genéticos relacionados con el del TGD idiopático tienen en la actividad total. En términos teóricos la incorporación de este algoritmo supondría una reducción del coste diagnóstico por paciente y un aumento del rendimiento diagnóstico del proceso global. Finalmente se proponen cambios en el sistema de incorporación de estas pruebas al SIL para una mejor gestión de la información y de la actividad desde el propio laboratorio.

Palabras clave: Estudio genético, Costes de derivación, Rendimiento diagnóstico, Coste Diagnóstico, Algoritmos.

Analysis of the activity of the Genetics Unit of the Hospital General Universitario de Alicante: a study of costs and impact on different diagnostic processes

Abstract

The amount of genetic tests requested in daily clinical practice is increasing and therefore the demand is becoming greater. Setting up a Molecular Biology Unit in the Hospital General Universitario de Alicante (HGUA) would attend such demand, establishing as a first step an initial analysis of the current situation. All the genetic and cytogenetic tests requested and outsourced by Clinical Analysis Service of HGUA have been widely analyzed through the collection of available data in laboratory information system (LIS) during the last two years. All the activity and related costs have been quantified and the different diagnostics strategies have been evaluated in terms of diagnostic yield and cost of diagnosis per patient. In this context, this paper propose a more efficient diagnostic algorithm for pediatric patients with global development delay (GDD), a specific pathologies group, because idiopathic GDD related genetic tests have a great impact in the global activity. In theoretical terms, the incorporation of this algorithm would reduce the cost of diagnosis per patient and the diagnostic yield of the overall process would be increased. Finally, some improvements on the incorporation of the results of diagnostic tests to LIS are proposed in order to obtain a better information and activity management from the laboratory.

Keywords: Genetic tests, Outsourcing costs, Diagnostic Yield, Cost of Diagnosis, Algorithms.

Introducción

El objetivo principal de este trabajo es realizar un análisis a diferentes niveles de la actividad llevada a cabo por la Unidad de Genética del Hospital General Universitario de Alicante (HGUA).

Un conocimiento profundo de la situación actual ha de ser el punto de partida para iniciar cualquier nuevo proceso. La Unidad de Genética del HGUA posee unas características particulares, pues actualmente la mayoría de las pruebas basadas en técnicas de Biología Molecular se realizan en otros centros, derivadas desde la propia unidad. Desde mediados de 2008 se empezó a realizar la caracterización de las tres mutaciones principales de la hemocromatosis hereditaria tipo I (OMIM HFE) y

desde entonces la voluntad de esta sección es crecer. Se ha intentado recopilar toda la información disponible acerca de las pruebas que actualmente se derivan para poder afrontar el reto de crear una unidad en base a las necesidades y con iniciativa propia, es decir capaz de cubrir la necesidad creciente de estudios de base genética, como parte cada vez más importante en muchos procesos diagnósticos que se llevan a cabo en el HGUA, pero también capaz de ser reguladora de las necesidades, desde el punto de vista del aporte de mayores conocimientos técnicos para así colaborar de la forma más activa posible en el proceso diagnóstico. El valor de la información también es objeto de discusión y de análisis en este trabajo. Básicamente el objetivo de este trabajo es poder con-

testar a dos preguntas: *¿Qué estamos haciendo? ¿Y lo estamos haciendo bien?* La primera es relativamente fácil de resolver, hay que extraer de los diferentes soportes informáticos los datos de actividad relativos a las pruebas de interés: qué se pide, cuánto se pide, quién lo pide, cuánto cuesta, etc. Con esto se puede dar una respuesta cuantitativa y por lo tanto bastante objetiva de la situación actual en cifras. La segunda cuestión es más difícil, y constituye el segundo objetivo de este trabajo. Con la pregunta de si se están haciendo las cosas bien, no se pretende analizar la calidad a nivel analítico de las pruebas, sino el beneficio que el resultado de estas pruebas reporta al paciente y la utilidad real que estas pruebas están aportando a la labor diagnóstica de los clínicos. Una vez analizada el tipo de demanda y cuantificada la actividad, es necesario decidir por dónde se va a empezar. Dado el peso específico de las pruebas relacionadas con el diagnóstico de pacientes con retrasos en el desarrollo psicomotor, se ha decidido examinar con detalle qué estrategias se están llevando a cabo para el diagnóstico de estos pacientes, qué recursos de laboratorio están consumiendo estas acciones, qué está aportando el laboratorio en el proceso diagnóstico y sobre todo, cuál es el beneficio para el paciente, es decir qué utilidad clínica poseen estas pruebas y el uso de las mismas. Finalmente se pretende cuantificar la repercusión que los diferentes usos de estas pruebas tienen en el presupuesto y cómo son de útiles, en términos de rendimiento y de coste diagnóstico por paciente.

Material y métodos

Datos analizados

Se han considerado todas las pruebas genéticas realizadas durante los años

2008 y 2009, y el primer semestre de 2010, disponibles en el sistema informático del laboratorio (SIL, OMEGA Roche Diagnostics). Estas pruebas son cuatro: Cariotipo, X Frágil, Array CGH y Estudio Genético.

Bajo el código de la prueba *Estudio Genético*, se incluyen, en principio, aquellos estudios genéticos específicos, normalmente de uno o pocos genes que por el bajo número de solicitudes anuales no poseen código propio. A modo de muestreo, se verificó individualmente (consulta del informe disponible en el SIL) parte del total de peticiones con este código, para cuantificar y analizar la demanda de estudios genéticos. Tras esta comprobación, se constató la presencia de informes de resultados correspondiente a pruebas que deberían tener otra codificación, especialmente los estudios de confirmación de síndrome de X Frágil, de microarray CGH y de cariotipos de alta resolución, por lo que el número definitivo de pruebas realizadas y todos los cálculos derivados del mismo deben ser considerados como una aproximación.

La construcción de la base de datos se llevó a cabo realizando una consulta a la aplicación de gestión de bases de datos (OMNIUM, Roche Diagnostics) a través de la cual se obtuvo una relación de las cuatro pruebas codificadas en el periodo de tiempo especificado con información asociada, tales como número de petición, datos demográficos, servicio peticionario y resultado. Actualmente, todos los resultados de estas pruebas se introducen como un comentario (texto libre) que el sistema no puede recuperar como contenido de ningún campo debido al formato en el que se almacena (imagen en lugar de texto), por lo que para poder acceder a los resultados de las pruebas ha sido necesario la consulta individual de cada prueba y/o petición (en

caso de más de una prueba por paciente), lo que ha dificultado mucho la creación de la base de datos y ha sido una fuente de error prácticamente segura.

Cálculo de costes

Todos los costes que aparecen en este trabajo son calculados, por lo que deben considerarse una aproximación. Para los cálculos se han utilizado los precios establecidos para el año 2009 por los centros a los cuales han de ser derivadas las pruebas. No ha sido posible obtener el coste de la derivación a hospitales de la red pública. Dado que la externalización de las muestras no está completamente protocolizada el cálculo de costes parte de un error de base, pues no todas las pruebas cuestan siempre lo mismo.

La forma en la que se ha estimado el gasto en pruebas genéticas o citogenéticas ha sido multiplicar el coste unitario por la actividad total o desglosada, según el interés concreto. Al problema de que todas las pruebas no cuestan siempre lo mismo se le añade el hecho de que no siempre bajo el mismo código se ha realizado la misma prueba. Esto afecta fundamentalmente al cariotipo y al X Frágil. Bajo el código CARIO (cariotipo) se encuentran fundamentalmente cariotipos estándares (500 Mb), pero también pueden ser cariotipos de alta resolución (800 Mb) o incluso hibridación *in situ* (FISH) de regiones subteloméricas o de otras regiones cromosómicas. El caso del X Frágil es más complicado por la dificultad para distinguir entre el estudio inicial o screening y el estudio de confirmación. La única fuente de la que se dispone son las estadísticas de consumo (número de pruebas facturadas por centro) de los centros de derivación para el año 2009.

Cálculo de rendimientos

El rendimiento diagnóstico de las pruebas es la principal medida de efectividad de este trabajo. Para la comparación de diferentes estrategias diagnósticas, se han tenido también en cuenta los datos propios, pero siempre contrastados con la literatura. El rendimiento de estas pruebas diagnósticas es, a fecha de hoy, objeto de controversia, y la variabilidad de las mismas se demuestra en muchos trabajos de revisión y de al menos un metaanálisis. Los rendimientos diagnósticos utilizados son fruto de la revisión propia de la literatura, y se ha utilizado, salvo que se especifique lo contrario, la mediana de los valores rescatados de diferentes trabajos de los últimos cuatro años.

