

Mapeo óptico genómico para la detección de alteraciones cromosómicas y neoplasias hematológicas

FICHA DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS NUEVAS Y EMERGENTES
AETSA



Mapeo óptico genómico para la detección de alteraciones cromosómicas y neoplasias hematológicas

FICHA DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS NUEVAS Y EMERGENTES
AETSA

Maesa Márquez, Jose María

Mapeo óptico genómico para la detección de alteraciones cromosómicas y neoplasias hematológicas / Jose María Maesa Márquez, Rebeca Isabel Gómez. — Sevilla: AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, Madrid: Ministerio de Sanidad, 2023.

79 p; 24 cm. (Colección: Informes, estudios e investigación. Ministerio de Sanidad. Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias)

1. Mapeo óptico genómico 2. Anomalías cromosómicas 3. Neoplasias hematológicas I. Andalucía. AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias. II. España. Ministerio de Sanidad.

Autores: José María Maesa-Márquez, Rebeca Isabel-Gómez.

Este documento ha sido realizado por AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad para el desarrollo de las actividades del Plan anual de Trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, aprobado en el Pleno del Consejo Interterritorial del SNS el 23 de junio de 2023

Edita: AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía.
Consejería de Salud y Consumo

Junta de Andalucía

Avda. de la Innovación n.º 5. Edificio ARENA 1. Planta baja.
41020 Sevilla. España – Spain
aetsa.csalud@juntadeandalucia.es
www.aetsa.org

MINISTERIO DE SANIDAD

Paseo del Prado 18-20. 28014 Madrid. España

Depósito legal: SE 2407-2024

NIPO: 133-24-127-3

DOI: <http://doi.org/10.52766/ZFTA7865>



Mapeo óptico genómico para la detección de alteraciones cromosómicas y neoplasias hematológicas. © 2024 Esta obra está bajo licencia CC BY 4.0. <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/> © 2 por José María Maesa-Márquez

Cita sugerida:

Maesa Márquez, José María; Isabel Gómez, Rebeca. Mapeo óptico genómico para la detección de alteraciones cromosómicas y neoplasias hematológicas. Sevilla: Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS. AETSA Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; 2024.

Mapeo óptico genómico para la detección de alteraciones cromosómicas y neoplasias hematológicas

FICHA DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS NUEVAS Y EMERGENTES
AETSA



Este documento es una ficha de Evaluación de Tecnologías Sanitarias Nuevas y Emergentes. Su objetivo es proporcionar la información disponible que permita que la evaluación pueda llevarse a cabo en una fase temprana de la aparición de una técnica, tecnología o procedimiento, que se prevé va a tener impacto en la calidad de vida y en el sistema sanitario. Se contribuye así a facilitar la toma de decisiones sobre la incorporación de las tecnologías nuevas y emergentes en el sistema sanitario, cuando corresponda llevarla a cabo.

Conflicto de interés

Los autores declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

Contribución de los autores

Planificación y diseño de la investigación, obtención de los datos, análisis y presentación de resultados, elaboración del manuscrito por José María Maesa Márquez. Documentación por Rebeca Isabel Gómez.

Agradecimientos

Este trabajo se ha beneficiado de forma importante de las aportaciones de la Dra. Ana Barcia Ramírez de la Consulta de Dismorfología y Genética Clínica de la Unidad de Gestión Clínica de Pediatría Hospital Universitario Virgen de Valme de Sevilla.

El Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía y el autor agradecen al revisor de este texto el esfuerzo realizado, su dedicación y sus aportaciones.

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

Índice

Índice de tablas y figuras	15
Listado de abreviaturas	16
Datos generales.....	19
Nombre de la tecnología.....	19
Compañía comercial elaboradora del producto	19
Breve descripción de la tecnología.....	19
Población diana	20
Descripción de las patologías a las que se aplica la tecnología	21
Área de especialización/abordaje	26
Documentos publicados por otras agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias	26
Desarrollo y uso de la tecnología	27
Grado de desarrollo de la tecnología.....	27
Tipo y uso de la tecnología	27
Lugar y ámbito de aplicación de la tecnología	27
Relación con tecnologías previas	27
Tecnología alternativa en uso actual.....	27
Aportación de la nueva tecnología en relación a la tecnología en uso actual.....	31
Licencia, reintegro de gastos u otras autorizaciones.....	31
Importancia sanitaria de la condición clínica o la población a la que aplica	33
Incidencia y carga de la enfermedad	33
Requerimientos para usar la tecnología	35
Requerimiento de infraestructura y formación.....	35
Coste y precio unitario.....	35
Riesgos y seguridad	37

Eficacia/efectividad	39
Resultados de la búsqueda	39
Descripción y calidad de los artículos	39
Principales resultados.....	46
Evaluación económica	51
Impactos	53
Impacto en salud	53
Impacto ético, social, legal, político y cultural de la implantación de la tecnología.....	54
Impacto económico de la tecnología.....	54
Difusión e introducción esperada de la tecnología	55
Recomendaciones e investigación en curso	57
Investigación en curso	57
Guías y directrices	57
Puntos clave.....	59
Bibliografía	61
Anexos	67
Anexo 1. Metodología empleada para la realización de la ficha técnica.....	67
Anexo 2. Estrategia de búsqueda.....	68
Anexo 3. Diagrama de flujo.....	71
Anexo 4. Estudios excluidos a texto completo.....	73
Anexo 5. Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios incluidos.....	74

Índice de tablas y figuras

Tabla 1. Rendimiento de Saphyr según su aplicación	20
Tabla 2. Tipos de mutaciones cromosómicas.....	21
Tabla 3. Resolución exigida en la tinción de bandas del estudio del cariotipo	28
Tabla 4. Características de los estudios.....	43
Tabla 5. Características de la intervención.....	44
Figura 1. Análisis de los riesgos de sesgo con QUADAS-2	46
Tabla 6. Anomalías identificadas por OGM y los métodos de referencia...	49
Tabla 7. Resultados de rendimiento diagnóstico de OGM.....	50
Tabla 8. Resultados de concordancia entre OGM y los métodos de referencia	50

Listado de abreviaturas

ADN: ácido desoxirribonucleico.

AETSA: Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía.

CADTH: *Canadian Drugs and Health Technology Agency*.

CE: Comunidad Europea.

CEP: sondas para secuencias repetitivas centroméricas.

CGH: hibridación genómica comparada.

CMA: *microarrays* cromosómicos.

CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*.

DE: desviación estándar.

ECIS: *European Cancer Information System*.

FA: frecuencia alélica.

FDA: *Food and Drugs Administration*.

FISH: hibridación fluorescente in situ.

G: giga.

INESSS: *Institut national d'excellence en santé et en services sociaux*.

K: kilo.

LR-PCR: PCR de largo alcance.

LSI-FISH: *Locus Specific Identifier-FISH*.

M: mega.

MLPA: amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiples.

NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*.

NGS: secuenciación masiva o de nueva generación.

OGM: mapeo óptico genómico.

PCR: reacción en cadena de la polimerasa.

Pb: pares de bases.

RedETS: Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

RH: regiones de homocigosidad.

SNP: polimorfismo de un solo nucleótido.

T: tera.

TEL: sondas para secuencias repetitivas teloméricas.

VE: variantes estructurales.

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

VNC: variación en el número de copias.

WOS: *Web of Science*.

Datos generales

Nombre de la tecnología

Mapeo óptico genómico.

Compañía comercial elaboradora del producto

El nombre comercial del sistema es Saphyr® System y está comercializado por Bionano Genomics® (San Diego, California, EE.UU.).

Breve descripción de la tecnología

El mapeo óptico genómico (OGM) es una técnica de análisis genómico que analiza grandes fragmentos de ADN para detectar anomalías cromosómicas estructurales.

A partir de muestras biológicas, que puede ser sangre periférica, líquido amniótico, médula ósea o cultivos celulares, se extrae el ADN extralargo (grandes moléculas sin fraccionar de hasta 2,5 Mb) a las que se añade sondas para detectar patrones concretos y marcadas con fluorescencia de unas 15 marcas por cada 100 kpb (kilopares de bases) (1), con un total de aproximadamente 500.000 marcas. El ADN marcado se deposita en 2 chips por cada lectura, cada uno de estos chips está equipado con tres celdas de flujo que disponen de unos 4.000 nanocanales de unos 0,4 mm de longitud y 45 nm de diámetro que estiran y alinean las moléculas mediante electroforesis para ser leídas en el dispositivo Saphyr® (2), generándose una profundidad de lectura de hasta 400 veces en análisis de 24 horas (Tabla 1). De esta forma se reconstruyen mapas precisos de fragmentos genómicos de hasta un brazo cromosómico de longitud. Las lecturas obtenidas se comparan mediante un programa bioinformático (Bionano Access®) con las de un ADN patrón y de esta manera se detectan anomalías como inserciones, deleciones, duplicaciones, inversiones o traslocaciones. Estas anomalías estructurales son detectadas con una resolución máxima de 500 pb (cualquier anomalía menor a 500 pb no será detectada) (3). Este software dispone de varias opciones de análisis que se adaptan a diversas aplicaciones:

- *Rare Variant Analysis*: para detección de variantes estructurales (VE) de hasta 500 pb y con una frecuencia alélica de hasta un 5 %.
- *De novo Assembly*: para detectar VE en heterocigosis.
- *Guided Assembly*: con ayuda de patrones, tiene utilidad para detectar VE constitucionales.
- *Copy Number Variation*: para identificar variaciones en el número de copias (VNC) desde 500 kpb y con frecuencias alélicas hasta 10 %.
- También hay algoritmos más especializados para la detección de X frágil o de repeticiones de *D4Z4* (Tabla 1).

El sistema incluye kits (Bionano Prep®) para extraer y marcar las muestras de ADN para que sean compatibles con el dispositivo de análisis, no solo a partir de muestras de sangre y aspirado de médula, sino también de tejido. Requiere un mínimo de 1,5 millones de células o entre 10 y 30 mg de tejido, requiriendo unas cuatro horas para la preparación (lisis, marcado y lavado del ADN).

Esta técnica permite el análisis citogenético y la detección de variantes somáticas o germinales.

Tabla 1. Rendimiento de Saphyr según su aplicación		
	ADN germinal	ADN somático (Cáncer)
Datos recuperados	T	1,5 Tpb
Cobertura	100x	400x
Cobertura efectiva	80x	300x
Frecuencia alélica de una variante	50 %	> 5 %
Tamaño inserciones	> 500 pb	> 5 kpb
Tamaño deleciones	> 700 pb	> 7 kpb
Expansión de repeticiones estables	> 500 pb	> 5 kpb
Tamaño de duplicaciones	> 30 kpb	> 150 kpb
Tamaño de traslocaciones	> 70 kpb	> 70 kpb
Tamaño de inversiones	> 30 kpb	> 70 kpb
pb: pares de bases; G: giga; k: kilo; T: tera		
Fuente: https://bionano.com/saphyr-systems/		

Población diana

Pacientes con sospecha o diagnóstico de enfermedad genética o con cáncer hematológico.

Descripción de las patologías a las que se aplica la tecnología

El OGM está diseñado para analizar grandes fragmentos de ADN de hasta 500 pb, es decir, a escala génica. Por lo tanto, puede identificar alteraciones cromosómicas.

Las alteraciones o aberraciones cromosómicas constitucionales pueden haberse heredado de uno de los gametos, entonces serán homogéneas de manera que están presentes en todas las células del individuo. También pueden producirse durante la mitosis de las células del embrión y entonces solo estarán presentes en determinadas células, en mosaico. Las alteraciones cromosómicas somáticas o adquiridas se producen en una célula concreta. En ese caso suelen ser alteraciones relacionadas con tumores.

Por otro lado, las alteraciones pueden ser variaciones estructurales (VE), producidas por deleciones, inserciones o inversiones y traslocaciones, o pueden ser variación en el número de copia (VNC), producidas por duplicaciones o expansión de repeticiones. También pueden producirse aberraciones numéricas. Para más detalles consultar la Tabla 2.

Tabla 2. Tipos de mutaciones cromosómicas

Tipos de mutaciones cromosómicas			
Mutaciones estructurales (el cromosoma se ve afectado en forma y tamaño)	Variación del número de genes	Delección	Disminución en el número de genes
		Duplicación	Incremento en el número de genes
	Cambios en la organización de los genes	Inversión	Cambio de orientación de los genes
		Traslocación	Intercambio de genes entre cromosomas homólogos
Mutaciones numéricas (afectan al número de cromosomas totales)	Variación en el número de dotaciones cromosómicas o juegos de cromosomas	Haploidía	Disminución en el número de juegos cromosómicos
		Poliploidía	Aumento del número de juegos cromosómicos
	Variación en el número de cromosomas	Aneuploidía	Pérdida o ganancia de uno o varios cromosomas

Los principales tipos de mutaciones y algunas de las enfermedades asociadas a ellas son:

- Deleciones: pérdida de un fragmento del cromosoma, que puede ser terminal, cuando se da en el extremo del mismo, o intersticial, cuando es a lo largo de los brazos. Algunas patologías causadas por deleciones son el síndrome del maullido de gato (causado por la delección terminal del brazo corto del cromosoma 5), con una prevalencia entre 1/15.000 y 1/45.000 nacimientos, se caracteriza por llanto agudo y monótono, discapacidad intelectual, retraso psicomotor,

microcefalia y dismorfia facial y una mortalidad del 10 %, con una gravedad creciente según el tamaño de la deleción (4); síndrome de Prader-Willi (deleción intersticial del brazo largo del cromosoma 15 como causa más frecuente), se da en entre 1/15.000 y 1/30.000 nacidos, implica hipotonía, pobre desarrollo del lenguaje y trastornos sociocomunicativos, disfunción hipotálamo-hipofisaria, siendo importante el control de la tendencia a la obesidad y el tratamiento con hormona del crecimiento (5).

