



**IECS**

INSTITUTO DE EFECTIVIDAD  
CLINICA Y SANITARIA

---

REPORTE DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

***Paneles de genes en trastornos del  
espectro autista***

**Gene panels in autistic spectrum disorders**

Informe de Respuesta Rápida N°450

---

Ciudad de Buenos Aires / Argentina / [info@iecs.org.ar](mailto:info@iecs.org.ar) / [www.iecs.org.ar](http://www.iecs.org.ar)

Diciembre de 2015

*El Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) es una institución independiente, sin fines de lucro, formada por un grupo de profesionales provenientes de las ciencias médicas y de las ciencias sociales dedicados a la investigación, educación y cooperación técnica para las organizaciones y los sistemas de salud. Su propósito es mejorar la eficiencia, equidad, calidad y sustentabilidad de las políticas y servicios de salud.*

## **Autores**

Dra. Anastasia Secco

Dra. Lucila Rey-Ares

Dr. Andrés Pichon-Riviere

Dr. Federico Augustovski

Dr. Sebastián García Martí

Dra. Andrea Alcaraz

Dr. Ariel Bardach

Dr. Agustín Ciapponi

Dra. Analía López

**Financiamiento:** esta evaluación fue realizada gracias a los aportes de entidades públicas, organizaciones no gubernamentales y empresas de medicina prepaga para el desarrollo de documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

**Conflicto de interés:** los autores han indicado que no tienen conflicto de interés en relación a los contenidos de este documento.

**Informe de Respuesta Rápida:** este modelo de informe constituye una respuesta rápida a una solicitud de información. La búsqueda de información se focaliza principalmente en fuentes secundarias (Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias, revisiones sistemáticas y meta-análisis, guías de práctica clínica, políticas de cobertura) y los principales estudios originales. No implica necesariamente una revisión exhaustiva del tema, ni una búsqueda sistemática de estudios primarios, ni la elaboración propia de datos.

*Esta evaluación fue realizada en base a la mejor evidencia disponible al momento de su elaboración. No reemplaza la responsabilidad individual de los profesionales de la salud en tomar las decisiones apropiadas a la circunstancias del paciente individual, en consulta con el mismo paciente o sus familiares y responsables de su cuidado.*

*Este documento fue realizado a pedido de las instituciones sanitarias de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS.*

### **Informe de Respuesta Rápida N° 450**

#### ***Paneles de genes en trastornos del espectro autista.***

**Fecha de realización:** Diciembre de 2015

ISSN 1668-2793

Copias de este informe pueden obtenerse del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria, Ciudad de Buenos Aires, Argentina. Tel./Fax: (+54-11) 4777-8767. [www.iecs.org.ar](http://www.iecs.org.ar) / [info@iecs.org.ar](mailto:info@iecs.org.ar)

**IECS** – Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Derechos reservados. Este documento puede ser libremente utilizado solo para fines académicos. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse con la autorización expresa y por escrito del Instituto.

**DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS  
SANITARIAS Y ECONOMÍA DE LA SALUD**

**Dirección**

Dr. Andrés Pichón-Riviere

Dr. Federico Augustovski

**Coordinación**

Dr. Sebastián García Martí

Dra. Andrea Alcaraz

**Investigadores**

Dr. Ariel Bardach

Dra. Viviana Brito

Dr. Agustín Ciapponi

Dra. María Calderón

Lic. Daniel Comandé

Dr. Lucas Gonzalez

Dr. Akram Hernández Vásquez

Dra. Analía López

Dra. Dolores Macchiavello

Dra. Cecilia Mengarelli

Dr. Martín Oubiña

Dra. Lucila Rey Ares

Dra. Anastasia Secco

Dra. Natalie Soto

**Para Citar este informe:**

Secco A, Rey- Ares L, Pichon-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, Bardach A, Ciapponi A, López A. ***Paneles de genes en trastornos del espectro autista***. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 450, Buenos Aires, Argentina. Diciembre 2015. Disponible en [www.iecs.org.ar](http://www.iecs.org.ar).