Análisis inicial: la primera impresión

Dinámica de la unidad

Una solicitud de estudio genético es el punto de partida de cualquier proceso analítico de la unidad (figura 1). El 70%-80% de las solicitudes se derivan a otros centros y de estas, cerca del 80% se envían a centros privados, por lo que la solicitud debe ser aprobada por subdirección. Idealmente, una vez aprobada la solicitud, se cita al paciente desde la unidad de genética, se procede a la obtención de la muestra y se envía al centro correspondiente (vía B). Para las pruebas más frecuentes (cariotipo, X Frágil y microarray CGH) se admite la vía A, más rápida, caracterizada porque se aprueba la derivación después del envío de la muestra, asumiendo la conformidad de la subdirección médica, como siempre ocurre. La presencia de este cortocircuito debe ser interpretado como un signo de necesidad de respuesta rápida de los clínicos a este tipo de pruebas, y es obligación del laboratorio considerar la incorporación de estas pruebas al catálogo con el objetivo

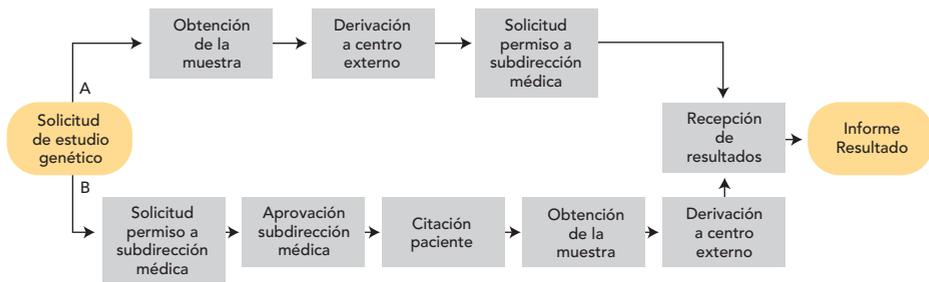


Fig. 1. Mapa de procesos de la Unidad de Genética del HGUA

de disminuir la respuesta, aumentar el grado de información y de conocimientos relacionados con estos estudios para favorecer la interacción con los especialistas y mejorar la atención sanitaria al paciente, además de reducir el gasto en externalización.

Actividad en cifras

El número de pruebas o estudios genéticos supone una fracción muy baja respecto al total anual de pruebas (< 0,01%) del servicio de Análisis Clínicos, pero son, al menos comparadas con otras pruebas externalizadas, las que mayor gasto suponen en términos globales, representando el 69,96% del gasto anual para un centro específico.

En cifras absolutas, el número de determinaciones anuales en el año 2009 fue

de 600 unidades, con un incremento del 23,2% respecto del ejercicio anterior (tabla 1).

En cuanto a la actividad propia de la unidad, consistente en la tipificación por PCR a tiempo real de las mutaciones mayoritarias (H63D, S65C y C282Y) en la hemocromatosis familiar o tipo I, representa un 20% de la actividad total (2008 y 2009) habiéndose duplicado durante el primer semestre de 2010 (figura 2).

Costes de externalización, desviación y costes ocultos

El hecho de que no se deriven las pruebas a centros pertenecientes al Sistema Nacional de Salud (SNS) se debe a que no existe ningún centro que cumpla los requisitos para dar respuesta a la demanda en un tiempo

Tabla 1. Número de pruebas totales dependientes de la unidad de genética, desglosadas por tipo de prueba específica

Prueba	Número de determinaciones anuales		
	2008	2009	2010*
Cariotipo	331	373	171
Hemocromatosis	107	123	131
X Frágil	92	73	33
Estudio genético	64	120	78
Array CGH	0	35	59
Pruebas	487	601	341

*Primer semestre de 2010

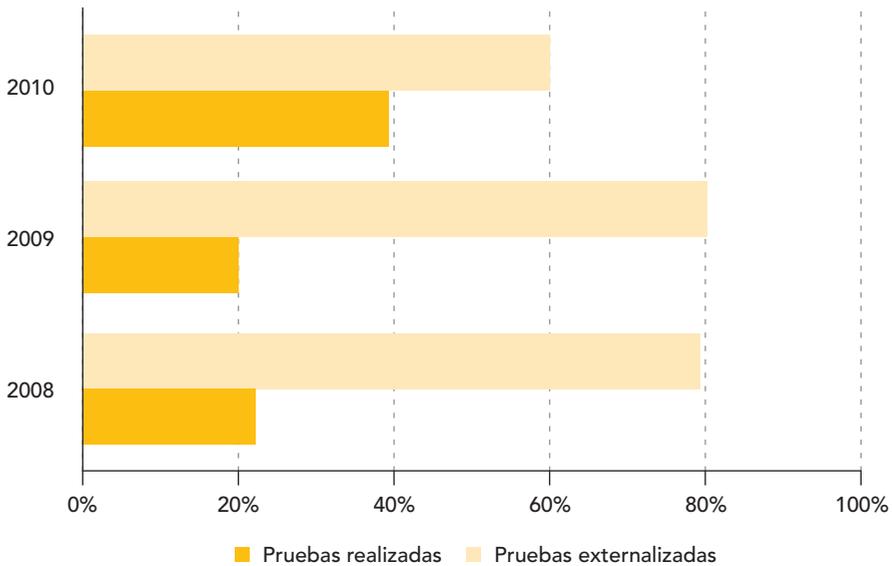


Fig. 2. Fracción de pruebas externalizadas respecto a la actividad propia de la Unidad de Genética

adecuado a la necesidad del tiempo de respuesta para estas pruebas. Por tanto, la decisión sobre a qué centro se envían las muestras, debe tomarse en base a la optimización de tres requisitos: calidad analítica y del informe, tiempo de respuesta y coste. Debido a la percepción subjetiva de que estas tres características son similares para todos los centros contemplados, existe cierta variabilidad acerca de la

decisión sobre a qué centro derivar cada muestra actualmente. En la tabla 2 se especifican los precios unitarios estándar de las pruebas más frecuentemente utilizadas en función del centro de externalización preferente y con código propio. Estos serían los datos de partida a partir de los cuales calcular los datos de actividad y gasto de cualquier periodo de tiempo.

Tabla 2. Pruebas asociadas a cada código y costes unitarios de las mismas

Código (nombre)	Tipo de prueba informada	Precio estándar
CARIO (Cariotipo)	Cariotipo	42 €
	Cariotipo de alta resolución	212 €
	FISH regiones subteloméricas	1200 €
XFRA (X Frágil)	Screening X Frágil	200 €
	Estudio de confirmación de X Frágil	470 €
ARRAY (Array CGH)	Array CGH	700 €
GENE (Estudio genético)	Estudio de un único gen	-
	Array CGH	700 €
	Estudio de confirmación de X Frágil	470 €
	FISH de una sonda	200 €

La especificación de los códigos de la tabla pone de manifiesto la dificultad inicial de llevar a cabo la contabilidad de estas pruebas, por el motivo, antes comentado, de que bajo un mismo código pueden esconderse diferentes pruebas y además, a diferentes costes.

El gasto en cariotipos y X Frágil, incluidos los estudios de confirmación, del ejercicio 2009 fue de 28 854 €, según las estadísticas proporcionadas por los propios centros, mientras que el gasto calculado (coste unitario por número de pruebas) es de 28 085 €, por lo que se podría pensar que el margen de error es asumible y no existe apenas desviación entre la aproximación empírica al coste y el coste real. No obstante, cuando se analizan detalladamente el contenido de los resultados informados de estas pruebas, en muchos casos bajo un único código (por ejemplo, CARIO) se ha informado más de una prueba, generalmente pruebas confirmatorias o estudios complementarios

como cariotipos de alta resolución o FISH para diferentes regiones cromosómicas. El coste oculto, es decir, el coste que no es posible contabilizar con el diseño actual de los códigos y excluyendo el código GENE (estudio genético) es de más 37 000 € anuales, lo que supone una cifra 1,3 veces mayor que el gasto inicialmente contemplado, nada despreciable y que hace obligatorio plantarse una mejora en las estrategias de estructura de la información de la actividad relacionada con la contabilización de costes.

Atendiendo únicamente al coste, las decisiones sobre a qué centros derivar cada muestra puede tener un impacto significativo en el presupuesto anual de este tipo de pruebas, motivado por la diferencia de precios entre centros. Actualmente la minimización del gasto es el criterio fundamental a la hora de tomar este tipo de decisiones. En la figura 3 se muestran las diferencias máximas en el presupuesto que podrían llegar a obtenerse teniendo en cuenta

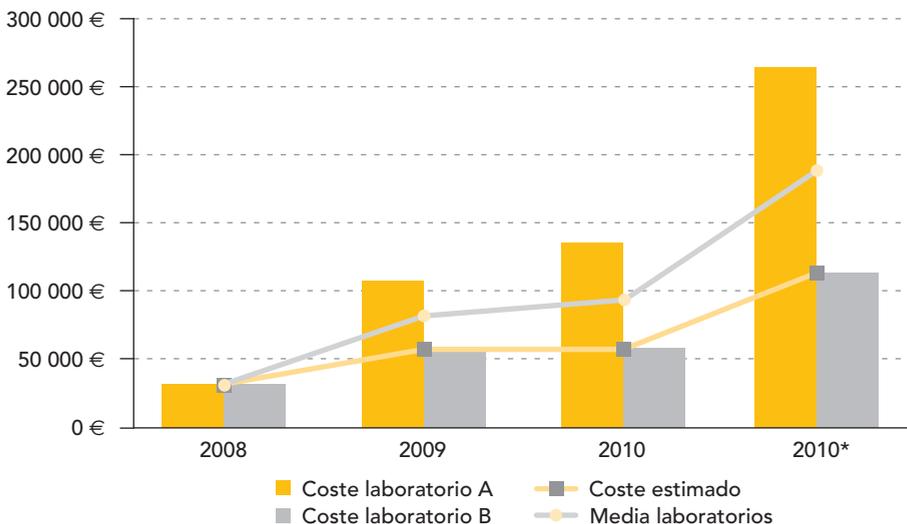


Fig. 3. Variabilidad de los costes en función del centro de externalización

el número de muestras externalizadas y el centro de coste, comparadas con el coste estándar (aquel calculado según los criterios anteriormente expuestos, es decir, el número de determinaciones multiplicado por el coste correspondiente al laboratorio de elección) y con la media de laboratorios. Aunque no se ha podido calcular la desviación, por desconocer el gasto total real, se puede aproximar el impacto que la falta de estandarización podría tener: una diferencia de más de 50 000 € en 2009 (solo se contemplan las tres pruebas mayoritarias, cariotipo, X Frágil y microarray) y de más de 150 000 € para el primer semestre de 2010, motivado por el cambio en la composición de la demanda que se analizará más detalladamente. Al no disponer de todos los datos relativos a costes, es imposible cuantificar el impacto que el no seguimiento del protocolo de trabajo establecido tiene en la unidad, lo cual podría haber sido empleado como indicador de control del gasto y debería ser contemplado en un futuro.

