



IECS

INSTITUTO DE EFECTIVIDAD
CLINICA Y SANITARIA

REPORTE DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

***Secuenciación de exoma completo en
pacientes con trastornos neurológicos
no diagnosticados***

**Whole exome sequencing in patients with undiagnosed
neurological diseases**

Informe de Respuesta Rápida N°529

Ciudad de Buenos Aires / Argentina / info@iecs.org.ar / www.iecs.org.ar

Abril de 2017

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. Natacha Larrea Bonavento

Dr. Ariel Bardach

Dr. Andrés Pichon-Riviere

Dr. Federico Augustovski

Dr. Sebastián García Martí

Dra. Andrea Alcaraz

Dr. Agustín Ciapponi

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.

Versiones: esta evaluación ha estado disponible por un período de 2 meses en una versión abierta a comentarios y sugerencias, realizados a través del siguiente link: [clic aquí](#). Habiendo finalizado dicho periodo, la misma ha sido reemplazada por esta versión definitiva, aunque se seguirán recibiendo comentarios en forma continua a través del mismo link.

Informe de Respuesta Rápida N° 529

Secuenciación de exoma completo en pacientes con trastornos neurológicos no diagnosticados.

Fecha de realización: Abril de 2017

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 / 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 Pichon-Riviere
Dr. Federico Augustovski

Coordinación

Dr. Sebastián García Martí
Dra. Andrea Alcaraz

Investigadores

Dra. Verónica Alfie
Dr. Ariel Bardach
Dr. Agustín Ciapponi
Lic. Daniel Comandé
Dr. Lucas Gonzalez
Dr. Roberto Klappenbach
Dra. Natacha Larrea
Dra. Cecilia Mengarelli
Dra. Leisa Molinari
Dr. Martín Oubiña
Dra. Belén Rodriguez
Dra. Anastasia Secco
Lic. Mónica Soria
Dra. Natalie Soto
Dra. Elena Tapia López
Lic. Sacha Virgilio

Para Citar este informe:

Larrea Bonavento N, Bardach A, Pichon-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, Ciapponi A.
Secuenciación de exoma completo en pacientes con trastornos neurológicos no diagnosticados.
Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 529, Buenos Aires, Argentina. Abril 2017. Disponible en www.iecs.org.ar.

SECUENCIACIÓN DE EXOMA COMPLETO EN PACIENTES CON TRASTORNOS NEUROLÓGICOS NO DIAGNOSTICADOS

CONCLUSIONES

La evidencia que respalda el uso de la secuenciación de exoma completo es de baja calidad. Los estudios publicados indican que el rendimiento diagnóstico de la prueba es bajo y su impacto terapéutico luego de realizado el diagnóstico es incierto.

El uso de esta tecnología en la práctica clínica diaria presenta, además, potenciales efectos negativos, desconocidos hasta el momento, y dilemas éticos relacionados a hallazgos incidentales en el análisis del material genético de los pacientes.

No existe consenso en las guías de práctica clínica relevadas acerca de las recomendaciones sobre su uso.

Ninguno de los agentes financiadores de salud relevados la incluyen entre sus políticas de cobertura.

WHOLE EXOME SEQUENCING IN PATIENTS WITH UNDIAGNOSED NEUROLOGICAL DISEASES

CONCLUSIONS

The evidence supporting the use of whole exome sequencing is of low quality. The studies published indicate that the diagnostic performance of the test is low and its therapeutic impact after diagnosis is uncertain.

In addition, the use of this technology in clinical practice presents potential negative effects unknown so far and ethical dilemmas as to incidental findings when testing the patients' genetic material.

There is no consensus among the clinical practice guidelines consulted about its use recommendations.

None of the health sponsors assessed include them in their coverage policies.

1. CONTEXTO CLÍNICO

Los trastornos neurológicos son aquellos que afectan al sistema nervioso central (cerebro, cerebelo, tronco cerebral y médula espinal) y al sistema nervioso periférico (raíces, plexos, nervios, unión neuromuscular y unión neuromuscular). En su totalidad afectan a mil millones de personas en el mundo y son responsables de 6,8 millones de muertes anuales.¹

Se presentan con signos y síntomas diversos como alteraciones en la motilidad, el habla, la deglución, la respiración o el aprendizaje. También como problemas con la memoria, los sentidos o el estado de ánimo. Su etiología es diversa y puede deberse a enfermedades genéticas (ej.: enfermedad de Huntington, distrofia muscular), alteraciones del desarrollo del sistema nervioso (ej.: espina bífida), enfermedades degenerativas (ej.: Parkinson, alzhéimer), enfermedades cerebrovasculares, lesiones en la médula espinal y el cerebro, trastornos convulsivos, tumores, infecciones, entre otras.²

Se postula el uso de secuenciación de exoma completo por técnicas de nueva generación como prueba diagnóstica para la identificación genética de trastornos neurológicos no diagnosticados.