**PANELES DE GENES EN TRASTORNOS DEL ESPECTRO AUTISTA.****CONCLUSIONES**

La evidencia hallada es muy escasa y de baja calidad metodológica, no permitiendo estimar la precisión diagnóstica, la efectividad y seguridad de los paneles de genes para el estudio genético de los pacientes con trastornos del espectro autista. Las diferentes guías de práctica clínica internacionales consultadas no hacen mención específica sobre los mismos. Las políticas de cobertura internacionales relevadas no contemplan su cobertura y lo consideran en etapa experimental.

**GENE PANELS IN AUTISTIC SPECTRUM DISORDERS****CONCLUSIONS**

The evidence found is scarce and of low methodological quality; it does not allow to estimate the diagnostic accuracy, effectiveness and safety of gene panels for genetic testing of patients with autistic spectrum disorders. The different international clinical practice guidelines consulted do not specifically mention them. The international coverage policies surveyed do not provide coverage and consider them at experimental stage.

## 1. CONTEXTO CLÍNICO

El retraso del desarrollo y/o discapacidad intelectual (RD/ DI), afecta entre el 1 y el 3% de los niños en el mundo. A menudo, estos pacientes presentan trastornos del espectro autista (TEA). Al menos la mitad de los casos de RD/ DI, tienen como causa un trastorno genético. El diagnóstico es difícil porque se manifiestan con un amplio espectro de presentaciones fenotípicas.<sup>1</sup>

Los TEA son desórdenes heterogéneos del desarrollo neurológico, que afectan a más del 1 % de la población y son cuatro veces más frecuentes en los hombres que en las mujeres.<sup>2,3</sup>

Los individuos con TEA presentan déficits persistentes en la interacción y comunicación social, incluyendo alteración en la comunicación no verbal, como por ejemplo en el contacto visual. A su vez, presentan patrones restringidos de comportamiento y/ o interés, incluyendo movimientos estereotipados, inflexibilidad en las rutinas e intereses focalizados.<sup>2,3</sup>

Los TEA frecuentemente ocurren junto con otros desórdenes neurológicos, como epilepsia, esquizofrenia y discapacidad intelectual; y manifestaciones clínicas como alteraciones dismórficas, problemas gastrointestinales y trastornos del sueño.<sup>3</sup>

También puede manifestarse como parte de síndromes genéticos, incluyendo desórdenes monogénicos (por ejemplo el síndrome de X frágil y el síndrome Rett) o síndromes causados por anormalidades cromosómicas. Actualmente, los TEA con una causa genética identificable, corresponden a un 10- 20% de los casos.<sup>3</sup>

Dada la etiopatogenia multifactorial del RD/DI y los TEA, su diagnóstico es clínico y se realiza a través de entrevistas estructuradas o la aplicación de tests específicos.<sup>2,4</sup>

Se plantea que en los individuos en los que hay evidencia de daño en la morfogénesis temprana, desarrollarían TEA de una manera diferente que aquellos en los cuales la morfogénesis se produjo normalmente. Un importante subgrupo de pacientes presenta anormalidades menores en el examen físico un menor puntaje en la evaluación del cociente intelectual, anormalidades en las imágenes de cerebro por resonancia magnética, peor rendimiento funcional, una menor brecha en la relación hombre/mujer en cuanto a frecuencia de presentación y una menor recurrencia entre hermanos.<sup>2</sup>

Así, la racionalidad del estudio genético se basa en lograr un diagnóstico definitivo y etiológico. Dependiendo de la etiología, se pueden identificar riesgos médicos asociados, llevando al rastreo y potencial prevención de los mismos, así como al estudio de familiares. Se asume a su vez que un diagnóstico definitivo, evitaría estudios diagnósticos innecesarios.<sup>5</sup>

El análisis cromosómico por microarrays (CMA) es actualmente el estudio más utilizado. El mismo es capaz de detectar deleciones o duplicaciones del ADN, muy similar a un cariotipo pero

con resolución microscópica. Otras técnicas son la secuenciación del genoma completo y exoma completo.<sup>5</sup>

Se postula a los paneles de genes como una alternativa para el estudio etiológico de los TEA.