Composición de la demanda por servicios peticionarios

Un aspecto muy importante en un análisis de actividad es conocer el origen de la demanda, el motivo último del gasto, y consiste en analizar las necesidades que están originando estas peticiones. Teniendo en cuenta todos los servicios y unidades peticionarias, se puede dividir en dos grandes grupos: por un lado, los relacionados con el estudio de la pareja infértil, o estudios de esterilidad, y por otro los relacionados con niños con algún tipo de alteración neurológica, del desarrollo, trastornos de crecimiento y discapacidad intelectual, entre otros, de origen no filiado. El estudio de enfermedades neurológicas de base genética en adultos, como la enfermedad de Huntington, Parkinson, y ataxias espinocerebelosas, forman un grupo también considerable,

pero debido a la elevada heterogeneidad (estudios genéticos bajo el código GENE), no se ha incluido para este trabajo, pero será contemplado de cara a la formación de la Unidad de Genética.

En los estudios de esterilidad, el cariotipo es la prueba más solicitada, tal y como recomienda la literatura¹. Secundariamente, se puede observar en este grupo de pacientes otras pruebas, generalmente FISH de espermatozoides u otro tipo de hibridación *in situ*, bajo el código correspondiente a estudio genético. En el grupo de pacientes relacionados con retraso mental u otro tipo del desarrollo psicomotor, la composición de las peticiones es más complicada, aunque fundamentalmente constan de cariotipo y/o X Frágil y/o microarray CGH. Ocasionalmente pueden estar presentes otras pruebas como FISH de regiones de interés, estudios genéticos concretos (síndrome cardiovlofacial, por ejemplo).

Tomando como referencia el cariotipo, que es la prueba más utilizada y dividiendo los pacientes en dos grupos de edad (mayores y menores de 20 años) queda una aproximación fiable y más cómoda que utilizando los servicios peticionarios. En la figura 4 se puede observar una inversión en el tipo de demanda; a partir de 2009 con tendencia a mantenerse en 2010, se observa un menor número de cariotipos en pacientes menores de 20 años (de un 60% a un 30%) y un aumento en los pacientes mayores de 20 años. Dado que el número de cariotipos anuales tiende a disminuir y el número de peticiones totales tiende a aumentar este cambio, se puede considerar como un indicador más de que el cambio de estrategia diagnóstica está relacionado con el grupo de pacientes menores de 20 años, esto es, relacionado con el estudio de alteraciones del desarrollo. Puesto que el microarray CGH es la prueba que parece ser la responsable

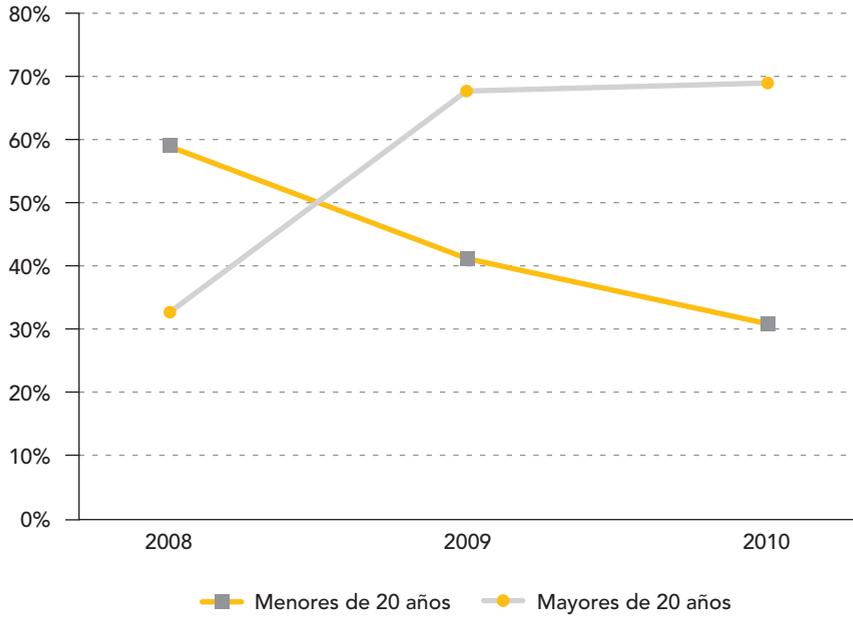
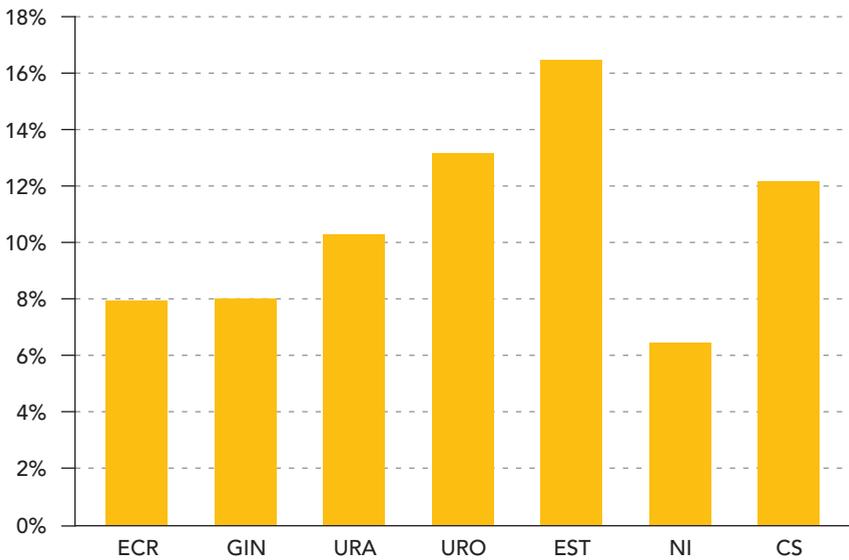


Fig. 4. Composición de la demanda de cariotipos por grupos de edad



ECR: Endocrinología; GIN: Ginecología; URA: Unidad de Reproducción Asistida; URO: Urología; EST: Esterilidad; NI: no informado; CS: centros de salud.

Fig. 5. Peticiones de cariotipo por servicio (2009) en adultos mayores de 20 años

de más peso en este cambio por el aumento de peticiones y dado su coste relativamente elevado (unas 15 veces el precio de un cariotipo estándar) se ha considerado especialmente en este trabajo y se estudiará en profundidad en otro capítulo.

Las peticiones correspondientes a estudios de esterilidad se pueden considerar como coste esencialmente constante a partir de 2009, no tanto por el número de peticiones (que aumenta ligeramente) si no por la estabilidad en el tipo de pruebas, casi exclusivamente el cariotipo, tal y como se ha comentado anteriormente. En la figura 5 se muestran detalladamente las unidades que demandan este estudio, casi todas relacionadas directamente (Andrología, Ginecología), con el caso especial de Endocrinología, y otras que en teoría se corresponden con este motivo, como aquellas procedentes de centros de salud, que representa una fracción mayor incluso que Ginecología y comparable a la Unidad de Reproducción Asistida. Cabe destacar que las peticiones con origen no informado representan más de un 6%, porcentaje a tener en cuenta (Ginecología representa un 8%, aproximadamente) como posible objetivo de control en un futuro.

Justificación del cálculo de rendimiento diagnóstico

Introducción a las alteraciones del desarrollo

Bajo el término "alteraciones del desarrollo" se engloba todo un grupo de enfermedades crónicas que están relacionadas entre sí, pero que son muy heterogéneas. Las disfunciones más habituales, probablemente porque son las de más amplio significado, son el retraso mental y los trastornos o retrasos generalizados. El retraso mental

(RM) o discapacidad intelectual, es una condición determinada por una lesión o por un desarrollo incompleto del cerebro que sucede antes de los 18 años de vida, incluido el periodo prenatal y que se estima que afecta a un 2%-3% de la población². El término "trastorno general del desarrollo" (TGD) normalmente es un término reservado para niños pequeños (típicamente menores de cinco años) mientras que el término ID se aplica normalmente a niños mayores donde el test de coeficiente intelectual, una de las principales herramientas diagnósticas, es aplicable, fiable y válido. Los niños con TGD son aquellos que presentan retrasos en el desarrollo esperado para su edad y sexo³, e implica alteraciones de la función motora, cognitiva, del lenguaje o combinaciones de ambas. El RM puede sospecharse durante la primera infancia con la manifestación de un retraso del desarrollo, pero es más fácilmente evidenciable durante el periodo escolar. Además suelen incluirse en este tipo de alteraciones los trastornos de espectro autista (TEA), que se calcula que afectan a un 0,667% de la población (1:150)⁴. Esta es solo una de las múltiples dificultades diagnósticas que representan estos estados.

EL TGD representa un grave problema de salud infantil y es una causa muy frecuente de derivación de pacientes pediátricos desde la consulta de atención primaria al neurólogo, por lo que tiene también un impacto importante a nivel de consumo de recursos en el SNS. Sin embargo, en una gran cantidad de estos pacientes la etiología del retraso es desconocida. Las causas últimas de los TGD son muy diversas, pero se estima que aproximadamente un 75% es de causa genética o hereditaria y un 25% está causado por otro tipo de factores ambientales como prematuridad, enfermedades infecciosas, hipoxia y traumatismos, entre otras (figura 6)⁵.