2. TECNOLOGÍA

El exoma es el componente del genoma que codifica la producción de proteínas, aunque también puede incluir exones no codificantes. Comprende aproximadamente el 1% del genoma y es, hasta el momento, el componente que más probablemente incluya mutaciones interpretables que derivan en fenotipos clínicos.³

La secuenciación de exoma completo y la secuenciación de genoma completo pertenecen a un grupo de tecnologías denominado secuenciación de nueva generación o secuenciación masiva en paralelo. Se trata de estudios diagnósticos que permiten la rápida secuenciación de grandes cantidades de segmentos de ADN, incluyendo genomas completos. La secuenciación de exoma completo es una alternativa de menor costo que la secuenciación de genoma completo.^{3,4} Esto permite detectar anomalías genéticas responsables de diversas enfermedades neurológicas.

La secuenciación tiene limitaciones en su capacidad diagnóstica. Es posible que algunas mutaciones de relevancia clínica sean pasadas por alto con este abordaje por la captura ineficiente de determinados exones. Asimismo, podría no detectar variantes causales que se ubican en regiones regulatorias no codificantes ni determinados tipos de mutaciones (deleciones grandes, duplicaciones, rearrreglos, repetición de nucleótidos y cambios epigenéticos) o variantes de enfermedad.^{3,5}

Con la utilización de estas tecnologías de secuenciación de nueva generación, existe el riesgo potencial de identificar y reportar hallazgos secundarios o incidentales, no relacionados con la indicación de la prueba, pero de valor para el paciente (como la presencia de otras patologías genéticas, susceptibilidad a tumores o información sobre paternidad). Su reporte y documentación en bases de datos es fuente de diversos dilemas clínicos y éticos.⁵⁻⁷

3. OBJETIVO

Evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura del uso de secuenciación de exoma completo en pacientes con trastornos neurológicos no diagnosticados.

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:(Diagnosis/Narrow[filter]) AND (Whole Exome [tiab] OR WES [tiab]). Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), evaluaciones de tecnologías sanitarias y económicas, guías de práctica clínica (GPC) y políticas de cobertura de diversos sistemas de salud cuando estaban disponibles.

5. RESULTADOS

Para el siguiente informe se incluyeron tres series de casos, cuatro GPC y dos informes de evaluación de tecnología sanitaria.

Una serie de casos publicada en el año 2014 evaluó la eficacia de la utilización de la secuenciación de exoma completo para la identificación de mutaciones que condujeran a un diagnóstico definitivo en 2.000 pacientes con diversas manifestaciones clínicas, en su mayoría neurológicas. La edad promedio de la población fue de 6 años. El 12,2% correspondía a pacientes mayores de 18 años (n= 244). Se identificaron mutaciones en el 25,2% de la población total (n= 504) y en el 16,8% de los pacientes mayores de 18 años(n= 41/244; IC95%: 12,5–22,2%), de los cuales 19,6% (10/51; IC95%:10,3–33,5) presentaban solo síntomas neurológicos, 16,7% (19/114; IC95%: 10,6–25,1%) síntomas neurológicos asociados al compromiso de otro órgano o manifestación sistémica, 29,2% (7/24; IC95%:13,4–51,2%) presentaban síntomas neurológicos específicos (ataxia o convulsiones) y 9,1% (5/55; no

presentaban síntomas neurológicos. En pacientes menores de 18 años la tasa de detección global fue de 27,4% (457/1745; IC95%: 24,6–30,4%).⁸

Otra serie de casos publicada en 2013 por los mismos autores evaluó la eficacia de utilización de la secuenciación de exoma completo como herramienta diagnóstica. De 250 pacientes con diferentes manifestaciones clínicas analizados, el 89% (222/250) eran menores de 18 años y 11% (28/250) mayores. Se hallaron mutaciones en el 25% de los pacientes (62/250; IC 95%: 20 – 31), de los cuales 20/60 presentaban solo síntomas neurológicos, 31/140 síntomas neurológicos asociados al compromiso de otro órgano o manifestación sistémica, 4/13 presentaban síntomas neurológicos específicos (ataxia o convulsiones) y 7/37 no presentaban síntomas neurológicos.⁹