## **2. TECNOLOGÍA**

Los paneles de genes proveen datos secuenciados de un subgrupo seleccionado de genes. Para el estudio de los TEA se proponen paneles compuestos por 62, 83, 101, 117 y 355 genes.

En general, estos paneles son comparados con la secuenciación de Sanger, la cual determina la secuencia de grandes fragmentos de ADN seleccionados (aproximadamente 500 a 900 bases) y se lo considera el patrón de referencia. La secuenciación de Sanger se basa en la polimerización del ADN y el uso de dideoxynucleótidos que sirven como terminadores de la reacción. Se aísla y se clona el ADN que se desea secuenciar, este ADN se desnaturaliza y se emplea una sola hélice en la secuenciación.<sup>1,6-8</sup>

## **3. OBJETIVO**

Evaluar la evidencia disponible acerca de la precisión diagnóstica, eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura de los paneles de genes para el estudio genético en los trastornos del espectro autista.

## **4. MÉTODOS**

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas (incluyendo Medline, Cochrane y CRD), en buscadores genéricos de Internet, agencias de evaluación de tecnologías sanitarias y financiadores de salud utilizando la siguiente estrategia: ((Autism Panel[tiab] OR next gen generation sequencing) AND (Child Development Disorders, Pervasive[Mesh] OR Autistic[tiab] OR Autism[tiab] OR Kanner[tiab])).

Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), evaluaciones de tecnologías sanitarias y económicas (ETS), guías de práctica clínica (GPC) y políticas de cobertura de otros sistemas de salud cuando estaban disponibles.

## 5. RESULTADOS

Para el siguiente informe se incluyeron dos estudios observacionales, cuatro GPC, una ETS y diez políticas de cobertura.

### ***Estudios clínicos***

Un estudio llevado a cabo por Jones y colaboradores evaluó el desempeño de un panel de 62 genes, para el estudio de los TEA. El estudio incluyó 16 muestras anormales, previamente identificadas con la secuencia Sanger y 40 pacientes con TEA de etiología desconocida. Como resultado, de las 16 muestras anormales, todas menos una de las alteraciones genéticas fueron detectadas. A su vez, en los 40 controles se detectaron un promedio de cinco a diez variantes y dos mutaciones. Estos resultados fueron mostrados en un resumen de congreso y el estudio no se ha publicado.<sup>7</sup>

Brett y colaboradores publicaron en el 2014 una serie de ocho casos, utilizando secuenciación paralela masiva de un panel de 355 genes para investigar la etiología de un amplio rango de fenotipos, incluyendo RD/ DI, anormalidades congénitas y/o TEA. Se identificaron variantes causales en dos de ocho pacientes: una mutación en el gen ATRX y una mutación en el gen L1CAM. En un tercer paciente, una variante en el gen USP9X podría explicar todo o parte de su fenotipo.<sup>1</sup>

### ***Guías de Práctica Clínica y Recomendaciones***

La GPC del Colegio Americano de Genética Médica y Genómica de 2013, recomiendan en primera instancia indagar acerca de la presencia de antecedentes familiares en tres generaciones previas, una evaluación inicial para identificar síndromes conocidos o condiciones asociadas, CMA y, en los hombres, test genéticos para X frágil. En una segunda instancia plantean considerar la realización de secuencia genética *MECP2* en las mujeres; pruebas de duplicación de genes *MECP2* en hombres, sólo si el fenotipo es sugestivo; evaluar mutaciones del gen *PTEN* sólo si la circunferencia de cráneo es mayor a 2,5 DS sobre la media; y resonancia magnética de cerebro en situaciones específicas, como microcefalia. No menciona ninguno de los paneles de genes.<sup>5</sup>