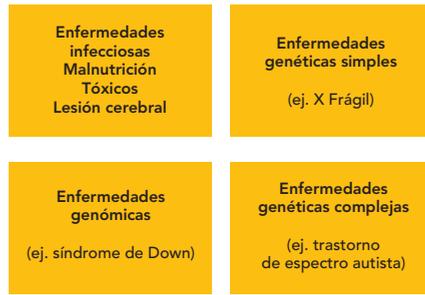


Fig. 6. Causas de retraso mental. Adaptado de Mao, R. y Pevsner, J. (2005)

Diagnóstico de RM/TGD

Las alteraciones genéticas son la causa identificable más común de RM/TGD. El estudio tradicional de los cromosomas, con técnicas de bandeado de diferente resolución (cariotipo), pueden demostrar alteraciones genómicas, tales como grandes deleciones, inversiones y translocaciones, y hasta la fecha es la herramienta más utilizada para la identificación de las posibles causas genéticas de RM/TGD⁶.

Actualmente, las pruebas genéticas, incluyendo los cariotipos, constituyen una práctica habitual en el proceso diagnóstico de pacientes con diferentes grados de discapacidad intelectual y/o retraso generalizado del desarrollo idiopáticos o de causa desconocida, trastornos de espectro autista y múltiples anomalías congénitas.

El rendimiento etiológico en niños con RM/TGD es altamente variable (10%-81%)⁶ con origen genético probado o muy posible en la mayoría. El rendimiento citado más veces para la evolución del diagnóstico está en torno al 40%-60%. La variedad en el rendimiento diagnóstico puede ser atribuida a diferentes factores, que incluyen muestreo de las características poblacionales, severidad del retraso en los niños estudiados, ampliación de las pruebas

diagnósticas e inclusión de los avances tecnológicos recientes, especialmente aquellas relacionadas con la biología molecular, genética y técnicas de neuroimagen⁷.

Las guías de práctica clínica publicadas por la Asociación Americana de Genética Médica (American College of Medical Genetics), la Academia Americana de Pediatría (American Academy of Pediatrics) y de Neurología (American Academy of Neurology) generalmente coinciden en el proceso de evaluación para niños con sospecha de RM/TGD. La evaluación diagnóstica debería ser realizada por un experto clínico y consiste en un examen médico exhaustivo, una historia familiar de al menos tres generaciones, evaluación neurológica y evaluación de rasgos dismórficos. Los estudios de neuroimagen son muy importantes, especialmente en aquellos casos de micro/macrocefalia o hallazgos específicos en exámenes neurológicos. Cuando se sospecha un diagnóstico específico, está justificado para su confirmación un estudio cromosómico o un estudio molecular. Si no hay una sospecha diagnóstica, se recomienda la atención de un cariotipo estándar, un estudio de FISH, análisis de anomalías subteloméricas y pruebas genéticas para descartar el síndrome del X Frágil en todos los pacientes.

El rendimiento diagnóstico para estas prácticas en pacientes con rasgos dismórficos oscilan entre el 39% y el 81%^{4,7}. Karnebeek et al⁸ lo desglosan de la siguiente forma: rendimiento de las pruebas citogenéticas 9,5%, estudio de X Frágil 2,0%, estudio metabólico 1%, examen neurológico 42,9%, estudio de neuroimagen 30%. Sobre la base de esta revisión bibliográfica se sugiere que la evaluación diagnóstica de los niños con RM/TGD debería incluir lo siguiente:

- Historia clínica detallada, examen neurológico, dismorfológico y de imagen.
- Estudio citogenético estándar (cariotipo).
- Análisis FISH para reordenamientos subteloméricos.
- Estudios de genética molecular para X Frágil en todos los niños (varones) pero solo en niñas cuando la historia familia, los datos clínicos o ambos sean sugestivos de esta patología.

En esta revisión también se argumenta que los estudios metabólicos no deberían ser utilizados en primera línea diagnóstica, pero deberían ser considerados si al final del proceso no se ha llegado a ningún diagnóstico o si hay signos o síntomas altamente sugestivos. Además, destacan que los estudios de imagen tienen una alta tasa de detección de normalidades, pero un bajo rendimiento en el establecimiento de la etiología diagnóstica.

Es importante diferenciar entre el estudio inicial del RM/TGD y el estudio de estos pacientes cuando el resto de pruebas diagnósticas, como las recomendadas por las sociedades pediátricas y neurológicas antes descritas, han fracasado. Debido a la alta prevalencia

relativa de las causas genéticas de estas patologías y de la falta habitual de historia familiar lo suficientemente detallada o de hallazgos específicos que puedan orientar el establecimiento de la causa, los pediatras y neuropediatras habitualmente optan por el estudio del cariotipo y del síndrome del X Frágil casi simultáneamente con el resto de la evaluación. El análisis genómico de número de copias basado en microarrays, también llamado microarray cromosómico (*chromosomal microarray* [CMA]) incluye la hibridación genómica comparativa basada en arrays (*comparative genomic hybridization* [CGH]) y la detección de SNP basados en arrays (SNP array). En los últimos cuatro años, la disponibilidad de estas técnicas ha hecho su uso muy popular como complemento a la batería de pruebas más o menos estándar, y su elevado rendimiento diagnóstico hace que se planteen como sustituto al resto de pruebas complementarias, como cualquier estudio de hibridación por sondas e incluso se proponen para reemplazar los estudios convencionales como el cariotipo^{9,10}.

El uso del microarray CGH ha demostrado tener un mayor rendimiento (15%-20%) en el diagnóstico de niños con RM/TGD idiopático, con una mayor tasa de detección de anomalías cromosómicas submicroscópicas que un cariotipo convencional o un cariotipo de alta resolución (3%-8%). Un gran número de publicaciones¹¹⁻¹⁴ avalan este hecho y ya existen estudios de evaluación económica de coste efectividad de estas pruebas^{15,16}. Recientemente, se ha publicado un documento consenso⁷ que recomienda el uso de esta técnica como la primera prueba diagnóstica ante un paciente con RM/TGD no filiado, pero las principales sociedades pediátricas internacionales aún no se han adscrito a él. El cariotipo es una técnica fuertemente afianzada, por lo que su sustitución será muy discutida. Inde-

pendientemente, el llevar a cabo estas dos técnicas simultáneamente, además de otras pruebas, supone un incremento en el coste diagnóstico por paciente que debe ser estudiado.

La cuantificación del beneficio de las pruebas genéticas

Una de las mayores dificultades de la realización de evaluaciones económicas de coste efectividad en este tipo de pruebas es la dificultad de determinar y cuantificar la utilidad de la información genética generada.

Incluso en los casos de estudios de un único gen (*single-gene test*), existen múltiples factores implicados en la evaluación de la utilidad clínica de una prueba genética. A pesar de que muchas pruebas para las que ya se han alcanzado consensos profesionales sobre su indicación, existe un amplio espectro de dudas razonables por parte de profesionales de la salud perfectamente capacitados acerca de la utilidad clínica y del uso de las mismas. Son frecuentes las opiniones discrepantes, cuando no divergentes en este tema, lo cual pone de manifiesto una falta de estudios poblacionales que evidencien los beneficios clínicos de las pruebas genéticas. Las discusiones pueden referirse a la fiabilidad de las pruebas, relacionadas con la validez analítica, o pueden referirse a la utilidad en el manejo posterior del paciente o de la familia que el resultado de una prueba genética puede aportar: si esto va a suponer un cambio de actitud o un enfoque diferente del paciente, como en el caso de hallazgos de marcadores de predisposición genética, o incluso de marcadores diagnósticos, en los que el propio desconocimiento del gen, de la enfermedad, o de procesos relacionados (regulación postranscripcional, *enhancers*, *silencers*, metilación, epigenética) no per-

mite establecer un pronóstico o incluso, un diagnóstico. En estas situaciones en las que la utilidad de las pruebas genéticas es ambigua, las decisiones que se toman son subjetivas y no basadas en la evidencia. Pero una prueba genética no debe ser considerada nunca como inútil, puesto que su utilidad debe estar orientada a un problema específico, individual, de un paciente y depende del adecuado enfoque del clínico, el adecuado informe del genetista y la adecuada interacción entre ambos^{18,19}.

Existen múltiples formas de medir la utilidad de las estas pruebas, aparte del beneficio inherente cuando son informativas. Hay varios aspectos fundamentales que deben ser considerados: qué pasa finalmente con el paciente (*outcome*), el impacto de la información en el clínico, en el paciente, coste-efectividad y establecimiento del riesgo. Una aproximación a estas vías se detalla en la tabla 3. A la pregunta ¿es posible cuantificar el beneficio? existen ya respuestas formalizadas en ecuaciones como las mostrada en la figura 7¹⁹. Muchos de estos términos ya poseen forma de medida, pero en muchos casos es muy difícil cuantificar estos conceptos.