- Duplicaciones: un segmento del cromosoma aparece dos veces a lo largo de un fragmento. Un ejemplo de patología asociada con una duplicación es la neuropatía periférica desmielinizante Charcot-Marie-Tooth tipo 1A, que es causada por la duplicación del gen PMP22, y constituye una proporción importante de los pacientes con Charcot-Marie-Tooth y tiene una prevalencia de entre 1/3.800 y 1/12.500. Esta enfermedad es autosómica recesiva y su debut se suele producir en los primeros diez años de vida y causa dificultad para caminar y correr debido a la debilidad muscular y la pérdida de la sensibilidad (6).
- Inserciones: adición de un fragmento de ADN de un cromosoma en otro no homólogo. Puede ser directa si el fragmento mantiene su orientación con respecto al centrómero, o puede ser invertida, en caso de que sí haya cambio de orientación del fragmento respecto al centrómero. Suele ser un reordenamiento balanceado y suponer un problema durante la meiosis (7).
- Expansión de repeticiones: se produce la repetición de un trinucleótido decenas o incluso cientos de veces. Este tipo de mutación se encuentra en un buen número de enfermedades neurológicas y neurodegenerativas como el síndrome X frágil, en el que se silencia el gen FMR1 por la expansión y posterior metilación del trinucleótido CGG en la región 5' de 55 a 200 veces, lo que provoca discapacidad intelectual, de grado variable, y retrasos en el desarrollo motor con una prevalencia de 1/2400 a 1/6000 (8); la enfermedad de Huntington se produce por la expansión repetitiva del triplete CAG en el brazo corto del cromosoma 4 lo que provoca, a partir de los 30-50 años, la aparición de un movimiento involuntario tipo corea que se va extendiendo a todo los músculos, dándose entre 1/10.000 y 1/20.000 (9); la ataxia de Friedreich es un trastorno neurodegenerativo causado por la expansión del triplete GAA en el gen FXN, lo que provoca ataxia progresiva de la marcha, disartria, disfagia, disfunción oculomotora, pérdida de los reflejos tendinosos profundos, etc., dándose entre 1/20.000 y 1/50.000 (10).

- **Inversiones:** un cromosoma se rompe en dos partes y uno de los fragmentos se reinserta en sentido inverso. Cuando la inversión incluye al centrómero se denominan pericéntrica y si no lo incluyen se denomina paracéntrica. La inversión de los intrones 22 y 1 del gen F8 es la causa del 48 % de los casos graves de hemofilia A (11), siendo esta la hemofilia más prevalente que afecta a 1/6000 varones, que en casos graves se manifiesta con hemorragias espontáneas y sangrado anómalo tras traumatismo (12).
- **Traslocaciones:** es el intercambio de material genético entre dos cromosomas. Se denominan recíprocas cuando se produce un intercambio entre dos cromosomas y robertsoniana cuando dos cromosomas acrocéntricos no homólogos pierden los brazos cortos y los brazos largos se unen por el centrómero, reduciéndose el número de cromosomas a 45. Si no se produce ni ganancia ni pérdida de material genético las traslocaciones serán balanceadas y no producirán cambios fenotípicos. El problema en estos casos puede estar en los hijos que pueden heredar cromosomas desbalanceados. La translocación constitucional t(11;22) es de las más frecuentes no-robertsonianas, balanceada en los progenitores, pero que puede dar lugar al síndrome de Emanuel en los hijos, con severos problemas de discapacidad intelectual, defectos cardíacos y renales (13). La más frecuente es la traslocación robertsoniana de los cromosomas 14 y 21 (14), es una translocación balanceada pero que puede conllevar tener descendencia con síndrome de Down por translocación, lo que supone aproximadamente el 5 % de los casos con síndrome de Down (15).
- **Aneuploidía:** es la anomalía numérica de los cromosomas en las células del cuerpo, difiriendo el número total de 46, pudiendo, por ejemplo, haber 47, en lugar de 46, en el caso de las trisomías, o 45, en el caso de las monosomías. Las trisomías más habituales son las del cromosoma 21 o síndrome Down, que afecta a entre 1/400 y 1/3000 nacidos y que se caracteriza por discapacidad intelectual, hipotonía muscular y riesgo de complicaciones médicas (15); y del cromosoma 18 o síndrome de Edwards, que afecta a entre 1/6000 y 1/8000 y supone retraso en el crecimiento, dolicocefalia y anomalías en las extremidades y viscerales (16).
- **Isocromosoma:** es un cromosoma en el que se pierde un brazo y el brazo restante se duplica de forma especular, de manera que hay monosomía con respecto al brazo perdido y trisomía con respecto al duplicado. Suele encontrarse en el síndrome de Turner, que se produce al perderse parte del cromosoma X en mujeres, que presentan talla baja, insuficiencia ovárica y enfermedades cardiovascular, renal, hepática, autoinmune, auditiva y neurocognitiva (17).

Cáncer hematológico

Las neoplasias hematológicas constituyen un grupo heterogéneo de cánceres de células sanguíneas y sus precursores que incluyen las leucemias agudas, síndromes mielodisplásicos, neoplasias mieloproliferativas y mielomas múltiples. Este tipo de neoplasias están muy asociadas con alteraciones cromosómicas, a diferencia de otro tipo de neoplasias que están más relacionadas con mutaciones génicas (18). De acuerdo con la clasificación de la Organización Mundial de la Salud de las neoplasias hematológicas, las aberraciones cromosómicas juegan un papel principal (19).

Leucemias agudas

Esta neoplasia hematológica se caracteriza por la proliferación en sangre, médula y sistema linfático de células clonales hematopoyéticas indiferenciadas (20). La infiltración en la médula ósea causa anemia, granulocitopenia y trombocitopenia. En el caso de la leucemia linfoblástica aguda, la mayoría de los casos se dan en niños y adolescentes menores de 20 años. El tratamiento de inducción a la remisión es a base de quimioterapia con vincristina y asparraginas con algún glucocorticoide (21). La leucemia mieloide aguda es, en cambio, la leucemia aguda más frecuente en adultos, su tratamiento es quimioterápico, incluyendo antracitina y citarabina y trasplante alogénico de células madre en pacientes de riesgo medio o alto (22). La información citogenética en este tipo de leucemias es importante porque los pacientes con cariotipos complejos, monosomía 7/del(7q) o alteraciones de 3q presentan una supervivencia menor. Los diferentes tipos de leucemia linfocítica aguda se realiza en base al análisis citogenético. Hay tratamientos como el ácido trans-retinoico que es útil en pacientes con la traslocación $t(15;17)q(22;21)$ y altas dosis de citarabina en pacientes con $t(8;21)(q22;q22)$ o $inv(16)(p13q22)/t(16;16)(p13;q22)$ (23).

Leucemia mieloide crónica

Es un trastorno clonal de las células madre hematopoyéticas. La enfermedad es consecuencia de una traslocación equilibrada recíproca entre los brazos largos de los cromosomas 9 y 22 a la que se le da el nombre de cromosoma Filadelfia (24), siendo la primera neoplasia en la que se encontró una asociación directa con una alteración cromosómica. El tratamiento habitual es un inhibidor de la tirosina quinasa: imatinib, desatinib, nilotinib, bosutinib o ponatinib (25).

Leucemia linfocítica crónica

Se produce por la proliferación monoclonal de linfocitos B maduros. Es una enfermedad que se da típicamente en la edad avanzada y entre cuyos factores de riesgo no se encuentran la exposición a sustancias, pero sí la

herencia. El curso clínico de la enfermedad desde linfocitosis sin otros síntomas hasta un crecimiento generalizado de los ganglios linfáticos y pancitopenia. Como consecuencia de la pancitopenia se producen hemorragias e infecciones, que suelen ser causa de la muerte. Su tratamiento suele ser conservativo, debido a su carácter crónico y evolución lenta, pudiendo ser la mera observación, tratamiento de hemorragias e infecciones, hasta variadas opciones según el perfil de la enfermedad. En cuanto al papel de la citogenética en el diagnóstico, las alteraciones citogenéticas repetitivas constituyen un factor pronóstico importante (26). Las anomalías mejor identificadas comprenden la del (13)(q14.3), la trisomía 12, del(11)(q22.3) y la del (17)(p13.1) (27).

Neoplasias mieloproliferativas

Se originan a partir de una célula progenitora hematopoyética multipotente. En todas se produce la sobreproducción de elementos formes de la sangre sin displasia, mielofibrosis y hematopoyesis preferentemente extramedular. Entre ellas está la trombocitemia esencial, la policitemia vera, la mielofibrosis primaria, también la leucemia mielógena crónica, consecuencia de una translocación equilibrada entre los cromosomas 9 y 22 [t(9;22)(q34;11)], la leucemia crónica neutrófila que se asocia con una translocación t(15;19) y la leucemia crónica eosinófila que ocurre por delección o translocaciones equilibradas que afectan al gen PDGFR α (28). El tratamiento de estas enfermedades es variado, en muchos casos encaminado a prevenir la aparición de complicaciones trombóticas y hemorrágicas, controlar los síntomas y minimizar el riesgo de conversión en leucemia aguda (29).

Linfomas

Son un tipo de cáncer que afecta al sistema linfático, al bazo, al timo y a la médula ósea y se produce por la proliferación desmedida de linfocitos. También puede darse en otros tejidos en los que haya células linfoides, como tubo digestivo, pulmón, médula, etc. Entre los principales tipos de linfoma está el Hodgkin y no Hodgkin. El linfoma de Hodgkin es el más habitual en adultos jóvenes y el no Hodgkin en el resto de la población de más edad. El tratamiento de primera línea habitual se basa en quimioterapia, con la combinación ABVD (Adriamicina, Bleomicina, Vinblastina y Dacarbacina) para el linfoma de Hodgkin o el CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina (Oncovin) y prednisona para el no Hodgkin (30). Varias de estas enfermedades se relacionan con infecciones previas por diversos virus, como VIH, Epstein-Barr o hepatitis C (31). Entre las alteraciones cromosómicas que pueden tener relevancia en esta enfermedad está los reordenamientos IgH-CCND1, Bcl-2-IgH y c-myc útiles en el diagnóstico y monitorización de pacientes con linfoma del manto, folicular y Burkitt, respectivamente; las traslocaciones que dan lugar a linfomas ALK+, como la t(2,5), con mejor pronóstico(31,32).

Mieloma múltiple

Esta enfermedad se da como consecuencia de la proliferación descontrolada de células plasmáticas en la médula que producirán una proteína monoclonal en exceso, lo que desplazará la producción de otras células sanguíneas y óseas y la proteína monoclonal se acumulará produciendo daño renal y otros problemas. Para el tratamiento hay que considerar la posibilidad de trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. En pacientes menores de 65 sin comorbilidades se lleva a cabo un tratamiento de inducción con quimioterapia basada en bortezomib. El tratamiento para los no candidatos a trasplante es variable, pero es también habitual basarlo en bortezomib (33). En esta patología está recomendado identificar la presencia de las traslocaciones t(4;14), t(14;16) y la delección (17p), porque implicaría alto riesgo. También las ganancias de 1q, particularmente la amplificación de 1q (más de 3 copias), y las deleciones de 1p se han asociado con menor supervivencia (33).

Área de especialización/abordaje

Genética, Ginecología y Obstetricia, Hematología, Oncología.

Documentos publicados por otras agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Se ha identificado un documento (34) elaborado en el 2023 por el INESSS (*Institut national d'excellence en santé et en services sociaux*) de Canadá en el que se analiza la utilización de OGM en la identificación de anomalías genéticas relacionadas con cáncer hematológico (<https://www.inesss.qc.ca/publications/repertoire-des-publications/publication/cartographie-optique-du-genome-diagnostic-et-stratification-pronostique-des-hemopathies-malignes.html>).

Desarrollo y uso de la tecnología

Grado de desarrollo de la tecnología

Tecnología disponible para su venta.

Tipo y uso de la tecnología

Tecnología de uso diagnóstico.

Lugar y ámbito de aplicación de la tecnología

Uso en ámbito hospitalario.

Relación con tecnologías previas

Prueba diagnóstica que puede sustituir las pruebas previas.

Tecnología alternativa en uso actual

Estudio del cariotipo

En este tipo de estudio se determina el número de cromosomas y su estructura general en la célula metafásica, con lo que se pueden identificar anomalías visibles al microscopio como aneuploidías, isocromosomas, traslocaciones u otras alteraciones estructurales que afecten a la forma de los cromosomas. Para esto la técnica recomendada es la tinción de bandas (35), siendo la más empleada la tinción de bandas G, que utiliza giemsa como tinción y se obtienen bandas transversales claras y oscuras.