La actualización 2013 de la GPC del Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica del Reino Unido (NICE, por sus siglas en inglés *National Institute for Health and Clinical Excellence*) para el diagnóstico de autismo en niños y jóvenes, recomienda no realizar estudios genéticos de rutina como parte de la evaluación de estos pacientes, pero sí considerarlos en circunstancias particulares, basadas en el examen físico, el criterio médico y el perfil del paciente. A su vez, recomienda basarse en los lineamientos del centro de genética de cada región, no haciendo referencia a ningún tipo de estudio genético en particular.<sup>4</sup>

La GPC de 2012 del NICE, para el diagnóstico de autismo en los adultos, recomienda no realizar de rutina estudios genéticos y sólo llevarlos a cabo si existieran alteraciones dismórficas, anomalías congénitas o evidencia de dificultades en el aprendizaje; siempre siguiendo los lineamientos del centro regional de genética. No mencionan a los paneles de genes.<sup>9</sup>

Por otro lado, las GPC de la Academia americana de Pediatría de 2013, con respecto a los aspectos éticos y de las políticas en los estudios genéticos en niños, afirma que la decisión acerca de la realización de estudios genéticos debe estar guiada por la intención de lograr el mayor beneficio para el niño, siendo mejor que sea ofrecido junto con asesoramiento genético a las familias.<sup>10</sup>

### ***Evaluaciones de tecnologías sanitarias***

Un informe técnico de la la Agencia para la Investigación y Calidad de Salud de Estados Unidos (AHRQ, por sus siglas en inglés *Agency for Healthcare Research and Quality*) de 2015, identificó 672 pruebas de laboratorio, ofrecidas por 63 proveedores, en 29 estados de Estados Unidos. Los más utilizados son la hibridación genómica comparativa, CMA y reacción en cadena de polimerasa. Sin embargo, no encontraron ningún estudio que evalúe directamente el impacto de los estudios genéticos en los resultados de salud. No mencionan a ningún panel.<sup>11</sup>

### ***Políticas de cobertura***

Las políticas de cobertura relevadas (Aetna, BlueCross BlueShield of Tennessee, Blue Regence, Health Net, Kansas City, WPS Health Insurance, Blue Cross Blue Shield of Massachusetts)<sup>12-18</sup>, consideran a los paneles de genes como experimentales y no los cubren. Priority Health y Blue Cross Blue Shield of Rhode Island en sus políticas de cobertura no mencionan a los paneles de genes para el estudio de TEA.<sup>19,20</sup> Horizon Blue Cross Blue Shield of New Jersey and Horizon Healthcare of New Jersey presta cobertura para paneles genéticos que usan secuenciación de alto rendimiento para diagnosticar patologías genéticas o hereditarias en pacientes asintomáticos o en los que la prueba diagnóstica permitiera determinar el riesgo futuro de la enfermedad, asimismo los familiares realizarán la prueba en caso de que ésta pudiera beneficiar al individuo. En los casos de TEA menciona los paneles de genes producidos por ARUP Laboratories y por Emory Genetics Laboratory.<sup>21</sup> No se encontraron políticas de cobertura de Uruguay, Brasil ni Argentina.