En el caso que nos ocupa, cuando un clínico solicita que se realice un microarray CGH a un paciente con TGD, TAE o incluso con rasgos dismórficos, se puede encontrar con resultados sorprendentes. La sorpresa radica no tanto en un resultado inesperado como en un resultado no informativo. La primera posibilidad y la más habitual, dada la prevalencia de estos trastornos en la población general y la probabilidad de que estén tengan una causa genética (detectable), pueden no detectarse ningún tipo de alteración. El no hallazgo en principio se considera benigno y normal (y así es informado por los expertos) salvaguardando la sensibilidad, limitación y resolución de

Tabla 3. Herramientas para considerar la utilidad de las pruebas diagnósticas

Desenlace del paciente	
Fenotipos que pueden ser diagnosticados genéticamente sin cambio en la actitud terapéutica Fenotipos con causas genéticas y ambientales	Daño psicológico, percepción del riesgo familiar Predicción del riesgo
Información para el clínico	
Cambio en el enfoque diagnóstico sin cambio en el tratamiento	Número de visitas después del resultado de la prueba
Información para el paciente	
Cambios en la manera de pensar y de actuar del paciente	Cálculo de costes sociales
Coste-efectividad	
Costes comparativos entre el screening de una enfermedad y el tratamiento sin screening	Años de vida ajustados por calidad (AVAC)
Establecimiento del riesgo	
Cambio de hábitos personales, cambio de percepción de la supervivencia, conocimientos	Cambios en la actitud terapéutica

$$UC = DP + IIP$$

$$UP = IIP + ER$$

ER: establecimiento del riesgo; IIC: impacto de la información para el clínico; IIP: impacto de la información para el paciente; PD: desenlace del paciente; UC: utilidad clínica; UP: utilidad personal.

Fig. 7. Medidas de la utilidad de las pruebas genéticas¹⁹

la técnica. Otra posibilidad es el hallazgo de alteraciones ya descritas y bien documentadas como causantes de patología: duplicaciones o deleciones en homo o heterocigosis de grandes zonas codificantes. También es muy frecuente el hallazgo de polimorfismos de número de copia (*copy number variations* [CNV]), que se suelen informar como variantes benignas, siempre apuntando que el juicio es emitido en base a los conocimientos disponibles hasta la fecha. La relevancia clínica de estas CNV depende de la documentación existente de la misma, pues muchas son catalogadas como benignas en base a una aproximación teórica del contenido de genes de la región en la que se encuentra y del tamaño de la misma, y existen pocos estudios explícitos de documentación con suficiente

grado de evidencia, que aclaren el significado de estas variantes. Si una alteración en la dosis (número de copias de una región) no está descrita, pero es presumiblemente patológica, por los genes o tamaño de la región que implica, generalmente se informa como "de significado incierto". Las CNV de significado incierto representan un problema añadido, y hasta ahora son el factor limitante de este tipo de pruebas²⁰⁻²². Generan incertidumbre y más gasto, pues implica realizar estos estudios en padres, hermanos afectados y sanos u otros parientes afectados para realizar estudios de segregación, que hasta la fecha se consideran los más fiables a la hora de establecer la capacidad patogénica de una CNV de significado incierto. Muchas CNV asociadas a RM/TGD son esporádicas, pero

otras pueden ser heredadas con un riesgo de recurrencia de casi un 50%, a diferencia de otros síndromes con mayor penetrancia asociada, por lo que incluso los estudios de segregación familiar deben ser evaluados con sumo cuidado.

Es necesario continuar con la investigación de CNV de significado incierto para poder aumentar la cantidad de información de la prueba y por lo tanto para poder incrementar su utilidad clínica y en última instancia, mejorar el diagnóstico y el manejo de pacientes con RM/TGD o TEA. El coste de un diagnóstico fallido o perdido (resultado inconcluyente) puede ser aún mayor debido a que estos hallazgos no informativos no suelen ser incluidos en las bases de datos, cuando puede haber otras familias con fenotipo similar con otras CNV asociadas y no estar disponible para el clínico o para el profesional de laboratorio, lo que provoca una pérdida sistemática de información potencialmente diagnóstica y útil.

Análisis de la actividad de las pruebas relacionadas con el estudio de TGD

El adecuado seguimiento del crecimiento y del desarrollo psicomotor se considera un componente integral e inherente a los cuidados pediátricos básicos proporcionados a todo niño y establecido por el SNS. Estos exámenes rutinarios suelen ser la primera fuente de identificación de este tipo de alteraciones. La identificación de niños con TGD desde el pediatra de atención primaria, desencadena toda una serie de procesos orientados a establecer la etiología subyacente del retraso, que deben ser coordinados por profesionales más especializados, clásicamente neurólogos infantiles o neuropediatras y en servicios adjuntos a hospitales con la infraestructura sufi-

ciente para atender las necesidades que las diferentes pruebas diagnósticas exigen. El establecimiento preciso de la etiología del retraso, a pesar del hecho de que muchos desórdenes no tienen una terapia específica, tiene implicaciones específicas en cuanto al tratamiento, pronóstico, abordaje de las condiciones médicas asociadas, asesoramiento acerca del riesgo de recurrencia y en la implementación de los programas de prevención, como se discutirá más adelante.

La tendencia a explotar nuevas tecnologías prometedoras y fácilmente disponibles se ve reflejada en los datos a los cuales se ha tenido acceso. El aumento de la demanda de cariotipos por los clínicos del HGUA y de los centros de salud pertenecientes al Departamento de Salud N.º 19 se mantiene aproximadamente en los años 2008 y 2009, así como en el primer semestre de 2010. Sin embargo, se aprecia una disminución, aunque no significativa, en las solicitudes de estudio de retraso mental asociado al cromosoma X y un aumento claro en el número de microarrays CGH (tabla 1), independientemente de la estimación del ejercicio completo de este año, si se tienen en cuenta únicamente las pruebas contabilizadas (aquellas realizadas durante el periodo comprendido de enero a junio de 2010), el número de peticiones de microarrays es casi cuatro veces mayor que en todo el año anterior.

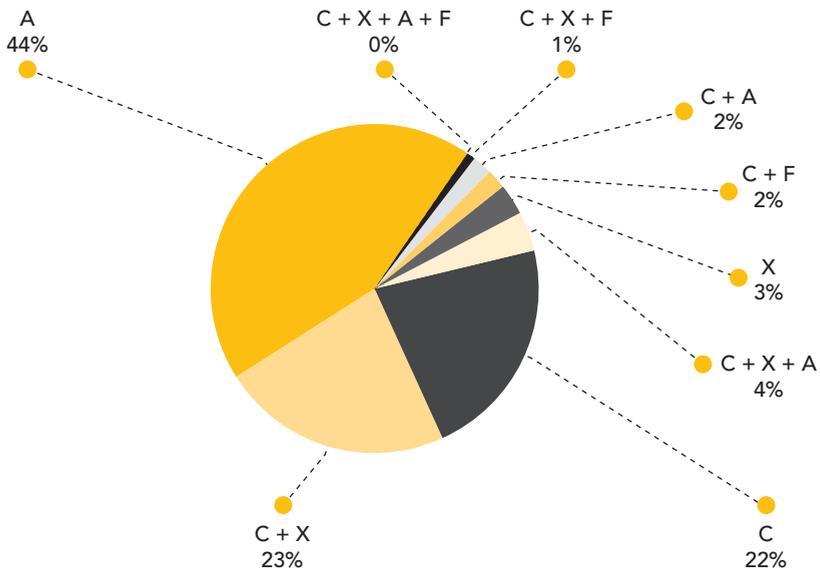
Los datos de solicitudes de microarrays del 2008 no están disponibles directamente, pues se informaron como resultado a la prueba "Estudio Genético", como ya se ha puntualizado. Ante la sospecha de que podría ocurrir lo mismo con los datos de 2009, a pesar de la creación en ese año de un código específico y único para la prueba del microarray, se revisó individualmente el resultado del 75% de los estudios genéticos, hallándose, como

era previsible, un 17% de pruebas codificadas como estudios genéticos correspondientes a estudios de microarrays. A partir de estos datos, se corrigieron los datos de actividad y coste, resultando el aumento de demanda de microarray CGH del primer semestre de 2010 como dos veces el total del ejercicio anterior.

La evolución en la composición de la demanda (figura 8) puede ser interpretada desde muchos puntos de vista, como se abordará en la discusión final. Independientemente de los motores del cambio, este nuevo enfoque del estudio de los TGD debe ser diseccionado cuidadosamente, pues el impacto sobre el presupuesto podría llegar a ser no sostenible.

Este cambio en la estrategia diagnóstica, a pesar de no suponer una diferencia en la actividad anual, pues el número de pruebas se mantiene apro-

ximadamente entre los años 2008 y 2009 y la previsión de 2010 es a igualarlo con unas 700 pruebas anuales, incluyendo cariotipos, estudios moleculares de X Frágil, microarrays y otros estudios genéticos. Sin embargo, debido al coste significativamente mayor de los microarrays respecto a técnicas de citogenética convencional como el cariotipo, cariotipo de alta resolución, o respecto a otras pruebas de uso estandarizado por protocolo o por recomendaciones internacionales debido a su alta prevalencia y teóricamente por su elevado rendimiento diagnóstico, como el X Frágil, el incremento del gasto económico fue de un 1,67% de 2009 respecto al ejercicio anterior y la tendencia en base al primer semestre de 2010 es a duplicarla (3,93%), puesto que el gasto hasta junio de 2010 cuantificado en base solo a los cariotipos, microarrays CGH y X Frágil es superior al gasto de todo 2009, con más de 55 000 €.



A: array CGH; C: cariotipo; F: FISH regiones subteloméricas; X: X Frágil.