Aunque en un principio esta técnica se aplicaba con los cromosomas en metafase (el momento de máxima compactación de los cromosomas), paulatinamente empezó a aplicarse en cromosomas más prometafásicos y, por tanto, menos compactos, pasándose de 400 bandas para los 46 cromosomas a 550 o hasta 850 bandas de resolución (36).

Otras tinciones empleadas son el bandeo Q, con la que se obtienen bandas fluorescentes al teñir con quinacrina; el bandeo R (reverso), con la que se obtiene un patrón invertido con respecto al bandeo G y Q al tratar con calor; bandeo A, que resalta los centrómeros usando giemsa; o bandeo T que tiñe los telómeros.

Para realizar el estudio se parte de células vivas que pueden provenir del líquido amniótico, en caso de estudio prenatal, o pueden ser linfocitos de sangre periférica en estudios post-natales o procedentes de aspirado de médula, en estudios de enfermedades hematológicas. Estas células son cultivadas *in vitro* y se selecciona el momento del ciclo celular que interese para identificar los cromosomas, que son aislados, teñidos y fotografiados. Las imágenes se componen para formar el cariograma y analizar el número y forma de los cromosomas (37).

Según la anomalía que quiera identificarse la resolución (número de bandas) mínima exigida varía como se expresa en la Tabla 2.

Las técnicas relacionadas con el cariotipo convencional son de bajo coste pero su resolución es limitada y la información que ofrecen están muy condicionadas por el número de células disponibles y su calidad.

Tabla 3. Resolución exigida en la tinción de bandas del estudio del cariotipo

Resolución mínima (nº de bandas)	Motivo de estudio de cariotipo
< 300	Confirmación de aneuploidía
300	Descartar grandes reordenamientos
400	Identificación o exclusión de pequeños reordenamientos cromosómicos esperados Análisis rutinario de cultivo celular de líquido amniótico y vellosidades coriónicas
500	Resultados anómalos en ecografías relacionadas con tejido sólido, líquido amniótico o vellosidades coriónicas
550	Anomalías halladas en sangre periférica
700	Síndromes debidos a microdeleciones

Fuente: *European Guidelines for Constitutional Cytogenomic Analysis* (35)

Hibridación *in situ* fluorescente

La hibridación *in situ* fluorescente (FISH) es una técnica de citogenética molecular en la que la secuencia del genoma que se quiere estudiar se hibrida con una sonda de ADN complementario que va unida a un marcador. Este marcador puede ser fluorescente, en ese caso el método es directo, o puede detectarse mediante un anticuerpo unido a fluoresceína, los que sería un método indirecto. Para llevar a cabo esta técnica se necesita

hacer accesible la secuencia de ADN mediante digestión proteolítica con enzimas (38).

La aplicación de FISH puede ser en metafase y en interfase, dependiendo de lo que se pretenda estudiar. La utilización de FISH en interfase se aplica en casos en los que se requiere un resultado rápido como sería el caso de detectar una trisomía 21 o la constitución de un cromosoma sexual en un neonato. En general puede ser utilizado para análisis encaminados a detectar aneuploidías en diagnóstico prenatal y abortos repetidos (35).

El FISH metafásico es el método de elección para reordenamientos submicroscópicos y desequilibrios cromosómicos (35).

Las sondas empleadas pueden ser de diferente naturaleza, lo que hace que la técnica se clasifique en:

- *Locus Specific Identifier-FISH* (LSI-FISH) que utiliza sondas específicas de locus con utilidad en el mapeo cromosómico, en la detección de microdeleciones y el análisis de células tumorales (38).
- Sondas para secuencias repetitivas, centroméricas (CEP) para secuencias en tándem A-T; o teloméricas (TEL), que detectan regiones ricas en TTAGGG habituales en traslocaciones involucradas en retraso mental de origen desconocido (38).
- Pintado cromosómico: con un conjunto de sondas se abarca todo un cromosoma o una porción importante del mismo, con lo que se obtiene una imagen global de un cromosoma.

En general, las técnicas FISH han aportado importantes ventajas al análisis citogenético, al ser métodos mucho más sensibles que el cariotipo convencional, no estar limitados por el estado metafásico de la célula y poder adaptarse, según la sonda empleada, para obtener la información de interés, en cambio, están más limitadas por el alcance de la sonda a pequeños fragmentos de ADN y para abarcar regiones amplias es necesario realizar diversos análisis.

Microarrays

El punto de partida de estas técnicas sería la hibridación genómica comparada (CGH), que a su vez se puede considerar la evolución del cariotipo y FISH. Consiste en comparar dos muestras de ADN diferentes, en las que una es la muestra analizada y la otra es una muestra de referencia, que deben ser complementarias. Cada una de las muestras es marcada con un fluoróforo distinto. Tras desnaturalizarlas y hacer que hibriden entre sí se obtendrá una nueva doble cadena en la que predominará el fluoróforo del ADN analizado si hay duplicaciones, o predominará el fluoróforo del ADN referente si hay deleciones (38).

Al sumarle a este tipo de métodos la genómica y la bioinformática se llegó al conjunto de métodos conocidos como *microarrays* (*arrays*-CGH y *microarrays* cromosómicos, CMA), que extiende el alcance de la CGH hasta el genoma completo de un individuo, pudiendo asociar las ganancias y pérdidas de material genético con respecto al ADN de referencia con un fenotipo característico. El método, de manera resumida, consiste en el marcaje con fluoróforos diferenciados del ADN problema y el ADN de referencia y la posterior hibridación competitiva de estos dos ADN con sondas de un ADN molde fijadas en un cristal. De la misma forma que el CGH, el color resultante estará en relación con el exceso o defecto de material genético en el ADN analizado.

Existen diferentes tipos de *microarrays* según la sonda empleada. Por ejemplo, los *arrays* BAC emplean como sonda plásmidos bacterianos que contienen la secuencia de interés. El problema que presentan es que la sonda es de más de 100 kb, por lo que su resolución máxima es baja. Se emplea actualmente sobre todo en la detección rápida de aneuploidías y grandes regiones delecionadas o duplicadas en el proceso de selección de embriones para la fecundación *in vitro*. Los *arrays* de oligonucleótidos, en cambio, utilizan sondas de pocas pares de bases (unos 60), sintetizadas directamente sobre el cristal, con lo que la resolución aumenta considerablemente. El número de sondas es mucho mayor (44.000 frente a unas 3.000 en BAC). Los oligonucleótidos corresponden a alteraciones conocidas y permiten identificarlas y diagnosticar con facilidad. Con estos *arrays* existe la posibilidad de identificar polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) (38). La limitación de los *microarrays* es a la hora de detectar traslocaciones balanceadas o expansiones de repeticiones.

Otras técnicas

Existen numerosas técnicas de biología molecular pensadas para secuenciación y que poseen una resolución mayor y que permiten descender al nivel de SNP pero que pueden tener aplicación en citogenética. Entre estas técnicas destacan los diferentes métodos analíticos basados en la PCR (reacción en cadena de la polimerasa). El punto de partida en estas técnicas es la PCR, es decir, la amplificación de una secuencia seleccionada de nucleótidos gracias a dos cebadores y el uso de la enzima ADN polimerasa, que acopladas a diferentes medios de detección le confiere una gran versatilidad. Un caso específico sería MLPA (amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiples), que permite la detección de variantes estructurales como deleciones o inserciones al poder amplificar simultáneamente varias secuencias y usando sondas con la secuencia de interés.

También hay que mencionar la secuenciación masiva o de nueva generación (NGS) que son un conjunto de técnicas que permiten la secuenciación de grandes fragmentos de ADN, genomas completos o transcriptomas, y que en combinación con el análisis bioinformático, ha cambiado el paradigma de la genética actual y guarda una clara relación con métodos como la OGM, que supone un acercamiento de este paradigma (genómica) a la citogenética.

Aportación de la nueva tecnología en relación a la tecnología en uso actual

El OGM es una técnica citogenética diseñada para aportar la sensibilidad y resolución propias de las técnicas de hibridación y *microarrays*, pero pudiendo abarcar grandes fragmentos de ADN, con la capacidad de detectar translocaciones balanceadas y con la potencia de análisis que aporta un algoritmo bioinformático respaldado por una base de datos genómica.

Licencia, reintegro de gastos u otras autorizaciones

Saphyr® aún no dispone de la aprobación de la FDA ni el mercado CE.

Importancia sanitaria de la condición clínica o la población a la que aplica

Incidencia y carga de la enfermedad

Las anomalías cromosómicas son el 15 % de las anomalías congénitas identificadas en Europa, lo que supone 41,6 casos por cada 10.000 nacimientos en el año 2021 (37,6 casos en España). También constituyen el 25 % de las muertes perinatales por anomalías congénitas (39). Las anomalías cromosómicas más frecuentes son las trisomías 21, 18 y 13 (40).

En cuanto a las neoplasias hematológicas, constituyen el cuarto tipo de cáncer más frecuente en el mundo. Dentro de este grupo de enfermedades, la leucemia tiene una incidencia estimada en Europa de 15,3 casos por cada 100.000 habitantes en 2022, ratio que en España se reduce a 11,9. Para el caso del linfoma no Hodgkin este ratio es de 19,3 por cada 100.000 habitantes en Europa y 18,1 en España, y en el linfoma de Hodgkin es de 2,8 y 2,5, respectivamente, según los datos extraídos de ECIS (*European Cancer Information System*) (41). Las mortalidades en 2022 debidas a estas patologías, según esta misma fuente (41) son 9,2 muertes por causa de la leucemia por cada 100.000 habitantes en Europa y 7 en España; y 7,3 muertes por cada 100.000 habitantes por causa de linfoma no Hodgkin en Europa y 6,1 en España.

Requerimientos para usar la tecnología

Requerimiento de infraestructura y formación

El sistema Saphyr[®], además de requerir un personal técnico con la adecuada formación y experiencia, necesita para su utilización el propio instrumento Saphyr[®]; los kits específicos Bionano Prep[®] para extraer las muestras de ADN, prepararlas y etiquetarlas; Bionano Saphyr Chips[®], que son los dispositivos con las celdas de flujo de un solo uso en los que se deposita la muestra para realizar la medición; Bionano Access[®], software de control y análisis específico que incorpora los diferentes algoritmos (pipelines) para la identificación de los diferentes tipos de anomalías y variantes; y por último un sistema de servidores que proporcione la capacidad y potencia necesarias para realizar el análisis, y que puede ser online (Bionano Compute On Demand[®]) o servidores físicos (Bionano Compute Servers[®]).

Coste y precio unitario

El coste del equipo Saphyr[®] se sitúa alrededor de los 122.000 € según aparece en la bibliografía (34).

Riesgos y seguridad

Los riesgos relacionados con OGM son los mismos que para otro tipo de pruebas citogenéticas y son los asociados a la obtención de las muestras para el posterior análisis. Las muestras de sangre periférica implican un riesgo muy reducido. Las muestras para el diagnóstico prenatal suelen requerir un método más invasivo, como la amniocentesis, que implica un nivel más elevado de riesgo. Los eventos adversos relacionados con la amniocentesis son la pérdida de líquido amniótico, el aborto espontáneo (alrededor del 1 % de los casos) (42), lesión causada por la aguja o transmisión de una infección. En general se estima que los eventos adversos se producen en 1 de cada 900 tomas de muestra (42). En el caso de pruebas citogenéticas relacionadas con cáncer hematológico es frecuente el análisis de muestras de médula, que suelen ser seguras, pero existen ciertos riesgos, como sangrado, infección, normalmente cutánea o molestias.

Eficacia/efectividad

La metodología seguida se muestra en el Anexo 1.

Resultados de la búsqueda

Se realizó una primera búsqueda en las principales agencias de evaluación de tecnología sanitaria (RedETS, NICE, CADTH, CRD, Cochrane Library) y se localizó un informe elaborado por INESSS (Nieminen *et al.* (34)) que evalúa el uso de OGM en cánceres hematológicos. Posteriormente se realizó una búsqueda estructurada en las bases de datos referenciales Medline, Embase y *Web of Science* (Anexo 2), en la que se recuperaron 217 referencias bibliográficas.

El trabajo de Nieminen *et al.* (34) recoge la evidencia publicada sobre una de las aplicaciones de la OGM consideradas en este trabajo (cáncer hematológico), por lo que se decidió realizar una actualización del mismo en estas indicaciones. Después de eliminar las 90 referencias duplicadas, se procedió a la selección de las citas por título y resumen, según los criterios de inclusión y exclusión expuestos anteriormente. Se recuperaron 20 artículos a texto completo, 12 de los cuales se descartaron en el posterior proceso de discriminación (Anexo 3), quedando para su análisis 8 artículos originales (34,43-49).

Descripción y calidad de los artículos

El informe de Nieminen *et al.* (34) se basa en una revisión sistemática que incluye estudios primarios de pruebas diagnósticas que evalúan la utilización de OGM en el diagnóstico citogenético de tumores hematológicos.