### ***Costos***

El costo aproximado es de ARS 107.000 (pesos argentinos, octubre 2015), lo que equivale aproximadamente a USD 11260 (dólares estadounidenses).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Maggie Brett JM, Zhi Jiang Zang, Angeline Lai, Ee-Shien Tan, Ivy Ng, Lai-Choo Ong, Breana Cham, Patrick Tan, Steve Rozen, Ene-Choo Tan. Massively Parallel Sequencing of Patients with Intellectual Disability, Congenital Anomalies and/or Autism Spectrum Disorders with a Targeted Gene Panel. *PLoS ONE*. 2014;9 (4):1- 9.
2. Miles JH. Complex Autism Spectrum Disorders and Cutting-Edge Molecular Diagnostic Tests. *Jama*. 2015;314(9):879- 880.
3. De Rubeis S, Buxbaum JD. Recent advances in the genetics of autism spectrum disorder. *Current neurology and neuroscience reports*. Jun 2015;15(6):36.
4. Autism diagnosis in children and young people. Evidence Update 40. National Institute for Health and Care Excellence2013: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg128/evidence>. Accessed 12 15 2015.
5. G. Bradley Schaefer and Nancy J. Mendelsohn, for the Professional Practice and Guidelines Committee Clinical genetics evaluation in identifying the etiology of autism spectrum disorders: 2013 guideline revisions. *American College of Medical Genetics and Genomics. Genetics in medicine*. 2013:1- 9.
6. <http://www.ggc.org/diagnostic/tests-costs/test-finder/test-finder.html?id=518>. Accessed 12 15 2015.
7. [http://www.illumina.com/products/trusight\\_autism.html](http://www.illumina.com/products/trusight_autism.html):. Accessed 12 15 2015.
8. Julie R Jones MJB, Stephen McGee, Amanda Lindy, Kristen J Champion, Christin D Collins, Madhuri Hegde, Michael J Friez. Validation and Implementation of a 62-Gene Next Generation Sequencing Panel for Syndromic Autism: Experience from a Clinical Diagnostic Laboratory. [http://www.google.com/url?q=http%3A%2F%2Frandancetech.com%2Frdt%2Fwp-content%2Fuploads%2F2012%2F05%2FPoster\\_Validation\\_and\\_Implementation\\_of\\_62-Gene\\_Next\\_Generation\\_Sequencing.pdf&sa=D&sz=1&usq=AFQjCNHW9V9Xzn1v4KMPcVYPH\\_T723SNsg](http://www.google.com/url?q=http%3A%2F%2Frandancetech.com%2Frdt%2Fwp-content%2Fuploads%2F2012%2F05%2FPoster_Validation_and_Implementation_of_62-Gene_Next_Generation_Sequencing.pdf&sa=D&sz=1&usq=AFQjCNHW9V9Xzn1v4KMPcVYPH_T723SNsg). Accessed 12 15 2015.
9. The NICE guideline on recognition, referral, diagnosis and management of adults on the autism spectrum. National Clinical Guideline Number 142. National Collaborating Centre for Mental Health commissioned by the National Institute for Health & Clinical Excellence2012: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg142>. Accessed 12 15 2015.
10. American Academy of Pediatrics . Ethical and Policy Issues in Genetic Testing and Screening of Children. *Pediatrics*2013: [www.pediatrics.org/cgi/doi/10.1542/peds.2012-3680](http://www.pediatrics.org/cgi/doi/10.1542/peds.2012-3680)
11. Fang Sun JO, Susan E. Levy, Hakon Hakonarson, Nancy Sullivan, Joann Fontanarosa, Karen M. Schoelles. Genetic Testing for Developmental Disabilities, Intellectual Disability, and Autism Spectrum Disorder. Technical Brief No. 23. Publication No. 15-EHC024-EF. Agency for Healthcare Research and Quality U.S. Department of Health and Human Services. 2015. [www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm](http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm).
12. Genetic Testing, Including Chromosomal Microarray Analysis and Next-Generation Sequencing Panels, for Prenatal Evaluation and the Evaluation of Children with Developmental Delay-Intellectual Disability or Autism Spectrum Disorder. Policy Number: 228. Blue Cross Blue Shield of Massachusetts. 08 2014.[https://www.supercoder.com/webroot/upload/general\\_pages\\_docs/document/228\\_Genetic\\_Testing\\_Including\\_Chromosomal\\_Microarray\\_Analysis\\_and\\_Next-Generation\\_Sequencing\\_Panels\\_for\\_Prenatal\\_Evaluation\\_and\\_the\\_Evaluation\\_of\\_Children\\_prn.pdf](https://www.supercoder.com/webroot/upload/general_pages_docs/document/228_Genetic_Testing_Including_Chromosomal_Microarray_Analysis_and_Next-Generation_Sequencing_Panels_for_Prenatal_Evaluation_and_the_Evaluation_of_Children_prn.pdf). Accessed 12 15 2015.
13. Evaluating the Utility of Genetic Panels. Policy number: 64. Regence. 07 2014. <http://blue.regence.com/trgmedpol/geneticTesting/gt64.pdf>. Accessed 12 15 2015.
14. Genetic Testing, Including Chromosomal Microarray Analysis and Next-Generation Sequencing Panels, for Prenatal Evaluation and Evaluation of Children with Developmental Delays/Intellectual Delays or Autism Spectrum Disorder. BlueCross BlueShield of Tennessee Medical Policy Manual. 08 2015 [https://www.bcbst.com/mpmanual/Array\\_Comparative\\_Genomic\\_Hybridization\\_aCGH\\_for\\_the\\_Genetic\\_Evaluation\\_of\\_Individuals\\_with\\_Developmental\\_Delay\\_Mental\\_Retardation.htm](https://www.bcbst.com/mpmanual/Array_Comparative_Genomic_Hybridization_aCGH_for_the_Genetic_Evaluation_of_Individuals_with_Developmental_Delay_Mental_Retardation.htm). Accessed 12 15 2015.
15. Autism Spectrum Disorders. Number: 0648. Aetna. 10 23 2015. [http://www.aetna.com/cpb/medical/data/600\\_699/0648.html](http://www.aetna.com/cpb/medical/data/600_699/0648.html). Accessed 12 15 2015.
16. Genetic Testing Indications. Policy number: NMP486. Health Net; 09 2015. <https://www.healthnet.com/static/general/unprotected/pdfs/national/policies/GeneticTestingIndications.pdf>. Accessed 12 15 2015.
17. Genetic Testing, Including Chromosomal Microarray Analysis and Next-Generation Sequencing Panels, for the Evaluation of Developmental Delay/Intellectual Disability, Autism Spectrum Disorder, and/or Congenital Anomalies. Policy Number: 2.04.59. 10 2015.