Fig. 8. Heterogeneidad de la demanda en el estudio de RM/TGD

El valor del dinero: cálculo del rendimiento diagnóstico de las estrategias utilizadas en el HGUA

El rendimiento diagnóstico se ha calculado como el número de pruebas con un resultado informativo de patología, como aproximación a la medida de la efectividad^{1,23}. En el caso del cariotipo, cualquier alteración del mismo se ha considerado como patológico, a pesar de que no es estrictamente correcto, pues existen polimorfismos, que aunque infrecuentes están bien descritos en la literatura médica, pero en todos los casos estudiados, el cariotipo era claramente patológico y atribuible como causa del fenotipo. En el caso de los estudios moleculares de X Frágil, no se han considerado las mujeres no portadoras como resultado informativo de patología, y solo se han contemplado los resultados que demuestran las mujeres homocigotas y los varones con

una expansión de más de 200 tripletes. El caso de los microarrays CGH es más difícil de determinar y se ha obrado en base a la literatura más reciente y en la dirección más conservadora, considerando los resultados como tres posibles: normal, patológico y desconocido. Los resultados de microarrays de significado incierto no se han tenido en cuenta para el cálculo del rendimiento, pero sí para algunos costes, por la probabilidad de generar la necesidad de ampliar el estudio y realizar nuevos estudios de microarrays, generalmente a los progenitores, aunque no siempre. Las CNV benignas o polimorfismos sin significación clínica hasta la fecha se han considerado como resultados normales.

Las posibles estrategias diagnósticas seguidas en el HGUA son muy diversas y no parece haber uniformidad de criterios ni seguimiento de ninguna recomendación en concreto, aunque dada

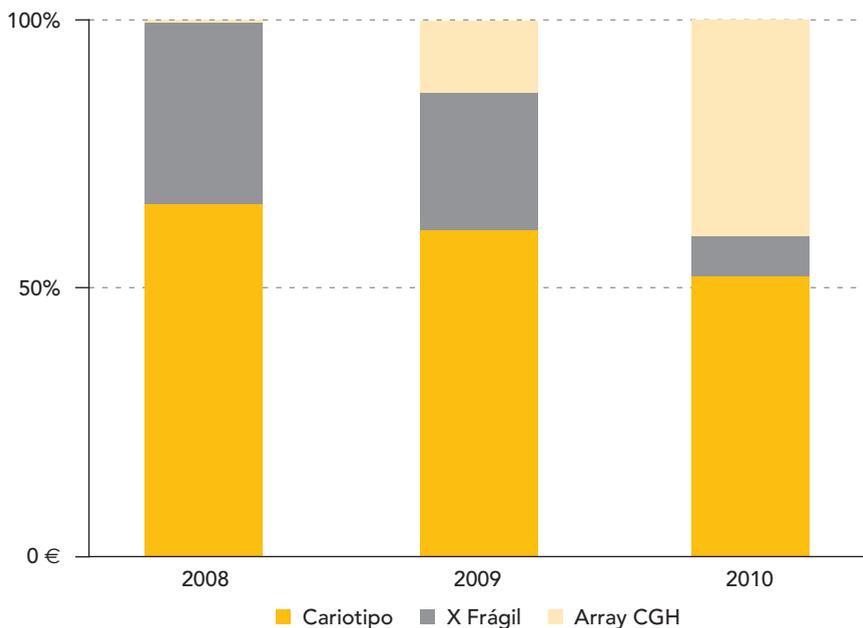


Fig. 9. Evolución de la demanda de estudios moleculares en el contexto de RM/TGD

la amplia variedad de recomendaciones, la falta de consenso y la considerable cantidad de literatura contradictoria, también se podría afirmar que se están siguiendo todas. De todas las pruebas la más utilizada es el cariotipo (53%), contabilizándolo bien como único test o bien complementado por otras pruebas como el X Frágil, el microarray o el FISH de regiones subteloméricas (figura 9).

La segunda prueba más utilizada es el microarray. Agrupando los datos por conjunto de pruebas utilizadas y analizando la efectividad de dichas combinaciones en términos de rendimiento diagnóstico, se observa que de las diez posibles, solo cuatro de ellas han conducido a un resultado definitivo en el periodo de tiempo contemplado, y realmente solo se deben considerar tres de estas cuatro, ya que solo hay una petición que incluya las cuatro pruebas y no se ha considerado como representativo, por lo que se muestra como un dato más de la disparidad de estrategias, pero no se ha tenido en cuenta para ningún cálculo ni estimación posterior.

En términos económicos, hay pruebas y combinaciones de pruebas que durante un año y medio no han conducido a ningún diagnóstico y han supuesto un 29,3% del gasto total en este tipo de estudios (tabla 4). Dada la baja prevalencia de este tipo de alteraciones, es irresponsable decidir la utilidad de una prueba en base a su rendimiento diagnóstico o referirlo como coste perdido, pero es un dato que se debe te-

ner en cuenta, porque puede estar indicando un uso inadecuado de los recursos. Es necesario ser cuidadoso con este tipo de análisis, máxime cuando el motivo concreto que ha originado la petición se desconoce por no estar incluido en el sistema informático, ya que en la mayoría de las recomendaciones se tienen en cuenta aspectos más pormenorizados de los trastornos a la hora de decidir qué pruebas realizar (diferenciar retraso mental de trastorno generalizado del desarrollo, de rasgos dismórficos, de trastornos de espectro autista, etc.). Aunque muchos de los algoritmos propuestos por distintos grupos son francamente dispares, la mayoría están de acuerdo en establecer las estrategias en función del conjunto de signos que presente el paciente o de la sospecha diagnóstica, y esto es especialmente importante en el caso del X Frágil. Por ejemplo, de los 84 estudios de X Frágil realizados durante el 2009 y el primer semestre de 2010 solo uno dio un resultado patológico, reduciendo el rendimiento de la prueba a cifras demasiado bajas, teniendo en cuenta la prevalencia de la enfermedad en la población. Este dato probablemente sea atribuible a un mal uso de la prueba, como se discutirá más adelante.

Algoritmos disponibles: impacto de la aplicación de los algoritmos en el presupuesto

La prevalencia tanto de las alteraciones del desarrollo, incluyendo en este caso

Tabla 4. Rendimiento y coste diagnóstico de las estrategias utilizadas

Pruebas	Rendimiento	Coste total	Coste diagnóstico
Cariotipo	0,0937	2688	448
Array CGH	0,1429	49 000	4900
Cariotipo y X Frágil	0,0758	15 972	3194,4
Total	0,0940	69 802	4355
Resto de combinaciones	0	26 008	-

el retraso mental y los trastornos de espectro autista, no se conoce con exactitud, pero las estimaciones oscilan entre un 1% y un 3% para RM/TGD y un 0,07% para TEA, lo cual es razonable si se compara con la prevalencia en la población general. Esto supondría unas cifras totales que oscilan entre 29 000 y 88 000 niños menores de cinco años en toda la población española y entre 22 000 y 68 000 niños entre cinco y diez años manifestarían un retraso generalizado de crecimiento (fuente: Instituto Nacional de Estadística [INE], julio de 2010).

Teniendo en cuenta estas cifras, es más evidente la necesidad de establecer un consenso en el abordaje de estos pacientes para lograr una estrategia lo más efectiva posible, que cobra mucho más sentido cuando se tiene en cuenta la complejidad del proceso diagnóstico global de estos pacientes.

Se han evaluado tres estrategias diagnósticas y se han comparado con una propuesta propia (tabla 5). Para la elaboración de la estrategia propia, que se ha concretado en forma de algoritmo (figura 10), se han utilizado los datos dis-

Tabla 5. Comparación de costes de diferentes estrategias

	Fuente	Coste total (n = 400)	Rendimiento global	Coste diagnóstico
Estrategia A	Pediatr Neonatol 2008	813 012 €	14,27%	14 244 €
Estrategia B	Am J Hum Genet 2010	385 455 €	17,89%	6802 €
Estrategia C	Pediatrics 2006	544 062 €	12,39%	10 974 €
Estrategia propuesta ¹	Literatura, datos propios	359 160 €	17,73%	5064 €

¹Descrita en la figura 10.

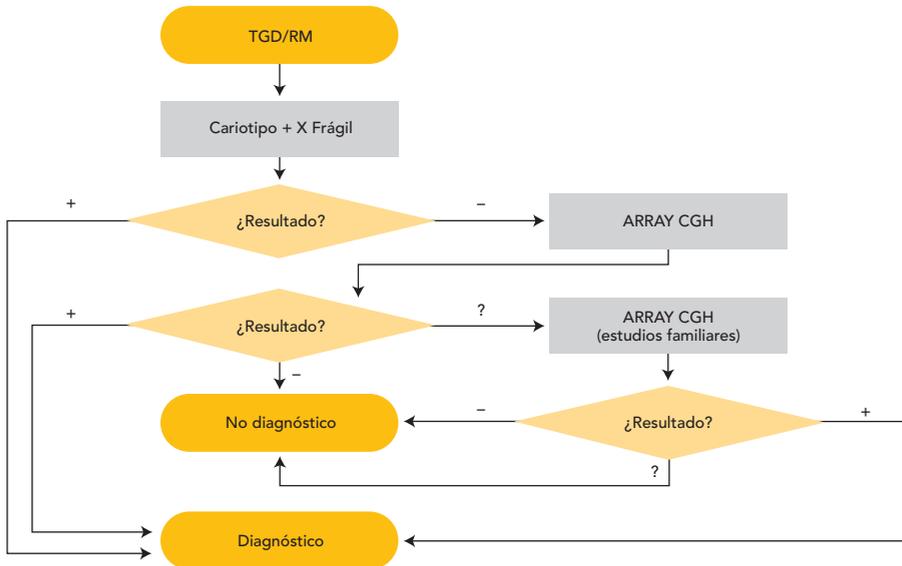


Fig. 10. Primer algoritmo propuesto para el estudio del RM/TGD idiopático

ponibles en la literatura más reciente, especialmente aquella relacionada con la capacidad de resolución de las pruebas diagnósticas. Los otros procedimientos se han extraído íntegramente de la literatura y no se han modificado, solo se ha cambiado la presentación de los procesos en forma estándar (punto de inicio, proceso, toma de decisión, etc.) para poder realizar la comparativa. Los datos de rendimiento utilizados han sido los especificados por estos tres trabajos y para el algoritmo propio además se ha calculado el coste diagnóstico en base a los datos de rendimiento calculados con los datos de actividad y resultados del último año y medio del HGUA. Para calcular el coste total se ha establecido arbitrariamente el valor de 400 pacientes teóricos, que es la aproximación por el límite inferior a la actividad del HGUA.