Los demás documentos incluidos son estudios primarios que analizan el uso de OGM en el diagnóstico citogenético de diversas anomalías cromosómicas relacionadas con patologías no hematológicas. Hay seis series de casos(43-46,48,49) que establecen una comparación entre OGM y otras técnicas citogenéticas (cariotipo, FISH y CMA, principalmente) para pacientes con diferentes anomalías cromosómicas y problemas de infertilidad y reproductivos, anomalías cromosómicas y retraso del desarrollo o anomalías cromosómicas en el diagnóstico prenatal pero sin establecer grupo control ni obtener resultados de validez diagnóstica, sino resultados de concordancia entre OGM y las diferentes pruebas de rutina consideradas. Por último, se incluye un estudio de casos y controles (47) que establece la validez diagnóstica de OGM en el diagnóstico prenatal de anomalías cromosómicas (Tabla 4).

Población e intervención

Pacientes con cáncer hematológico

El informe de síntesis elaborado por INESSS (34) incluye nueve estudios primarios con un total de 436 muestras correspondientes a diversas patologías (leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda, síndrome mielodisplásico, neoplasia mieloproliferativa y mieloma múltiple), en su mayoría en población adulta, salvo un estudio que incluye población pediátrica. En la mayoría de los casos se han analizado los resultados obtenidos con OGM en base a las VE entre 500 b y 5 Mb y con significado clínico. Las pruebas de referencia fueron en todos los estudios cariotipo y FISH, además de CMA, MLPA o PCR en determinados casos (Tabla 4).

Otras alteraciones cromosómicas

En el estudio de casos y controles realizado por Sahajpal *et al.* (47) se incluyen 84 muestras de manera retrospectiva. Las muestras consistieron en cultivos de líquido amniótico con anomalías detectadas por pruebas citogenéticas (cariotipo, FISH y/o CMA) y 10 muestras de sangre periférica de individuos fenotípicamente normales como controles negativos. Se identificaron 26 aneuploidías (9 síndrome Patau, 18 síndrome Edwards y 4 síndrome Down), 29 deleciones (entre 95 kb y 16,5 Mb), 3 cromosomas Y y un X isodicéntricos, dos triploidías XXX, una triploidía XXY y cuatro casos de pérdida de heterocigosidad. Después de preparar las muestras y marcar el material genético según las especificaciones de Saphyr® los datos fueron analizados con ayuda de los algoritmos propios de Bionano® *de novo assembly pipeline* y para la detección de variantes estructurales y la pipeline específico para detectar variaciones en el número de copias y aneuploidías. Se excluyó las zonas centroméricas y se filtraron las variantes obtenidas, considerando significativas aquellas presentes en menos de un 1 % de la base de datos poblacional de referencia, que fueran mayores de 3 kpb, frecuencia alélica mayor del 10 % y VNC a partir de 50 kpb. (Más detalles sobre el estudio y la intervención y su rendimiento en las Tabla 4 y Tabla 5).

Estudios de series de casos

En el trabajo de Barseghyan *et al.* (43) se incluyen 55 muestras de sangre periférica y cultivo celular de individuos con indicación de análisis cromosómico por CMA a los que se les realizó además un análisis mediante OGM. Se emplearon dos pipelines para el análisis de las variantes halladas: *de novo assembly*, empleada para identificar VE y *CNV pipeline* para VNC. Filtraron las variantes en base a su frecuencia (eliminando aquellas por encima del 1 % de la población de referencia) y tamaño (ganancias/pérdidas inferiores a 500 kpb e inserciones/deleciones inferiores a 500 pb). Tampoco se consideraron las variantes próximas a centrómeros o telómeros.

Se establece la concordancia entre los resultados obtenidos con OGM y los obtenidos con CMA (Tabla 4 y Tabla 5).

En Dai *et al.* (44) se analizaron muestras de diez pacientes con problemas de fertilidad asociados a una traslocación cromosómica recíproca única. Estas muestras fueron analizadas por OGM con ayuda del pipeline *de novo assembly* y los resultados fueron contrastados con los obtenidos por FISH y cariotipo (Tabla 4 y Tabla 5).

En el estudio de Dremsek *et al.* (45) se incluyeron 37 muestras de sangre o cultivo celular de pacientes con sospecha o diagnóstico de enfermedad genética a los que se les realizó las pruebas genéticas de rutina (cariotipo, FISH, CMA y/o MLPA) y se añadieron 17 controles sanos. De ellos, se identificaron 14 variantes y anomalías con potencial relevancia clínica en 12 pacientes. Estas muestras fueron también analizadas con OGM con ayuda de dos pipelines “SV”, empleada para identificar VE y “CNV” para VNC (Tabla 4 y Tabla 5).

El trabajo de Mantere *et al.* (46) incluye 85 pacientes diagnosticados de retraso en el desarrollo, trastornos reproductivos, antecedentes de aberraciones cromosómicas o resultados anormales en el cribado prenatal a los que se les había identificado alguna alteración cromosómica mediante pruebas de referencia (cariotipo, FISH y/o CMA). En total se identificaron 99 alteraciones cromosómicas, de las que 9 fueron eliminadas del análisis por considerarlas fuera del alcance del estudio al situarse en regiones pericentroméricas. Entre las anomalías incluidas hubo trisomías 21 y 14, cromosomas isodocéntricos (Y, X y 15), cromosoma X en anillo o microdeleciones y microduplicaciones causantes de síndrome de DiGeorge, de Williams-Beuren o Charcot-Marie-Tooth. Se utilizó OGM con dos pipelines, tanto para la detección de VE (por encima de 20 kb) como para detectar variaciones en el número de copias (Tabla 4 y Tabla 5).

En la serie de casos publicada por Zhang *et al.* (48) se incluyeron muestras de amniocentesis de 34 gestantes en las que se habían detectado 46 anomalías cromosómicas mediante las pruebas de referencia (cariotipo, FISH y CMA), entre ellas: 5 aneuploidías (2 trisomías 18, una trisomía 21 y dos casos de 47, XXY), 27 microdeleciones y microduplicaciones de menos de 10 Mb; 10 variaciones en el número de copias de más de 10 Mb y dos traslocaciones (una balanceada y otra no). Estas muestras se sometieron a análisis con OGM usando tres pipelines para VE (> 500 pb), VNC (> 100 kpb) y regiones de homocigosidad (> 25 Mpb) (Tabla 4 y Tabla 5).

En el trabajo de Zhang *et al.* (49) se incluyen muestras de sangre de 11 parejas con historial de abortos de repetición o infertilidad y reordenamientos cromosómicos crípticos (con cariotipo normal). Las muestras fueron analizadas con OGM y los resultados contrastados con FISH, PCR de largo alcance, secuenciación de nueva generación o secuenciación Sanger (Tabla 4 y Tabla 5).

Medidas de resultado

Pacientes con cáncer hematológico

En dos de los estudios primarios incluidos en el informe de Nieminen *et al.* (34) se presentan resultados de validez diagnóstica. En Sahajpal *et al.*, en comparación con cariotipo y FISH, se determinó para la OGM sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo. En Levy *et al.*, frente a cariotipo, se determinó sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivo y negativo (Tabla 7).

El resto de los estudios incluidos en Nieminen *et al.* (34) evalúan la OGM estableciendo la concordancia con las técnicas de citogenética habituales, es decir, calculan qué porcentaje de anomalías detectadas por las técnicas de referencia son también identificadas por la OGM (Tabla 6 y Tabla 8).

Otras alteraciones cromosómicas

El rendimiento diagnóstico de la OGM sólo se pudo obtener de uno de los estudios considerados (47), que presentó un diseño de casos y controles. A partir de los resultados obtenidos por la prueba índice, OGM, y las de referencia (cariotipo, FISH y CGH) hemos obtenido el número de verdaderos positivos y negativos, así como el de falsos positivos y negativos, lo que nos ha permitido calcular los parámetros de la validez diagnóstica (Tabla 7).

El resto de estudios incluidos fueron series de casos (43-46,48,49) sin diseño apropiado para determinar la validez diagnóstica, en los que se determinó la concordancia entre los resultados obtenidos por OGM y las técnicas citogenéticas de referencia (Tabla 6 y Tabla 8).

Tabla 4. Características de los estudios

Estudios	País año	Diseño	N Mujeres Edad (años)	Criterios de inclusión	Tipo de muestra	Intervención	Resultados
Barseghyan et al. (43)	EEUU 2023	Serie de casos	55	Pacientes con indicación de análisis con CMA	Sangre periférica o Cultivo celular	OGM (Saphyr®)	Correlación OGM / CMA y/o FISH
Dai et al. (44)	China 2021	Serie de casos	10 2 27,3	Pacientes con infertilidad -Portadores de traslocación recíproca única	Sangre periférica	OGM (Saphyr®)	Correlación OGM / cariotipo y/o FISH
Dremsek et al. (45)	Austria 2021	Serie de casos	12	Pacientes con sospecha o diagnóstico de anomalía genética	Sangre periférica o Cultivo celular	OGM (Saphyr®)	Correlación OGM / métodos de rutina
Mantere et al. (46)	Países Bajos/ Francia 2021	Serie de casos	85 33	Pacientes con anomalías cromosómicas asociadas a retrasos del desarrollo, problemas reproductivos	Sangre periférica o Cultivo celular	OGM (Saphyr®)	Correlación OGM / cariotipo y/o FISH
Nieminen et al. (34)	Canadá 2023	Revisión sistemática	9 estudios 436 muestras	Pacientes con algún tipo de cáncer hematológico	Sangre o Cultivo celular	OGM (Saphyr®)	Correlación OGM con métodos estándar y validez diagnóstica
Sahajpal et al. (47)	EEUU 2023	Casos y controles	94 (84 casos y 10 controles)	Muestras de líquido amniótico con aberraciones cromosómicas	Líquido amniótico y sangre	OGM (Saphyr®)	Correlación con métodos estándar (cariotipo, FISH y CMA) y validez diagnóstica
Zhang et al. (48)	China 2023	Serie de casos	34	Muestras de líquido amniótico con aberraciones cromosómicas u otras indicaciones clínicas tras diagnóstico prenatal	Líquido amniótico	OGM (Saphyr®)	Correlación OGM / cariotipo y/o CMA
Zhang et al. (49)	China 2022	Serie de casos	11	Pacientes sometidos a terapias reproductivas con cariotipo normal e historial de abortos con reordenamientos cromosómicos desequilibrados	Sangre periférica	OGM (Saphyr®)	Correlación OGM/ FISH, Sanger y CMA

CMA: *microarray* cromosómico; FISH: hibridación fluorescente *in situ*; OGM: mapeo óptico genómico

Tabla 5. Características de la intervención

Estudios	Datos (Gbp / muestra)	N50 (> 150 kpb)	Densidad de marcaje (sondas/100 kpb)	Tasa de mapeo (%)	Cobertura efectiva	Filtrado de variantes
Barseghyan et al. (43)		230 kpb	~ 15	70	100X	Centrómeros/telómeros VE > 1 % población VNC > 500 kpb VE > 500 pb
Dai et al. (44)	317	272 kpb (172 – 388 kpb)	12,7 (10,6 – 16,1)	73 (64 – 80)	59X (41 – 38X)	-
Dremsek et al. (45)	916	195 kpb	14,9	-	110X	VE > 500 pb Inversiones y duplicaciones > 30 kpb VNC > 500 kpb
Mantere et al. (46)	655	267 kpb	15,1	76,8	152X	Regiones pericentroméricas VE > 20 kb
Nieminen et al. (34)*	-	303 kpb (± 35 kpb)	15,8 (± 1,0)	87,5 (± 7,5)	391X (± 89X)	-
Sahajpal et al. (47)	797	305 kpb (± 31 kpb)	15,2 (± 0,7)	88,3 (± 5,5)	226X (± 27X)	Centrómeros VE > 1 % población VNC > 50 kpb VE > 3 kpb FA > 10 %
Zhang et al. (48)	-	-	-	86,41	133,56X	VNC > 100 kpb Inserciones y deleciones > 500 pb Inversión, duplicación, traslocación > 30 kb RH > 25 Mpb
Zhang et al. (49)	600 (± 103)	266 kpb (± 27 kpb)	14-17	88,4 (± 2,7)	165X*(± 14X)	VNC > 500 kpb Solo VE no incluidas en poblaciones de control

FA: frecuencia alélica; N50: el 50 % del material genético analizado son moléculas iguales o superiores a ese tamaño tras descartar las menores de 150 kpb; pb: pares de bases; RH: regiones de homocigosis; VE: variante estructural; VNC: variación en el número de copias

* Valores correspondientes al estudio que ofrece resultados de validez diagnóstica

Riesgo de sesgos

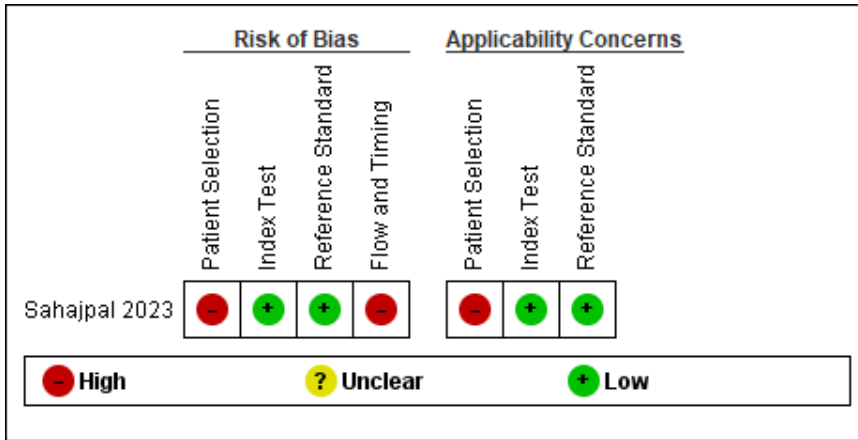
El informe elaborado por Nieminen *et al.* (34) incluye una revisión sistemática de la literatura cuyos riesgos de sesgos y calidad global se han evaluado mediante la herramienta AMSTAR-2 (50). Presenta un nivel de confianza bajo debido a que se ha identificado una debilidad importante al no incluir una lista con los estudios excluidos a texto completo y su motivo de exclusión (Anexo 5).