En otra serie de casos publicada en 2014, se analizaron de 814 pacientes con diversas manifestaciones clínicas sin diagnóstico, de los cuales casi el 64% (520/814) eran menores de 18 años. La indicación clínica más común en la infancia fue retraso del desarrollo (274/520), y ataxia en pacientes adultos mayores (77/294). La tasa de detección global fue de 26% (213/814). En pacientes mayores de 18 años con ataxia y otras manifestaciones neurológicas relacionadas, la tasa de detección fue de 14% (11/74; IC95%: 7 – 23%).¹⁰

Guías de práctica clínica

La Federación Europea de Sociedades Neurológicas (EFNS, su sigla del inglés *European Federation of Neurological Societies*) no menciona la tecnología en su guía para el diagnóstico molecular de enfermedades neurológicas y distonías, ni en la guía sobre el diagnóstico molecular de los trastornos neurogenéticos: problemas generales, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson y distonías.^{11,12}

La guía del Colegio Americano de Genética y Genómica Médica (ACMG, su sigla del inglés *American College of Medical Genetics and Genomics*) recomienda su uso cuando las características clínicas, fenotípicas o de la historia familiar siguieren fuertemente una etiología genética, pero el síndrome no se corresponde con un trastorno específico para el cual está disponible una prueba genética dirigida, ante sospecha de un síndrome genético definido que tenga un alto grado de heterogeneidad genética (los síntomas puedan ser explicado por diferentes mutaciones, o exista superposición clínica de varias enfermedades), en pacientes que presenten un trastorno genético probable, pero las pruebas genéticas específicas disponibles para ese fenotipo luego de realizadas no han logrado llegar a un diagnóstico.³

La guía de la Federación Europea de Sociedades Neurológicas para el diagnóstico y manejo de ataxias crónicas en adultos menciona la tecnología pero no la incluye entre sus recomendaciones.¹³

La guía de la Academia Estadounidense de Neurología (AAN, su sigla del inglés *American Academy of Neurology*) menciona la secuenciación de exoma completo, la secuenciación de exoma dirigido y la secuenciación de todo el genoma con nivel de recomendación C (puede o podría usarse), en pacientes con sospecha de distrofia muscular con pruebas genéticas iniciales clínicamente dirigidas sin diagnóstico.¹⁴

Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias

Un informe realizado por el Sistema Nacional de Salud de Reino Unido (NHS, su sigla del inglés, *National Institute for Health Research*) evaluó la costo-efectividad de las secuenciaciones de próxima generación en comparación con las pruebas genéticas tradicionales para el diagnóstico de trastornos de aprendizaje en niños, y considera a la tecnología en fase de desarrollo temprana, concluyendo que su costo-efectividad no es clara aún en ese país.⁵

En un informe de evaluación de tecnología sanitaria realizado por el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) de 2013 se evaluó la eficacia de la secuenciación de exoma completo en diagnóstico de pacientes con discapacidad intelectual y/o retraso madurativo, encontrando escasa evidencia que apoye su uso en la práctica clínica; también menciona los potenciales efectos negativos y dilemas éticos relacionados con el uso de la tecnología.¹⁵

Políticas de cobertura

La secuenciación de exoma completo no se encuentra incluida dentro de las políticas de cobertura gubernamentales de Brasil, Canadá, Chile, Colombia, y Uruguay.¹⁶⁻²² Las financiadoras privadas de salud estadounidenses Cigna y Aetna tampoco lo incluyen entre sus políticas de cobertura.^{23,24}

En Argentina, el uso de la secuenciación de exoma completo no se encuentra incorporado al Programa Médico Obligatorio (PMO), ni es pasible de reintegro por el Sistema Único de Reintegros (SUR) de la Superintendencia de Servicios de Salud.^{25,26}