El problema del X Frágil

El síndrome del X Frágil (SXF) es la causa más común de RM hereditario y una de las enfermedades genéticas más frecuentes. Su detección precoz es muy necesaria, no solo para el propio paciente, sino también para prevenir la aparición de más casos en una misma familia. En los niños con RM ligero y/o moderado, no se puede identificar una causa genética más que en el 13% de los casos²⁴. Entre estos se encuentran la mayoría de los casos con SXF. La clínica clásica del SXF, asocia básicamente el RM en varones con la cara alargada, las orejas grandes y despegadas y macroorquidismo el varón postpuberal. Pero en el varón menor de 14 años, las manifestaciones clínicas son más sutiles, no pudiéndose diagnosticar clínicamente por el fenotipo y mucho menos al nacimiento. Ante un RM orgánico, de leve a moderado, con un cierto retraso en las adquisiciones y, con una hiperactividad como signo más constante, debe sospecharse SXF. La prevalencia en España del SXF se

calcula entre 1/5000 y 1/6800 varones, razón por la cual la mayor parte de los protocolos revisados recomienda su estudio como primera herramienta, junto al cariotipo, en el abordaje de RM de origen genético. No obstante, el estudio del SXF puede consistir en una única técnica o puede ser necesaria una confirmación. La primera técnica consiste en una PCR sencilla capaz de detectar las expansiones FRAXA con visualización en electroforesis convencional y cuyo producto amplificado se visualiza directamente con un transiluminador. Tiene la característica de que solo amplifica bien en los individuos que no tienen la expansión por lo que es posible descartar rápidamente la patología debido a la expansión anómala del triplete CGG. Estaría indicado tanto para niños con RM no filiado y varones postpuberales con el fenotipo del síndrome asociado. Con el estudio de confirmación se obtiene el número exacto de repeticiones de un individuo y es la técnica de elección en el diagnóstico de mujeres al discriminar los dos cromosomas X y por la gran importancia para el consejo genético de las mujeres portadoras, ya que existe una relación directa entre el número de repeticiones y la probabilidad de que se produzca el paso de premutación a mutación completa en la siguiente generación y por lo tanto la probabilidad de tener hijos afectados. Lo más importante es remarcar, que debido a la menor incidencia en mujeres, no se debe ofrecer indiscriminadamente a cualquier niña con RM no filiado, sino que se necesita siempre la sospecha clínica del SXF²⁵.

En resumen el estudio molecular del SXF debería realizarse a todos los niños con RM no filiado, basado en la primera técnica, y a aquellas niñas que muestren clínica compatible, con la primera técnica como elección y con un estudio de confirmación posterior si es necesario.

Volviendo a los datos analizados, el hallazgo de una tendencia a la disminución de peticiones de estudios de X Frágil en el HGUA puede ser debida a causas muy diferentes: la primera podría ser la percepción subjetiva del bajo rendimiento de la prueba por parte de los clínicos, relacionada con las presiones habituales de contención de presupuestos. La segunda podría ser la correcta aplicación de las recomendaciones anteriormente expuestas. El análisis de la distribución por sexos de los pacientes a los que se les ha solicitado este estudio, pone de manifiesto que esta prueba se utiliza más en el estudio de varones con RM, y que existe cierta tendencia a mejorar este uso, si se tienen en cuenta los datos de años anteriores (figura 11).

Si se incorporara esta práctica a la propuesta anteriormente descrita, el coste y el rendimiento diagnóstico mejorarían con mucha probabilidad. No se ha

podido calcular ni coste ni rendimiento por desconocer el número de niñas a las que se les solicita estudio de X Frágil por sospecha clínica y a las que no.

El algoritmo definitivo propuesto desde la Unidad de Genética del HGUA estaría representado en la (figura 12) y quedaría pendiente su validación exhaustiva.

La importancia de la gestión de la información en los análisis de costes

Las dificultades técnicas de recogida de datos, está motivada por dos causas: las limitaciones de los soportes informáticos disponibles y la mala incorporación de la información a los mismos, tanto a nivel de cantidad de información (ausencia de diagnósticos, datos clínicos, identificación del médico peticionario o del servicio de desti-

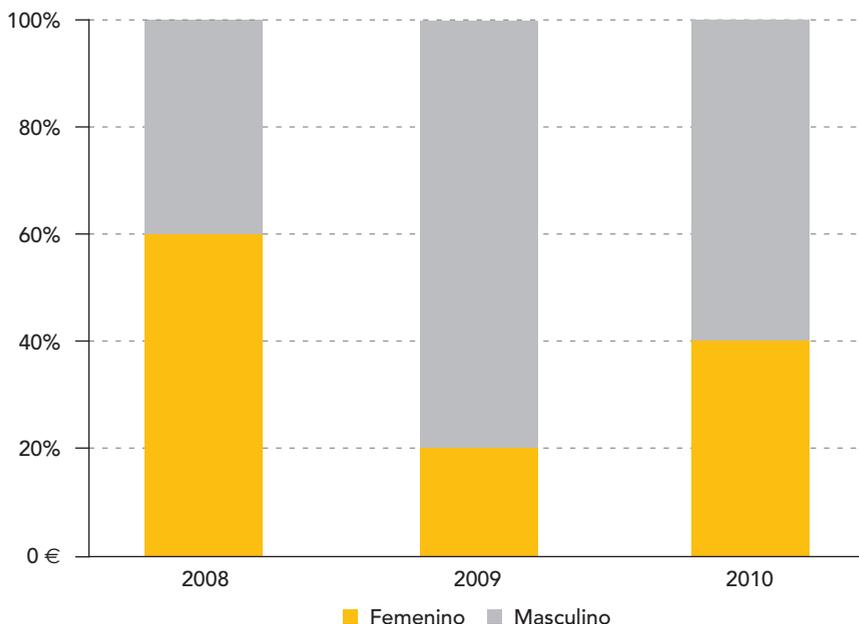


Fig. 11. Distribución por sexos de los estudios moleculares de X Frágil

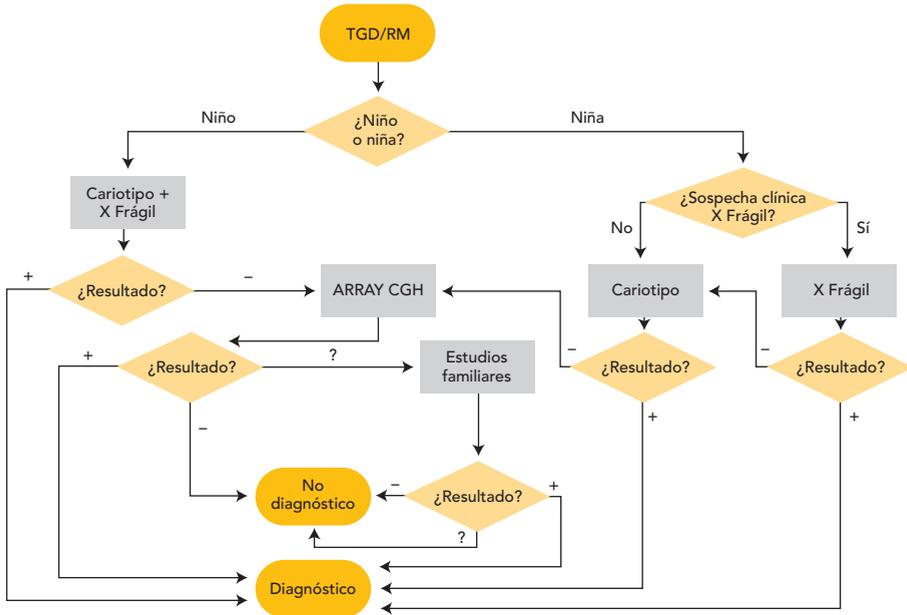


Fig. 12. Algoritmo definitivo propuesto para el estudio genético de RM/TGD idiopático

no, etc.) como de estructura de la misma (campos redundantes, diferentes códigos para los distintos servicios) especialmente a nivel del resultado (muy difícilmente estandarizables, no numéricos, comentarios...). El hecho de que el resultado de estas determinaciones no sea numérico y sea muy variable, la incorporación de los resultados de las pruebas genéticas a la base de datos es imposible tal y como está diseñado actualmente en el HGUA, lo que implica la obligatoriedad de revisar individualmente cada prueba en OMEGA para poder acceder al resultado. La dificultad y la enorme inversión de tiempo hacen implanteable esta situación, entendiéndose el acceso fácil a los resultados como una herramienta de gestión y de control imprescindible a la hora del correcto funcionamiento de una unidad de genética, porque es necesaria para el control de gasto, de demanda y de rendimiento en estas pruebas.