En el estudio Sahajpal *et al.* (47) se ha empleado la herramienta QUADAS-2 (51) para evaluar los riesgos de sesgo. Se trata de un estudio de pruebas diagnósticas con un importante riesgo de sesgo en la selección de pacientes, debido a su diseño de casos y controles que puede favorecer los resultados positivos de la prueba. Se especifica cegamiento en la interpretación de la prueba índice y de referencia, pero la prueba de referencia no fue exactamente la misma para todos los pacientes (variando entre cariotipo, FISH y *microarray*), lo que implica otro importante riesgo de sesgo. Por último, también se detectaron dudas en la aplicabilidad al ser un grupo de pacientes reducido, especialmente el grupo control, lo que disminuye su representatividad (Figura 1 y Anexo 5).

Para el resto de los estudios incluidos, cuyo diseño fue de series de casos, se empleó la herramienta de lectura crítica de Osteba (52). El diseño de estos estudios no es el apropiado para valorar la eficacia de la técnica en términos de validez diagnóstica, pues carecen de grupo de control que permita determinar la ratio de falsos negativos. Además, varios de estos estudios tuvieron una calidad global baja (43-45) por presentar otros problemas, como por ejemplo el diseño retrospectivo en varios de los estudios (43,44,49) que añade un riesgo de sesgo en la selección de casos, o también por un número elevado de pérdidas no claramente justificadas (45). Además, la población incluida no siempre está bien caracterizada, y no se describen más allá de enumerar las patologías o anomalías genéticas que presenten (43,45,49). El escaso número de casos incluidos en alguno de los estudios (44,45,49) o la utilización de técnicas citogenéticas no habituales en nuestro contexto (49) limita la representatividad y aplicabilidad (Anexo 5).

A pesar de problemas puntuales en la descripción de la población (46,48), no se encontraron riesgos de sesgo importantes en el resto de estudios (46,48) (Anexo 5).

Figura 1. Análisis de los riesgos de sesgo con QUADAS-2



Principales resultados

Eficacia en términos de validez diagnóstica

Cáncer hematológico

Dos de los trabajos incluidos en el documento de revisión de Nieminen *et al.* (34) presentan resultados de validez diagnóstica. En Sahajpal *et al.*, con un total de 164 variantes en 69 muestras, entre ellas 10 muestras de pacientes sanos, 12 síndromes mielodisplásicos, 6 mielomas múltiples, 2 leucemias mieloides crónicas, 3 linfomas, 18 leucemias mieloides agudas y 15 leucemias linfoides crónicas, y en comparación con cariotipo y FISH, se determinó para la OGM una sensibilidad de 98,7 %, especificidad de 100 %, valor predictivo positivo de 100 % y negativo de 98 %. En Levy *et al.*, con 100 muestras de pacientes con leucemia mieloide aguda, se obtuvo, frente a cariotipo, una sensibilidad de 90,1 %, especificidad de 100 %, valor predictivo positivo de 100 % y negativo de 99,6 %. Estos valores fueron calculados para VE con frecuencia alélica a partir de 5 %, si se incluyen las VE con frecuencia alélica inferior la sensibilidad baja a un 90,1 % (Tabla 7).

Otras alteraciones cromosómicas

El rendimiento diagnóstico de la OGM sólo se pudo obtener de uno de los estudios considerados (47), que incluyó casos (84 anomalías) y controles (10 pacientes normales). La validez diagnóstica de la OGM frente a cariotipo,

FISH y *microarray* fue: sensibilidad de 100 % (95,6 – 100), especificidad de 100 % (72,2 – 100), valor predictivo positivo de 100 % (95,6 – 100) y valor predictivo negativo de 100 % (72,2 – 100) (Tabla 7).

Otros resultados encontrados

Cáncer hematológico

En Nieminen *et al.* (34) se determina que para lo que consideran casos simples (con frecuencias alélicas por encima del umbral considerado en el llamado de variantes), la concordancia alcanzada entre OGM y los métodos citogenéticos convencionales es del 100 % (Tabla 8). Entre los casos complejos que la OGM no detectó recogidos en este trabajo, la mayoría correspondían a variantes de frecuencia alélica baja (15 % o inferior), pero también hubo un caso de una trisomía 21 presente con un 32 % de frecuencia alélica. Se señala la limitación de la OGM para detectar poliploidías y variantes en zonas altamente repetitivas, como centrómeros o brazos cortos de cromosomas acrocéntricos.

Por otro lado, en este informe (34) se registra que OGM identificó variantes con significado clínico que no habían sido diagnosticadas por las técnicas de referencia, permitiendo confirmar casos dudosos o reclasificar pacientes.

Otras anomalías cromosómicas

La mayoría de los estudios incluidos son series de casos y determinaron la concordancia:

- En Barseghyan *et al.* (43) se establece la concordancia entre los resultados obtenidos con OGM y los obtenidos con CMA del 98 % (61 variantes clínicamente significativas en 55 muestras, 60 identificadas por OGM) y del 100 % (46 variantes patogénicas en 36 muestras) (Tabla 6).
- En Dai *et al.* (44) se analizaron muestras de diez pacientes con problemas de fertilidad asociados a una traslocación cromosómica recíproca única. Todas las traslocaciones identificadas por los métodos de referencia fueron halladas en OGM salvo la t(Y,19)(q11.21,q12). El punto de ruptura en esta traslocación se sitúa cerca del centrómero y estas zonas, además de las cercanas a los telómeros, debido a la alta repetibilidad, dificulta el análisis con OGM (Tabla 6).
- En Dremsek *et al.* (45) se identificaron 14 variantes y anomalías con potencial relevancia clínica en 12 pacientes. Se les realizó las pruebas genéticas de rutina (cariotipo, FISH, *microarray* y/o MLPA) y además el análisis con OGM para comparar los resultados. Dos inversiones,

una paracéntrica en la banda p23.1 del cromosoma 8 y otra pericéntrica del cromosoma 18, no fueron identificadas por OGM, la primera en absoluto y la segunda incorrectamente considerada como traslocación, en ambos casos no pudieron ser abarcadas debido a su amplitud y a que, en el segundo caso, incluye el centrómero. Tampoco fue bien identificada una deleción situada en la región subtelomérica del cromosoma X. Una de las deleciones fue señalada como polimorfismo frecuente por la base de datos de Saphyr (Tabla 6).

- En Mantere *et al.* (46) se incluyen 85 pacientes diagnosticados de retraso en el desarrollo, trastornos reproductivos, antecedentes de aberraciones cromosómicas o resultados anormales en el cribado prenatal. Se determinó la concordancia de 100 % (Tabla 8).
- En Zhang *et al.* (48) se incluyeron muestras de amniocentesis de 34 gestantes en las que se había detectado 46 anomalías cromosómicas. La única alteración no detectada por OGM fue una duplicación invertida (8p23.3p23.19), alcanzándose una concordancia del 97,8 % (Tabla 8).
- En Zhang *et al.* (49) se incluyen muestras de 11 parejas con historial de abortos de repetición o infertilidad y reordenamientos cromosómicos crípticos. La concordancia se dio en todas las muestras (10 reordenamientos equilibrados y uno desequilibrado) (Tabla 8).

Además, se señala la potencial capacidad de OGM para definir variantes complejas o traslocaciones, que aunque puedan ser identificadas por *microarrays*, necesitarían más pruebas para ser bien caracterizadas (43,45).

Tabla 6. Anomalías identificadas por OGM y los métodos de referencia

Estudios	N	Método	Aneuploidía	Triploidía	Ganancia	Pérdida	Traslocaciones		Otros reordenamientos*	Pérdidas de heterocigosidad	
							E	D			
Barseghyan <i>et al.</i> (43)	55	CGH	5	2	21	33					
		OGM	5	2	20	33					
Dai <i>et al.</i> (44)	10	Cariotipo, FISH					10				
		OGM					9				
Dremsek <i>et al.</i> (45)	37	Cariotipo, CGH, FISH, MLPA	3		5	4	3				
		OGM	3		5	3	2				
Mantere <i>et al.</i> (46)	85	Cariotipo, FISH, CGH	7		41		33	7	11		
		OGM	7		41		33	7	11		
Sahajpal <i>et al.</i> (47)	94	Cariotipo, FISH, CGH	26	3	28	29			4	4	
		OGM	26	3	28	29			4	4	
Zhang <i>et al.</i> (48)	34	Cariotipo, CGH	5		19	18	1	1	1	1	
		OGM	5		19	17	1	1	1	1	
Zhang <i>et al.</i> (49)	11	LR-PCR, NGS, Sanger, FISH							11		
		OGM							11		

CGH: *microarray* cromosómico; D: desequilibrada; E: equilibrada; FISH: hibridación fluorescente *in situ*; LR-PCR: PCR de largo alcance; NGS: secuenciación de nueva generación; OGM: mapeo óptico genómico;

* Otros reordenamientos: cromosomas en anillos, isocromosomas, etc.

Tabla 7. Resultados de rendimiento diagnóstico de OGM

Estudios	VP	VN	FP	FN	Sensibilidad % (95 % IC)	Especificidad % (95 % IC)	Valor predictivo positivo % (95 % IC)	Valor predictivo negativo % (95 % IC)
Sahajpal <i>et al.</i> (47)	84	10	0	0	100 (95,6 – 100)	100 (72,2 – 100)	100 (95,6 – 100)	100 (72,2 – 100)
Nieminen <i>et al.</i> (34)	Sahajpal 2022	N = 164			98,7	100	100	98
	Levy 2020	N = 100		FA ≥ 5 %	98,4	100	100	99,9
				FA < 5 %	90,1	100	100	99,6

FN: falsos negativos; FP: falsos positivos; VN: verdaderos negativos; VP: verdaderos positivos

Tabla 8. Resultados de concordancia entre OGM y los métodos de referencia

Estudios	Barseghyan <i>et al.</i> (43)	Dai <i>et al.</i> (44)	Dremsek <i>et al.</i> (45)	Mantere <i>et al.</i> (46)	Nieminen <i>et al.</i> (34)	Zhang <i>et al.</i> (48)	Zhang <i>et al.</i> (49)
Comparación	OGM / CMA	OGM / Cariotipo y FISH	OGM/ Cariotipo, FISH, CMA, MLPA	OGM / Cariotipo y FISH	OGM/ cariotipo, FISH, CMA	OGM / Cariotipo y/o CMA	OGM / FISH, Sanger, PCR
Concordancia	98,3 %	90 %	85,7 %	100 %	100 %*	97,8 %	100 %

* Para casos simples, es decir, aquellas variantes que entran dentro de los parámetros usados para filtrarlas, como no estar en zonas altamente repetitivas o tener una frecuencia alélica > 12,5 %; CMA: *microarray* cromosómico; FISH: hibridación fluorescente *in situ*; MLPA: amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiples; OGM: mapeo óptico genómico

Evaluación económica

No se han recuperado estudios de evaluación económica cuyos resultados sean aplicables a nuestro contexto.

Impactos

Impacto en salud

- El OGM es un sistema de análisis de ADN que utiliza un marcaje fluorescente y chips con microcanales para analizar grandes fragmentos de material genético de hasta 2,5 megabases con una profundidad de lectura de hasta 400 veces y capacidad para obtener una gran cantidad de datos de cada muestra procesada, con un tiempo total para el proceso de análisis de unos 3 días.
- Utilizando métodos bioinformáticos con diferentes algoritmos y pipelines se analizan estos datos y se pueden identificar anomalías cromosómicas, variantes estructurales y variaciones en el número de copias, con una resolución similar a FISH o *microarrays* pero con un alcance en la escala similar a los métodos citogenéticos convencionales (cariotipo o bandedo).
- El OGM es aplicable en el análisis citogenético, en la detección de anomalías cromosómicas en el contexto tanto prenatal como postnatal o en el diagnóstico y caracterización de tumores hematológicos y otras hemopatías.
- En los estudios recuperados se han identificado importantes limitaciones metodológicas (son series de casos o casos y controles), así como riesgos de sesgo. En estos estudios el OGM presenta una elevada correlación con los resultados obtenidos por los métodos citogenéticos y moleculares convencionales, así como un excelente rendimiento diagnóstico.
- El OGM podría ayudar a caracterizar variantes complejas, difíciles de definir con otras técnicas y ayudar a clasificar pacientes con variantes poco claras.
- El OGM presenta algunas limitaciones. Tiene dificultades para identificar variantes que se encuentren próximas o en zonas altamente repetitivas del genoma, como centrómeros y telómeros. No se identifican variantes con una frecuencia alélica por debajo del 5 %.