- [http://medicalpolicy.bluekc.com/MedPolicyLibrary/Medicine/Pathology%20Laboratory/10-15\\_2\\_Genetic\\_Testing\\_Inc\\_Chromosomal\\_Microarray\\_Analysis\\_Next\\_Gen\\_Seq\\_Panels.pdf](http://medicalpolicy.bluekc.com/MedPolicyLibrary/Medicine/Pathology%20Laboratory/10-15_2_Genetic_Testing_Inc_Chromosomal_Microarray_Analysis_Next_Gen_Seq_Panels.pdf). Accessed 12 15 2015.
- 18.** Non-covered Procedures and Services PUM 250-0001. WPS Health Insurance. 12 06 2015. [https://www.wpsic.com/providers/files/noncovered\\_services.pdf](https://www.wpsic.com/providers/files/noncovered_services.pdf). Accessed 12 15 2015.
- 19.** Genetics: counseling, testing, screening. Policy number: 91540-R10. Priority Health. 11 2014. <https://www.priorityhealth.com/provider/manual/auths/~media/documents/medical-policies/91540.pdf>. Accessed 12 15 2015.
- 20.** Genetic Testing. Blue Cross and Blue Shield of Rhode Island. 06 18 2013. <https://www.bcbsri.com/providers/policies>. Accessed 12 15 2015.
- 21.** General Approach to Evaluating the Utility of Genetic Panels. Policy number: 083. Horizon Blue Cross Blue Shield of New Jersey and Horizon Healthcare of New Jersey. 05 12 2015. <https://services3.horizon-bcbsnj.com/hcm/MedPol2.nsf/MedicalPolicies/RFMI-99BKN4>. Accessed 12 15 2015.