Una clasificación más sistematizada de la información permitiría un mejor control de la actividad en general, y posibilitaría la creación de una base de datos muy útil para estudios posteriores, tanto personales, incluida en la historia de un paciente, como institucionales, para estudios de prevalencia de polimorfismos de una enfermedad genética en la población o para estudios análisis de resultados de los Microarrays CGH, tan discutido actualmente, y de identificación de CNV.

¿Cómo organizar la información?

Los resultados se podrían reducir a unos pocos tipos codificables, que se pudieran aplicar a cualquier caso de estudio genético. Y que cada uno generara uno dos campos adicionales, en los que se incluirían los detalles específicos de cada prueba, en un formato recuperable y analizable por la base de datos.

Tabla 6. Estructura jerárquica de la organización de la información relacionada con pruebas genéticas en un sistema informático

Código	Campos asociados	Demográficos, solicitante, etc.			
			Motivo		
		Enfermedad o gen a estudiar	Metodología y posibles resultados		
Resultado	Informativo	Positivo	Breve especificación de los resultados	Informe	
		Negativo		Informe	
		No informativo		Informe	

El problema sería establecer correctamente los resultados invariables, sugerir *Positivo* y *Negativo* es muy tentador, pero sería un grave error, porque estamos ante el caso de pruebas genéticas, que pueden dar resultados de significado incierto y complicados, como el caso de portadores. Lo más adecuado probablemente sería dividirlos en *Informativo* o *No Informativo* inicialmente, y posteriormente en *Positivo*, si es causa del fenotipo o de la variable de estudio, previamente identificada (por ejemplo estudio de portadores) o *Negativo* si no es el caso o si se descarta la patología, siempre acompañado del informe detallado, que ahora sí puede ser incorporado como texto libre, pues la información más relevante ya ha sido seleccionada, separada y utilizable por cualquier programa de tratamiento de bases de datos. El esquema se muestra en la tabla 6.

Conclusiones y discusión

El cálculo de rendimientos diagnósticos es la medida de efectividad más útil en las pruebas genéticas aplicadas a este tipo de estudios, debido a que es fácilmente calculable, objetiva y se puede utilizar, junto con el coste diagnóstico, como medida de la efectividad, lo que permite el empleo de modelos de decisión clásicos, y por lo tanto validados, en la evaluación coste-

efectividad de estas pruebas diagnósticas.

Los algoritmos propuestos suponen un incremento en el rendimiento diagnóstico de las pruebas actualmente utilizadas en el HGUA respecto de las estrategias que se estaban llevando a cabo hasta la fecha en el contexto del estudio de pacientes con RM/TGD idiopático, además de una reducción del coste diagnóstico por paciente.

La calidad de la información disponible es una herramienta necesaria para la realización de estudios más exhaustivos. Los datos referentes a los procesos relacionados con las pruebas y sobre todo, con los pacientes, es una potencial herramienta del beneficio de estas pruebas genéticas, que actualmente es poco objetiva. Dada la dificultad de la medida del beneficio en enfermedades crónicas, donde las medidas tradicionales de la efectividad, como los AVAC no son útiles, es necesario invertir en la búsqueda y desarrollo de medidas de utilidad. Los cálculos de costes sociales derivados del impacto de la información de las pruebas genéticas en los pacientes y en sus familias, debe ser también considerado y debería ser objeto de estudio y de cuantificación. El mayor coste de crianza de hijos, por ejemplo, en relación con el consejo genético y el diagnóstico prenatal es un concepto potencial-

mente utilizable para otras pruebas genéticas.

Independientemente de la más que probable reducción del gasto como consecuencia de la adquisición de nuevas tecnologías, la incorporación al catálogo de la realización de cariotipos, del estudio molecular del X Frágil y de los microarrays CGH es una fuente de desarrollo para un servicio a muchos niveles. Fundamentalmente supondría una mejora en la calidad de los servicios ofertados, derivado de un menor tiempo de respuesta, de una mayor interacción con el clínico y de un mayor grado de conocimiento de las técnicas, lo que se traduciría finalmente en una mayor calidad del informe (resultado) y un beneficio para el paciente, además de la posibilidad de crear una potente base de datos que permitiría la realización de estudios poblacionales.

La falta precisamente de estudios poblacionales, la difícil medida de los beneficios, la falta de conocimientos acerca de la fisiopatología del RM/TGD y especialmente de TAE, la falta de consenso sobre qué estrategias seguir y qué tecnologías utilizar en el diagnóstico de estos pacientes, la controversia y contradicción de la literatura, puede parecer a simple vista un panorama desolador, pero debe ser considerado como un reto científico y en última instancia, una oportunidad de mejora en la calidad de vida de estos pacientes y de sus familias.

Agradecimientos

A la Dra. Marisa Graells, por su apoyo incondicional y su fe en este proyecto y a la Dra. Virtudes Chinchilla, sin la cual este estudio no hubiera sido posible. Finalmente, a Don Javier Barreiro, por su apuesta por las nuevas generaciones de profesionales que están dispuestas a luchar por el verdadero pa-

pel que el laboratorio clínico debe ejercer en la sanidad.

Bibliografía

1. Barber JC, Cockwell AE, Grant E, Williams S, Dunn R, Ogilvie CM. Is karyotyping couples experiencing recurrent miscarriage worth the cost? *BJOG*. 2010;117(7):885-8.
2. Moeschler JB. Medical genetics diagnostic evaluation of the child with global developmental delay or intellectual disability. *Curr Opin Neurol*. 2008;21(2):117-22.
3. Moeschler JB, Shevell M. Clinical genetic evaluation of the child with mental retardation or developmental delays. *Pediatrics*. 2006;117(6):2304-16.
4. Galasso C, Lo-Castro A, El-Malhany N, Curatolo P. "Idiopathic" mental retardation and new chromosomal abnormalities. *Ital J Pediatr*. 2010;36(1):17.
5. Mao R, Pevsner J. The use of genomic microarrays to study chromosomal abnormalities in mental retardation. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*. 2005;11(4):279-85.
6. Anderson IJ, Matteson KJ. New directions in cytogenetic and molecular testing of the neonate. *Semin Perinatol*. 2005;29(3):144-9.
7. 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*. 2005;13(1):6-25.
8. Crawford TO, Comi A, Freeman JM, Kossoff EH, Singer H, Vining EP et

- al.* Practice parameter: evaluation of the child with global developmental delay. *Neurology*. 2003;61(9):1315; author reply 1315.
9. Liang JS, Shimojima K, Yamamoto T. Application of array-based comparative genome hybridization in children with developmental delay or mental retardation. *Pediatr Neonatol*. 2008;49(6):213-7.
 10. Bejjani BA, Shaffer LG. Application of array-based comparative genomic hybridization to clinical diagnostics. *J Mol Diagn*. 2006;8(5):528-33.
 11. Toruner GA, Streck DL, Schwalb MN, Dermody JJ. An oligonucleotide based array-CGH system for detection of genome wide copy number changes including subtelomeric regions for genetic evaluation of mental retardation. *Am J Med Genet A*. 2007;143A(8):824-9.
 12. Hochstenbach R, van Binsbergen E, Engelen J, Nieuwint A, Polstra A, Poddighe P *et al.* 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(4):161-9. Epub 2009 Apr 9.
 13. Neill NJ, Torchia BS, Bejjani BA, Shaffer LG, Ballif BC. Comparative analysis of copy number detection by whole-genome BAC and oligonucleotide array CGH. *Mol Cytogenet*. 2010;3:11.
 14. Schoumans J, Ruivenkamp C, Holmberg E, Kyllerman M, Anderlid BM, Nordenskjöld M. Detection of chromosomal imbalances in children with idiopathic mental retardation by array based comparative genomic hybridisation (array-CGH). *J Med Genet*. 2005;42(9):699-705.
 15. 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(5):765-72. Epub 2010 Apr 15.
 16. Regier DA, Friedman JM, Makela N, Ryan M, Marra CA. 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(6):514-21.
 17. 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;86(5):749-64.
 18. Grosse SD, McBride CM, Evans JP, Khoury MJ. Personal utility and genomic information: look before you leap. *Genet Med*. 2009;11(8):575-6.
 19. Foster MW, Mulvihill JJ, Sharp RR. Evaluating the utility of personal genomic information. *Genet Med*. 2009;11(8):570-4.
 20. Shao L, Shaw CA, Lu XY, Sahoo T, Bacino CA, Lalani SR *et al.* Identification of chromosome abnormalities in subtelomeric regions by microarray analysis: a study of 5,380 cases. *Am J Med Genet A*. 2008;146A(17):2242-51.
 21. Thuresson AC, Bondeson ML, Edeby C, Ellis P, Langford C, Dumanski JP *et al.* Whole-genome array-CGH for detection of submicroscopic chromosomal imbalances in children with mental retardation. *Cytogenet Genome Res*. 2007;118(1):1-7.

22. Shaikh TH. Oligonucleotide arrays for high-resolution analysis of copy number alteration in mental retardation/multiple congenital anomalies. *Genet Med.* 2007;9(9):617-25.
23. Van der Riet AA, van Hout BA, Rutten FF. Cost effectiveness of DNA diagnosis for four monogenic diseases. *J Med Genet.* 1997;34(9):741-5.
24. Utari A, Adams E, Berry-Kravis E, Chavez A, Scaggs F, Ngotran L et al. Aging in fragile X syndrome. *J Neurodev Disord.* 2010;2(2):70-6. Epub 2010 May 12.
25. Song FJ, Barton P, Sleightholme V, Yao GL, Fry-Smith A. Screening for fragile X syndrome: a literature review and modelling study. *Health Technol Assess.* 2003;7(16):1-106.