Impacto ético, social, legal, político y cultural de la implantación de la tecnología

No se han identificado aspectos relacionados con el impacto ético, social, legal, político o cultural en esta tecnología.

Impacto económico de la tecnología

No se han recuperado estudios de evaluación económica aplicables a nuestro contexto. El único estudio que aborda aspectos económicos identificado es el informe realizado por INSS (34) para el contexto de Canadá y aplicaciones en cáncer hematológico. En este informe se recoge el coste del equipo Saphyr®, que se sitúa alrededor de los 122.000 €, se afirma que la incorporación podría suponer una reducción de los costes, pero no se realiza una determinación de la eficiencia.

Difusión e introducción esperada de la tecnología

No se han obtenido datos sobre la difusión de esta tecnología en Europa.

Recomendaciones e investigación en curso

Investigación en curso

A través de la base de datos *clinicaltrials.gov* se han identificado dos estudios prospectivos de pruebas diagnósticas en proceso que analizarán la validez diagnóstica de OGM en neoplasias mieloproliferativas (NCT05714592) y tumores hematológicos (NCT05009537), así como un estudio para evaluar la validez diagnóstica de OGM en la detección de variantes constitucionales en una cohorte postnatal (NCT05295277).

Guías y directrices

Las pruebas generalmente indicadas para el diagnóstico de enfermedades genéticas varían según el tipo de anomalía. En el caso del diagnóstico prenatal, las guías de la Sociedad Española de Obstetricia y Ginecología (53) indican fundamentalmente cariotipo y *microarrays*. Para el estudio de cáncer hematológico, según la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (54) se indica tanto cariotipo convencional, como FISH o diferentes tipos de *microarrays*.

Puntos clave

- El mapeo óptico genómico tal y como se ha desarrollado en el sistema Saphyr® de Bionano® combina tres elementos fundamentalmente: la microfluídica de sus chips dotados de microcanales que permiten alinear grandes fragmentos de ADN para su análisis, el marcaje de estos fragmentos con sondas fluorescentes para la identificación del material genético y un potente sistema de análisis bioinformático para sacar rendimiento de la enorme cantidad de información obtenida.
- OGM alcanza una resolución de hasta 500 pares de bases, pudiendo detectar pequeñas variantes estructurales, pero también abarca regiones extensas del material genético e identifica traslocaciones cromosómicas, balanceadas y otras anomalías a escala cromosómica, por lo que se presenta como una alternativa a los estudios de FISH, *microarrays* y también cariotipo convencional.
- Los objetivos específicos de esta revisión se centraron en la valoración de la utilidad diagnóstica de la OGM en el diagnóstico prenatal y postnatal de anomalías cromosómicas y de tumores hematológicos.
- Se buscó en las bases de datos referenciales MedLine, Embase, WOS y ECRI (hasta noviembre de 2023), así como en el registro de ensayos clínicos *ClinicalTrials.gov*. También se revisaron manualmente diversos sitios WEB relacionados con el tema.
- Se seleccionaron un informe de síntesis y siete estudios primarios para ser incluidos en esta revisión. Los estudios primarios fueron un estudio de pruebas diagnósticas con diseño de casos y controles y seis series de casos que no incluyeron grupo control y no permitieron evaluar la validez diagnóstica del método.
- La eficacia del método se ha podido obtener en términos de validez diagnóstica en dos de los estudios incluidos. Por un lado, el informe de síntesis analiza el uso de OGM en el diagnóstico de cáncer hematológico, e incluye dos estudios primarios de casos y controles que determinan una sensibilidad, especificidad y valores predictivos próximos al 100 % en comparación con cariotipo, FISH y/o *microarrays*. Por otro lado, el estudio de casos y controles obtiene una validez diagnóstica similar al comparar OGM con las mismas técnicas de referencia en el diagnóstico prenatal de anomalías cromosómicas. En general, los estudios incluidos presentan importantes riesgos de sesgo (principalmente por su diseño retrospectivo) y limitaciones en su representatividad, debido al reducido número de pacientes y la diversidad de patologías que se pretenden abarcar.

- Se han identificado algunas limitaciones en OGM. No es aplicable en la detección de variantes en zonas con elevada repetitividad, como aquellas cercanas a los centrómeros o los telómeros. Tampoco puede identificar variantes de frecuencia alélica baja ni detectar poliploidías.
- En resumen, los estudios publicados hasta la fecha sobre la tecnología evaluada son preliminares, más pruebas de concepto y validación técnica que estudios clínicos de validez diagnóstica. Serían necesarios estudios de pruebas diagnósticas de cohorte prospectivos, con diseños de fase II y III de Sackett (55), para poder obtener datos definitivos sobre la validez diagnóstica en la detección de anomalías cromosómicas prenatales, post-natales o variantes somáticas vinculadas a tumores.

Bibliografía

1. Jeffett J, Margalit S, Michaeli Y, Ebenstein Y. Single-molecule optical genome mapping in nanochannels: multidisciplinary at the nanoscale. *Essays Biochem.* 2021;65 (1):51-66. DOI: <https://doi.org/10.1042/ebc20200021>
2. Lam ET, Hastie A, Lin C, Ehrlich D, Das SK, Austin MD, et al. Genome mapping on nanochannel arrays for structural variation analysis and sequence assembly. *Nature Biotech.* 2012;30 (8):771-6. DOI: <https://doi.org/10.1038/nbt.2303>
3. Alex RH, Ernest TL, Andy Wing Chun P, Xinyue Z, Warren A, Joyce L, et al. Rapid Automated Large Structural Variation Detection in a Diploid Genome by NanoChannel Based Next-Generation Mapping. *BioRxiv.* 2017:102764. DOI: <https://doi.org/10.1101/102764>
4. Overhauser J, Huang X, Gersh M, Wilson W, McMahon J, Bengtsson U, et al. Molecular and phenotypic mapping of the short arm of chromosome 5: Sublocalization of the critical region for the cri-du-chat syndrome. *Hum Mol Genet.* 1994;3 (2):247-52. DOI: <https://doi.org/10.1093/HMG/3.2.247>
5. Driscoll DJ, Miller JL, Cassidy S. Prader-Willi Syndrome. En: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, et al. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2024 [citado ago 2024]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1330/>
6. van Paassen BW, van der Kooi AJ, van Spaendonck-Zwarts KY, Verhamme C, Baas F, de Visser M. PMP22 related neuropathies: Charcot-Marie-Tooth disease type 1A and Hereditary Neuropathy with liability to Pressure Palsies. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9 (1):38. DOI: <https://doi.org/10.1186/1750-1172-9-38>
7. Serramito Gómez I. An approach to study autophagy in hematological disorders. En: *Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology* [Internet]. Salamanca: Institute for Biomedical Research of Salamanca; 2021 [citado ago 2024]. URL: <http://atlasgeneticsoncology.org/teaching/>
8. Verheij C, Bakker CE, de Graaff E, Keulemans J, Willemsen R, Verkerk AJ, et al. Characterization and localization of the FMR-1 gene product associated with fragile X syndrome. *Nature.* 1993;363(6431):722-4. DOI: <https://doi.org/10.1038/363722a0>
9. Walker FO. Huntington's disease. *Lancet.* 2007;369(9557):218-28. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(07\)60111-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(07)60111-1)

10. Pandolfo M. Friedreich ataxia. *Arch Neurol*. 2008;65 (10):1296-303. DOI: <https://doi.org/10.1001/archneur.65.10.1296>
11. Mannucci PM, Tuddenham EG. The hemophilias--from royal genes to gene therapy. *N Engl J Med*. 2001;344 (23):1773-9. DOI: <https://doi.org/10.1056/nejm200106073442307>
12. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia. *Haemophilia*. 2020;26 Suppl 6:1-158. DOI: <https://doi.org/10.1111/hae.14046>
13. Emanuel BS, Zackai EH, Medne L. Emanuel Syndrome. En: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, et al. GeneReviews(®) [Internet]. Seattle (WA): University of Washington; 1993–2024 [citado ago 2024]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1263/>
14. Wilch ES, Morton CC. Historical and Clinical Perspectives on Chromosomal Translocations. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1044:1-14. DOI: https://doi.org/10.1007/978-981-13-0593-1_1
15. Tsou AY, Bulova P, Capone G, Chicoine B, Gelaro B, Harville TO, et al. Medical Care of Adults With Down Syndrome: A Clinical Guideline. *JAMA*. 2020;324 (15):1543-56. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.17024>
16. Kepple JW, Fishler KP, Peeples ES. Surveillance guidelines for children with trisomy 18. *Am J Med Genet A*. 2021;185 (4):1294-303. DOI: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.62097>
17. Gravholt CH, Andersen NH, Conway GS, Dekkers OM, Geffner ME, Klein KO, et al. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting. *Eur J Endocrinol*. 2017;177 (3):G1-70. DOI: <https://doi.org/10.1530/eje-17-0430>
18. De Braekeleer E, Douet-Guilbert N, De Braekeleer M. Genetic diagnosis in malignant hemopathies: from cytogenetics to next-generation sequencing. *Expert Rev Mol Diagn*. 2014;14 (2):127-9. DOI: <https://doi.org/10.1586/14737159.2014.872563>
19. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127 (20):2391-405. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-643544>
20. Blum W. Acute Myeloid Leukemia. En: Loscalzo J, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson JL, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 21e [Internet]. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2022 [citado ago 2024]. URL: <https://accessmedicine-mhmedical-com.bvsspa.idm.oclc.org/content.aspx?bookid=3095§ionid=264134214>

21. Inaba H, Greaves M, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukaemia. *The Lancet*. 2013;381(9881):1943-55. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)62187-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)62187-4)
22. Heuser M, Ofran Y, Boissel N, Brunet Mauri S, Craddock C, Janssen J, et al. Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020;31(6):697-712. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.02.018>
23. Lavaut Sánchez K. Citogenética de las hemopatías malignas en la era de la secuenciación [Internet]. *Rev Cub Hematol, Inmunol Hemoterap*. 2020 [citado ago 2024]; 36. URL: <https://revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/1243>
24. Kantarjian H, Jabbour E, Cortes J. Chronic Myeloid Leukemia. En: Loscalzo J, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson JL, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine, 21e* [Internet]. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2022 [citado ago 2024]. URL: <https://accessmedicine-mhmedical-com.bvsspa.idm.oclc.org/content.aspx?bookid=3095§ionid=263545448>
25. Steegmann JL, Casado Montero LF, Giraldo Castellano P, Gómez Casares MT, Jimenez Velasco A, Pérez Encinas M, et al. *Manual para el control y el tratamiento de los pacientes con leucemia mieloide crónica*. Barcelona: Sociedad española de Hematología y Hemoterapia; 2020.
26. Board PDQATE. Chronic Lymphocytic Leukemia Treatment (PDQ®): Health Professional Version [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002 [citado ago 2024]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK66035/>
27. Woyach JA, Byrd JC. Chronic lymphocytic leukemia. En: Loscalzo J, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson JL, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine, 21e* [Internet]. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2022 [citado ago 2024]. URL: <https://accessmedicine-mhmedical-com.bvsspa.idm.oclc.org/content.aspx?bookid=3095§ionid=264134378>
28. Spivak JL. Polycythemia Vera and Other Myeloproliferative Neoplasms. En: Loscalzo J, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson JL, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine, 21e* [Internet]. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2022 [citado ago 2024]. URL: <https://accessmedicine-mhmedical-com.bvsspa.idm.oclc.org/content.aspx?bookid=3095§ionid=263545386>
29. Grupo Español de enfermedades Mieloproliferativas Crónicas Filadelfia Negativas (GEMFIN). *Manual de Recomendaciones en Neoplasias Mieloproliferativas Crónicas Filadelfia Negativas*. Madrid: GEMFIN; 2020.