BIBLIOGRAFÍA

1. Organización Mundial de la Salud. Trastornos Neurológicos: desafíos para la salud pública. 2007: http://www1.paho.org/hq/dmdocuments/2008/Trastornos_Neurológicos.pdf. Accessed Diciembre de 2016.
2. Medline Plus Biblioteca Nacional de Medicina de los EE.UU. Enfermedades Neurológicas. <https://medlineplus.gov/spanish/neurologicdiseases.html>. Accessed Diciembre de 2016.
3. Points to consider in the clinical application of genomic sequencing. *Genet Med*. 08//print 2012; 14(8): 759-761.
4. Jiang T, Tan MS, Tan L, Yu JT. Application of next-generation sequencing technologies in Neurology. *Annals of translational medicine*. Dec 2014; 2(12):125.
5. Beale S, Sanderson D, Sanniti A, Dundar Y, Boland A. A scoping study to explore the cost-effectiveness of next-generation sequencing compared with traditional genetic testing for the diagnosis of learning disabilities in children. *Health technology assessment (Winchester, England)*. Jun 2015; 19(46):1-90.
6. Green RC, Berg JS, Grody WW, et al. ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing. *Genet Med*. Jul 2013; 15(7):565-574.
7. Incidental findings in clinical genomics: a clarification. *Genet Med*. 08//print 2013; 15(8):664-666.
8. Yang Y, Muzny DM, Xia F, et al. Molecular findings among patients referred for clinical whole-exome sequencing. *Jama*. Nov 12 2014; 312(18):1870-1879.
9. Yang Y, Muzny DM, Xia F, et al. Clinical Whole-Exome Sequencing for the Diagnosis of Mendelian Disorders. *n engl j med* 2013; 369(16).
10. Lee H, Deignan JL, Dorrani N, et al. Clinical Exome Sequencing for Genetic Identification of Rare Mendelian Disorders. *Jama*. Nov 12 2014; 312(18):1880-1887.
11. Albanese A, Asmus F, Bhatia KP, et al. EFNS guidelines on diagnosis and treatment of primary dystonias. *European journal of neurology*. Jan 2011; 18(1):5-18.
12. Harbo HF, Finsterer J, Baets J, et al. EFNS guidelines on the molecular diagnosis of neurogenetic disorders: general issues, Huntington's disease, Parkinson's disease and dystonias. *European journal of neurology*. Jul 2009; 16(7):777-785.
13. van de Warrenburg BP, van Gaalen J, Boesch S, et al. EFNS/ENS Consensus on the diagnosis and management of chronic ataxias in adulthood. *European journal of neurology*. Apr 2014; 21(4):552-562.
14. Topaloglu H. Evidence-based guideline summary: Diagnosis and treatment of limb-girdle and distal dystrophies: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Issues Review Panel of the American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine. *Neurology*. Apr 21 2015; 84(16):1720.
15. Soto N, López A, Pichón-Rivière A, et al. Secuenciación de Exoma Completo para pacientes con Discapacidad Intelectual/Retraso Mental o TEA. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Buenos Aires: Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria; 2013: http://www.cadime.com.ar/iecs/IECS_IRR_320.pdf. Accessed Diciembre de 2016.
16. COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SUS. CONITEC <http://conitec.gov.br/>. Accessed Diciembre de 2016.
17. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health CADTH. 2016: <https://www.cadth.ca/about-cadth>. Accessed Diciembre de 2016.
18. Superintendencia de Salud de Chile. Garantías Explícitas en Salud. <http://www.supersalud.gob.cl/difusion/665/w3-propertyvalue-3130.html>. Accessed Diciembre de 2016.
19. Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. Resolución 5592 Plan Obligatorio de Salud. Colombia. 2016: <https://www.minsalud.gov.co/salud/POS/mi-plan/Paginas/Mi-Plan.aspx>. Accessed Diciembre de 2016.
20. Haute Autorité de Santé - HAS. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/fc_1249601/en/evaluation-recommandation. Accessed Diciembre de 2016.
21. National Institute for Health and Care Excellence - NICE. 2016: <https://www.nice.org.uk/>. Accessed Diciembre de 2016.
22. Fondo Nacional de Recursos <http://www.fnr.gub.uy/>. Accessed Diciembre de 2016.
23. Cigna Health Insurance. 2016: <https://www.cigna.com/>. Accessed Diciembre de 2016.
24. Aetna: Health Plans & Dental Coverage. 2016: <https://www.aetna.com/health-care-professionals.html>. Accessed Diciembre de 2016.
25. Superintendencia de Servicios de Salud. Resolución 201/2002. Programa Médico Obligatorio (P.M.O.) <http://www.sssalud.gov.ar/index/index.php?cat=pmo&opc=pmoprincipal>. Accessed Diciembre de 2016.

26. Superintendencia de Servicios de Salud. Resolución 1048/2014. Sistema Único de Reintegro (S.U.R.). 2016:
<http://www.sssalud.gov.ar/index/index.php?cat=institucion&opc=novedadesdetalle&id=00563>
. Accessed Diciembre de 2016.