30. Solano C, Sureda A, Ríos E, Casanova M, Contento A, Cruz AJ, et al. Guía de práctica clínica: Linfoma de Hodgkin clásico: actualización en abordaje diagnóstico y terapéutico de paciente adulto. Sevilla: Asociación Andaluza de Hematología y Hematoterapia; 2019.
31. Jacobson CA, Longo DL. Linfoma no Hodgkin. En: Loscalzo J, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson JL, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 21e [Internet]. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2022 [citado ago 2024]. URL: <https://accessmedicine-mhmedical-com.bvsspa.idm.oclc.org/content.aspx?bookid=3095§ionid=263545496>
32. Gumà J, Palazón-Carrión N, Rueda-Domínguez A, Sequero S, Calvo V, García-Arroyo R, et al. SEOM-GOTEL clinical guidelines on diffuse large B cell lymphoma (2022). *Clin Transl Oncol*. 2023;25 (9):2749-58. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12094-023-03206-5>
33. Aguado B, Alegre A, Blanchard MJ, Cedena T, Cejalvo MJ, De Arriba F, et al. Guía de Mieloma Múltiple. Grupo Español de Mieloma. Madrid: Grupo Español de Mieloma; 2021.
34. Nieminen J, Rousseau A, Bélanger S. Cartographie optique du génome - Diagnostic et stratification pronostique des hémopathies malignes. Quebec: Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS); 2023.
35. Silva M, de Leeuw N, Mann K, Schuring-Blom H, Morgan S, Giardino D, et al. European guidelines for constitutional cytogenomic analysis. *Eur J Hum Genet*. 2019;27 (1):1-16. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41431-018-0244-x>
36. Yunis JJ, Sawyer JR, Ball DW. The characterization of high-resolution G-banded chromosomes of man. *Chromosoma*. 1978;67 (4):293-307. DOI: <https://doi.org/10.1007/bf00285963>
37. Rønne M. Chromosome preparation and high resolution banding (review). *In Vivo*. 1990;4 (6):337-65.
38. Sánchez Pérez R, Varo Sanchez GM, Rueda Fernández D. Manual de genética y biología molecular. AEBM, Asociación Española de Biopatología Médica; 2016.
39. Kinsner-Ovaskainen A, Morris J, Garne E, Loane M, Lanzoni M. European monitoring of congenital anomalies: JRC-EUROCAT report on statistical monitoring of congenital anomalies (2008 - 2017). Luxemburgo: Publications Office of the European Union; 2020. DOI: <https://dx.doi.org/10.2760/575186>
40. Boyd PA, Loane M, Garne E, Khoshnood B, Dolk H. Sex chromosome trisomies in Europe: prevalence, prenatal detection and outcome of pregnancy. *Eur J Hum Genet*. 2011;19 (2):231-4. DOI: <https://doi.org/10.1038/ejhg.2010.148>

41. European Commission. ECIS - European Cancer Information System [Internet]. European Union; 2024 [citado ago 2024]. URL: <https://ecis.jrc.ec.europa.eu>
42. Nizard J. Amniocentesis: technique and education. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2010;22 (2):152-4. DOI: <https://doi.org/10.1097/GCO.0b013e32833723a0>
43. Barseghyan H, Pang AWC, Clifford B, Serrano MA, Chaubey A, Hastie AR. Comparative Benchmarking of Optical Genome Mapping and Chromosomal Microarray Reveals High Technological Concordance in CNV Identification and Additional Structural Variant Refinement. *Genes (Basel)*. 2023;14 (10):1868. DOI: <https://doi.org/10.3390/genes14101868>
44. Dai P, Zhu X, Pei Y, Chen P, Li J, Gao Z, et al. Evaluation of optical genome mapping for detecting chromosomal translocation in clinical cytogenetics. *Mol Genet Genomic Med*. 2022;10 (6):e1936. DOI: <https://dx.doi.org/10.1002/mgg3.1936>
45. Dremsek P, Schwarz T, Weil B, Malashka A, Laccone F, Neesen J. Optical Genome Mapping in Routine Human Genetic Diagnostics-Its Advantages and Limitations. *Genes (Basel)*. 2021;12 (12):1958. DOI: <https://dx.doi.org/10.3390/genes12121958>
46. Mantere T, Neveling K, Pebrel-Richard C, Benoist M, van der Zande G, Kater-Baats E, et al. Optical genome mapping enables constitutional chromosomal aberration detection. *Am J Hum Genet*. 2021;108 (8):1409-22. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2021.05.012>
47. Sahajpal NS, Mondal AK, Fee T, Hilton B, Layman L, Hastie AR, et al. Clinical Validation and Diagnostic Utility of Optical Genome Mapping in Prenatal Diagnostic Testing. *J Mol Diagn*. 2023;25 (4):234-46. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2023.01.006>
48. Zhang Q, Wang Y, Xu Y, Zhou R, Huang M, Qiao F, et al. Optical genome mapping for detection of chromosomal aberrations in prenatal diagnosis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2023;102 (8):1053-62. DOI: <https://doi.org/10.1111/aogs.14613>
49. Zhang S, Pei Z, Lei C, Zhu S, Deng K, Zhou J, et al. Detection of cryptic balanced chromosomal rearrangements using high-resolution optical genome mapping. *J Med Genet*. 2023;60 (3):274-84. DOI: <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2022-108553>
50. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: A critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358:1-9. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.j4008>

51. Whiting PF, Rutjes AWS, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: A Revised Tool for the Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies. *Ann Int Med.* 2011;155 (8):529-36. DOI: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-155-8-201110180-00009>
52. López de Argumendo M, Reviriego Rodrigo E, Gutierrez Iglesias A, Bayón Yusta JC, et al. Actualización del Sistema de Trabajo Compartido para Revisiones Sistemáticas de la Evidencia Científica y Lectura Crítica (Plataforma FLC 3.0). Bilbao: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco; 2017.
53. Borrel A, Gil Mira MdM, Molina García F, Plasencia Acevedo W, Santacruz Martín B. Técnicas invasivas en diagnóstico prenatal 2022. *Prog Obstet Ginecol.* 2023;66:77-115.
54. Espinet B, Blanco ML, Costa D, Cuatrecasas E, Ruiz-Xivillé N. Análisis citogenómicos aplicados a neoplasias hematológicas. Recomendaciones preanalíticas y postanalíticas. [s.l.]:SEHH, AEGH, Werfen; 2021.
55. Carnero-Pardo C. Evaluación de las pruebas diagnósticas. *Rev Neurol.* 2005;40:641-3. DOI: <https://doi.org/10.33588/rn.4011.2005288>

Anexos

Anexo 1. Metodología empleada para la realización de la ficha técnica

Pregunta de investigación	¿Es eficaz el mapeo óptico genómico para el diagnóstico de alteraciones cromosómicas constitucionales y relacionadas con neoplasias hematológicas?
Objetivos específicos	Se centraron en valorar la eficacia -en términos de validez diagnóstica- del mapeo óptico genómico
Tipo de estudio	Revisión sistemática de la literatura siguiendo las recomendaciones recogidas por la declaración PRISMA ^a
Búsqueda bibliográfica	Fecha de búsqueda: hasta noviembre de 2023 Bases de datos referenciales: MedLine (OVID), EMBASE, <i>Web of Science</i> y ECRI. Otras fuentes: <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> (CRD), Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS ^b , <i>The National Institute for Health and Care Excellence</i> (NICE), <i>The Cochrane Library</i> , <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> (CADTH), así como una revisión secundaria a partir de las referencias bibliográficas de los artículos recuperados Bases de datos de estudios en marcha: ClinicalTrials.gov (http://clinicaltrials.gov/)
Criterio de inclusión	Población: pacientes con sospecha o diagnóstico de alteración cromosómica o con una neoplasia de origen hematológico Intervención: análisis genético mediante mapeo óptico genómico Comparación: métodos de análisis citogenético habituales como cariotipo, FISH o <i>microarrays</i> Resultados: eficacia en términos de validez diagnóstica o correlación con métodos convencionales
Criterio de exclusión	Estudios no originales: revisiones narrativas, cartas al director, editoriales, notas Resúmenes de congresos Estudios preclínicos realizados sobre animales, <i>ex vivo</i> o <i>in vitro</i>
Extracción de los datos	La selección de los artículos y la extracción de los datos se realizó por un investigador experimentado. Las variables recogidas incluyeron información general como el autor, el país, el año de publicación, los objetivos, las características de los pacientes, así como de la intervención. Variables específicas incluyeron indicadores de utilidad diagnóstica
Síntesis de la evidencia	La síntesis de los resultados se realizó de forma cualitativa
Evaluación del riesgo de la calidad	Para la valoración del riesgo de sesgo en el establecimiento de la calidad de los artículos originales se empleó la herramienta de lectura crítica desarrollada por OSTEBA ^c para las series de casos, QUADAS-2 ^d para los estudios de pruebas diagnósticas y AMSTAR-2e para las revisiones sistemáticas. La evaluación del riesgo de sesgo la realizó un investigador experimentado

a Urrutia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metanálisis. *Med Clin (Barc)*. 2010;135 (11):507-511.

b <http://www.redets.mssi.gob.es/>

c López de Argumedo M, Reviriego E, Gutiérrez A, Bayón JC. Actualización del Sistema de Trabajo Compartido para Revisiones Sistemáticas de la Evidencia Científica y Lectura Crítica (Plataforma FLC 3.0). Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2017. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: OSTEBA.

d Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med*. 2011;155 (8):529-36

e Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008.

Anexo 2. Estrategia de búsqueda

Medline (OVID)

1. exp Chromosome Disorders/
2. (("22q11" or Angelman or Beckwith or "branchio oto" or "Cri du chat" or Lange or Prader or rubinstein or Silver or Smith or sotos or Trisomy or WAGR or Williams or Wolf) adj2 syndrome).ti,ab,kw,kf.
3. ((Jacobsen adj4 syndrome) or Holoprosencephaly).ti,ab,kw,kf.
4. (chromosom* adj2 (disorder* or aberration* or rearrangem* or abnormalit* or inversion* or translocat* or insertion* or aneuploid* or triploid* or deletion* or duplication* or mutat* or substitut* or ring*)).ti,ab,kw,kf.
5. or/1-4
6. (bionano or OGM or "optical dna mapping" or "dna optical mapping" or "optical genome mapping" or "Optical genomic mapping" or "optical mapping").ti,ab,kw,kf.
7. (optical adj (genom* or cytogen* or DNA)).ti,ab,kw,kf.
8. (Next-Generation adj2 Cytogen*).ti,ab,kw,kf.
9. or/6-8
10. 5 and 9
11. limit 10 to animals
12. 10 not 11

WOS

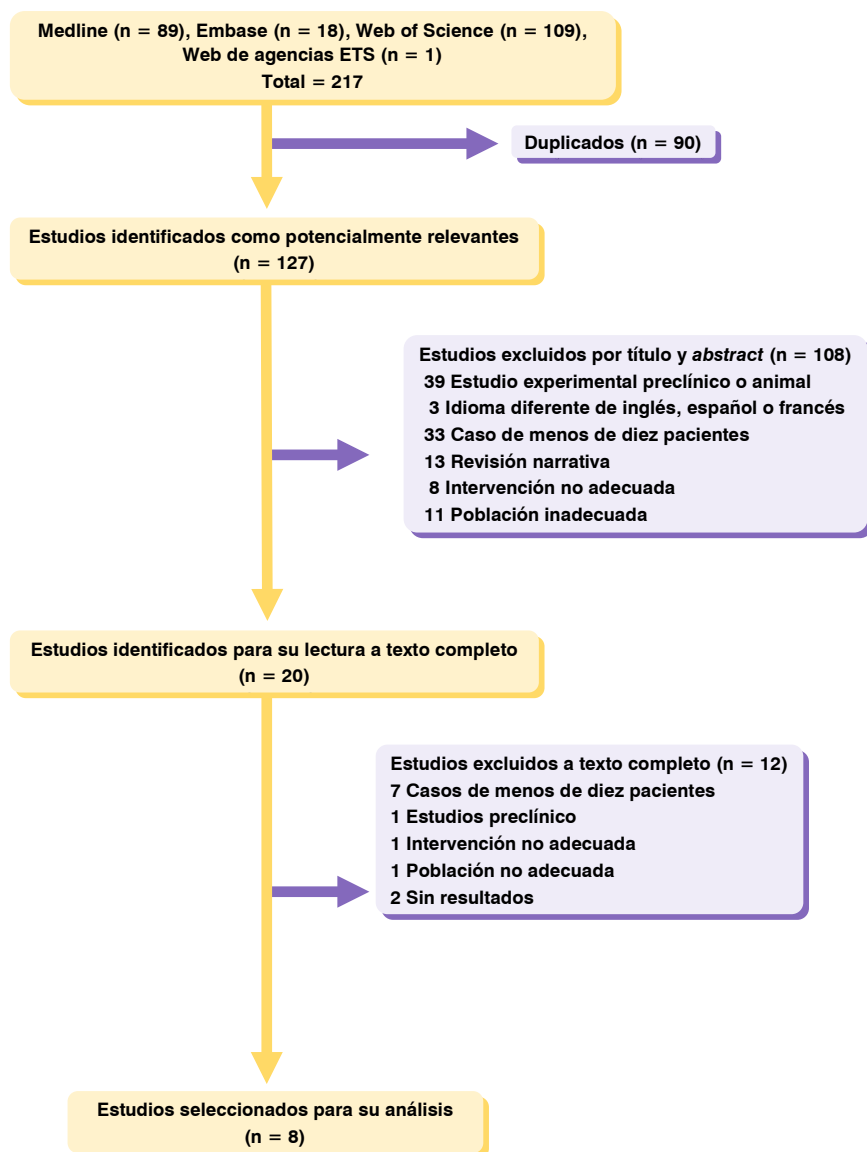
- 1: (("22q11" or Angelman or Beckwith or "branchio oto" or "Cri du chat" or Lange or Prader or rubinstein or Silver or Smith or sotos or Trisomy or WAGR or Williams or Wolf) NEAR/2 syndrome) (Topic)
- 2: TS=((Jacobsen NEAR/4 syndrome) or Holoprosencephaly)
- 3: TS=(chromosom* NEAR/2 (disorder* or aberration* or rearrangem* or abnormalit* or inversion* or translocat* or insertion* or aneuploid* or triploid* or deletion* or duplication* or mutat* or substitut* or ring*))
- 4: #1 OR #2 OR #3
- 5: TS=((bionano or OGM or "optical dna mapping" or "dna optical mapping" or "optical genome mapping" or "Optical genomic mapping" or "optical mapping"))
- 6: TS=((optical NEAR/1 (genom* or cytogen* or DNA)))

- 7: TS= ("Next-Generation" NEAR/2 Cytogen*)
- 8: #5 OR #6 OR #7
- 9: #8 AND #4
- 10: #8 AND #4 and Meeting Abstract or Proceeding Paper

EMBASE

- #1. 'chromosome disorder'/exp OR 'chromosome disorder'
- #2. (('22q11' OR angelman OR beckwith OR 'branchiooto' OR 'cri du chat' OR lange OR prader OR rubinstein OR silver OR smith OR sotos OR trisomy OR wagr OR williams OR wolf) NEAR/2 syndrome):ti,ab,kw#3 #1 OR #2
- #3. ((jacobsen NEAR/4 syndrome):ti,ab,kw) OR holoprosencephaly:ti,ab,kw
- #4. (chromosom* NEAR/2 (disorder* OR aberration* OR rearrangem* OR abnormalit* OR inversion* OR translocat* OR insertion* OR aneuploid* OR triploid* OR deletion* OR duplication* OR mutat* OR substitut* OR ring*)):ti,ab,kw
- #5. #1 OR #2 OR #3 OR #4
- #6. bionano:ti,ab,kw OR ogm:ti,ab,kw OR 'optical dna mapping':ti,ab,kw OR 'dna optical mapping':ti,ab,kw OR 'optical genome mapping':ti,ab,kw OR 'optical genomic mapping':ti,ab,kw OR 'optical mapping':ti,ab,kw
- #7. (optical NEAR/1 (genom* OR cytogen* OR dna)):ti,ab,kw
- #8. ('next-generation' NEAR/2 cytogen*):ti,ab,kw
- #9. #6 OR #7 OR #8
- #10. #5 AND #9

Anexo 3. Diagrama de flujo



Anexo 4. Estudios excluidos a texto completo

Motivo de exclusión	Referencia
Intervención diferente a la de interés	Mary L, Fradin M, Pasquier L, Quelin C, Loget P, Le Lous M, et al. Role of chromosomal imbalances in the pathogenesis of DSD: A retrospective analysis of 115 prenatal samples. <i>European journal of medical genetics</i> . 2023;66 (6):104748. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2023.104748
Menos de 10 pacientes a estudio	Chan EKF, Cameron DL, Petersen DC, Lyons RJ, Baldi BF, Papenfuss AT, et al. Optical mapping reveals a higher level of genomic architecture of chained fusions in cancer. <i>Genome research</i> . 2018;28 (5):726-38. DOI: https://doi.org/10.1101/gr.227975.117
	Dixon JR, Xu J, Dileep V, Zhan Y, Songs F, Le VT, et al. Integrative detection and analysis of structural variation in cancer genomes. <i>NATURE GENETICS</i> . 2018;50 (10):1388-+. DOI: https://doi.org/10.1038/s41588-018-0195-8
	Erbe LS, Hoffjan S, Jansen S, Kneifel M, Krause K, Gerding WM, et al. Exome Sequencing and Optical Genome Mapping in Molecularly Unsolved Cases of Duchenne Muscular Dystrophy: Identification of a Causative X-Chromosomal Inversion Disrupting the DMD Gene. <i>International journal of molecular sciences</i> . 2023;24 (19). DOI: https://doi.org/10.3390/ijms241914716
	Ke XA, Yang HB, Pan H, Jiang YL, Li MM, Zhang HZ, et al. The Application of Optical Genome Mapping (OGM) in Severe Short Stature Caused by Duplication of 15q14q21.3. <i>GENES</i> . 2023;14 (5). DOI: https://doi.org/10.3390/genes14051016
	Pastor S, Tran O, Jin A, Carrado D, Silva BA, Uppuluri L, et al. Optical mapping of the 22q11.2DS region reveals complex repeat structures and preferred locations for non-allelic homologous recombination (NAHR). <i>Scientific reports</i> . 2020;10 (1):12235. DOI: https://doi.org/10.1038/s41598-020-69134-4
	Rao H, Zhang H, Zou Y, Ma P, Huang T, Yuan H, et al. Analysis of chromosomal structural variations in patients with recurrent spontaneous abortion using optical genome mapping. <i>Frontiers in genetics</i> . 2023;14:1248755. DOI: https://doi.org/10.3389/fgene.2023.1248755
	Shim Y, Lee J, Seo J, Park CK, Shin S, Han H, et al. Optical genome mapping identifies clinically relevant genomic rearrangements in prostate cancer biopsy sample. <i>Cancer Cell International</i> . 2022;22 (1). DOI: https://doi.org/10.1186/s12935-022-02728-2
No presenta los resultados de interés	Mostovoy Y, Yilmaz F, Chow SK, Chu C, Lin C, Geiger EA, et al. Genomic regions associated with microdeletion/microduplication syndromes exhibit extreme diversity of structural variation. <i>Genetics</i> . 2021;217 (2). DOI: https://doi.org/10.1093/genetics/iyaa038
	Sahajpal NS, Mondal AK, Ananth S, Pundkar C, Jones K, Williams C, et al. Optical Genome Mapping and Single Nucleotide Polymorphism Microarray: An Integrated Approach for Investigating Products of Conception. <i>GENES</i> . 2022;13 (4). DOI: https://doi.org/10.3390/genes13040643
Estudio preclínico	Stence AA, Thomason JG, Pruessner JA, Sompallae RR, Snow AN, Ma D, et al. Validation of Optical Genome Mapping for the Molecular Diagnosis of Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy. <i>The Journal of molecular diagnostics: JMD</i> . 2021;23 (11):1506-14. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jmolcdx.2021.07.021
Población no considerada para el estudio	Ray M, Goldstein S, Zhou S, Potamouis K, Sarkar D, Newton MA, et al. Discovery of structural alterations in solid tumor oligodendroglioma by single molecule analysis. <i>BMC genomics</i> . 2013;14:505. DOI: https://doi.org/10.1186/1471-2164-14-505

Anexo 5. Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios incluidos

Valoración del riesgo de sesgo en revisiones sistemáticas con la herramienta AMSTAR-2 ^a	Niemenen et al. (34)
¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?	Sí
¿El reporte de la revisión contiene una declaración explícita de que los métodos de la revisión fueron establecidos con anterioridad a su realización y justifica cualquier desviación significativa del protocolo?	Sí parcial
¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?	Sí
¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?	Sí
¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	Sí
¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?	Sí
¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y lo justificaron?	No
¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle?	Sí
¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?	Sí
¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiación de los estudios incluidos en la revisión?	No
Si se realizó un metanálisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados?	-
Si se realizó un metanálisis, ¿los autores de la revisión evaluaron el impacto potencial del riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del metanálisis u otra síntesis de evidencia?	-
¿Los autores de la revisión consideraron el riesgo de sesgo de los estudios individuales al interpretar/discutir los resultados de la revisión?	Sí
¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y discutieron cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?	Sí
Si se realizó síntesis cuantitativa, ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión?	-
¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?	Sí
VALORACIÓN GLOBAL DE LA CALIDAD	Baja
^a Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. <i>BMJ</i> . 2017 Sep 21;358:j4008.	

Valoración del riesgo de sesgo en estudios de pruebas diagnósticas con la herramienta QUADAS-2^a

Estudios		Sahajpal <i>et al.</i> (47)	
Áreas de evaluación	Preguntas de evaluación		Riesgo de sesgo
Sesgo de selección	La muestra fue consecutiva o aleatoria	No	ALTO
	Se evitó el diseño caso control	No	
	Se evitaron exclusiones inapropiadas	-	
	Aplicabilidad		BAJA
Sesgo de la prueba índice	Interpretación de la prueba cegada a los resultados de la prueba de referencia	Sí	BAJO
	Aplicabilidad		Sí
Sesgo de la prueba de referencia	La prueba de referencia clasifica correctamente la enfermedad	Sí	BAJO
	Interpretación de la prueba cegada a los resultados de la prueba a estudio	Sí	
	Aplicabilidad		Sí
Sesgo relacionado con el flujo y cronograma	Intervalo entre prueba a estudio y prueba de referencia adecuado	Sí	ALTO
	A todos los pacientes se les realizó la misma prueba de referencia	No	
	Se incluyeron a todos los pacientes en el análisis	Sí	

^a Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med.* 2011;155 (8):529-36.

Valoración de la calidad en estudios de series de casos con la herramienta de lectura crítica de Osteba ^a							
Estudios		Barseghyan <i>et al.</i> (43)		Dai <i>et al.</i> (44)		Mantere <i>et al.</i> (46)	
Áreas de evaluación	Preguntas de evaluación		Calidad		Calidad		Calidad
Pregunta de investigación	¿Se define adecuadamente la población objeto de estudio?	Parcialmente	MEDIA	Sí	ALTA	No	BAJA
	¿Se indica la enfermedad / intervención objeto de estudio?	Sí		Sí		Sí	
	¿Se definen adecuadamente los efectos que se quieren estudiar?	Sí		Sí		Sí	
	¿Se describe adecuadamente el tiempo de seguimiento?	-		-		-	
	¿El estudio se basa en una pregunta de investigación claramente definida?	Parcialmente		Sí		Parcialmente	
Método	¿Están descritos los criterios empleados para la definición de casos?	Parcialmente	BAJA	Parcialmente	BAJA	Sí	ALTA
	¿Son los criterios de inclusión y exclusión adecuados para responder a la pregunta planteada?	No		No		Sí	
	¿Está bien descrita la intervención o característica común?	Sí		Sí		Sí	
	¿Se describe el sistema utilizado para recoger la información sobre los efectos?	Sí		Sí		Sí	
	¿El periodo de seguimiento es suficientemente largo para que se produzcan los efectos?	-		-		Sí	
	¿Se produjeron pérdidas?	Retrospectivo		Retrospectivo		No	
	¿El método del estudio ha permitido minimizar los sesgos?	No		No		Sí	
Resultados	¿Los resultados están correctamente sintetizados y descritos?	Sí	ALTA	Sí	ALTA	Sí	ALTA
Conclusiones	¿Las conclusiones están justificadas?	Parcialmente	MEDIA	Sí	ALTA	Sí	ALTA
Conflicto de interés	¿Está bien descrita la existencia o ausencia de conflicto de intereses?	Sí	ALTA	Sí	ALTA	Sí	ALTA
Validez externa	¿Los resultados del estudio son generalizables a la población y contexto que interesan?	Parcialmente	MEDIA	No	BAJA	Sí	ALTA
VALORACIÓN GLOBAL DE LA CALIDAD			BAJA		BAJA		ALTA

^a López de Argumedo M, Reviriego E, Gutiérrez A, Bayón JC. Actualización del Sistema de Trabajo Compartido para Revisiones Sistemáticas de la Evidencia Científica y Lectura Crítica (Plataforma FLC 3.0). Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2017. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: OSTEBA.

Valoración de la calidad en estudios de series de casos con la herramienta de lectura crítica de Osteba ^a							
Estudios		Dremsek et al. (45)	Zhang et al. (48)	Zhang et al. (49)			
Áreas de evaluación	Preguntas de evaluación		Calidad		Calidad		Calidad
Pregunta de investigación	¿Se define adecuadamente la población objeto de estudio?	No	BAJA	No	MEDIA	No	MEDIA
	¿Se indica la enfermedad / intervención objeto de estudio?	No		Sí		Sí	
	¿Se definen adecuadamente los efectos que se quieren estudiar?	Sí		Sí		Sí	
	¿Se describe adecuadamente el tiempo de seguimiento?	-		-		-	
	¿El estudio se basa en una pregunta de investigación claramente definida?	No		Parcialmente		Parcialmente	
Método	¿Están descritos los criterios empleados para la definición de casos?	No	BAJA	Sí	ALTA	Sí	BAJA
	¿Son los criterios de inclusión y exclusión adecuados para responder a la pregunta planteada?	No		Sí		Sí	
	¿Está bien descrita la intervención o característica común?	Sí		Sí		Sí	
	¿Se describe el sistema utilizado para recoger la información sobre los efectos?	Sí		Sí		Sí	
	¿El periodo de seguimiento es suficientemente largo para que se produzcan los efectos?	-		-		-	
	¿Se produjeron pérdidas?	Sí		No		Retrospectivo	
	¿El método del estudio ha permitido minimizar los sesgos?	No		Sí		No	
Resultados	¿Los resultados están correctamente sintetizados y descritos?	Sí	ALTA	Sí	ALTA	Sí	ALTA
Conclusiones	¿Las conclusiones están justificadas?	Parcialmente	MEDIA	Sí	ALTA	Sí	ALTA
Conflicto de interés	¿Está bien descrita la existencia o ausencia de conflicto de intereses?	Sí	ALTA	Sí	ALTA	Sí	ALTA
Validez externa	¿Los resultados del estudio son generalizables a la población y contexto que interesan?	No	BAJA	Parcialmente	MEDIA	No	BAJA
VALORACIÓN GLOBAL DE LA CALIDAD		BAJA		ALTA		ALTA	

^a López de Argumedo M, Reviriego E, Gutiérrez A, Bayón JC. Actualización del Sistema de Trabajo Compartido para Revisiones Sistemáticas de la Evidencia Científica y Lectura Crítica (Plataforma FLC 3.0). Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2017. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: OSTEBA.

