

Eficacia y efectividad de las pruebas genéticas para el diagnóstico de la estenosis coronaria

Revisión sistemática

Efficacy and effectiveness of
genetic testing for diagnosis of
coronary stenosis. Systematic
review. *Executive summary*

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS Y PRESTACIONES DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD



JUNTA DE ANDALUCÍA
CONSEJERÍA DE IGUALDAD, SALUD Y POLÍTICAS SOCIALES

Eficacia y efectividad de las pruebas genéticas para el diagnóstico de la estenosis coronaria

Revisión sistemática

Efficacy and effectiveness of
genetic testing for diagnosis of
coronary stenosis. Systematic
review. *Executive summary*

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA

Villén Salán, Inmaculada

Eficacia y efectividad de las pruebas genéticas para el diagnóstico de la estenosis coronaria. Inmaculada Villén Salán, Aurora Llanos Méndez, Rebeca Isabel Gómez. — Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, 2015.

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

1. Estenosis coronaria 2 I. Llanos-Méndez, Aurora II. Isabel-Gómez, Rebeca III. Andalucía. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias IV. España. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad V. España. Ministerio de Economía y Competitividad

Autores: Inmaculada Villén-Salán, Aurora Llanos-Méndez, Rebeca Isabel-Gómez.

Este documento se ha realizado al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Economía y Competitividad, y la Consejería de Igualdad, Salud y Políticas Sociales de la Junta de Andalucía, en el marco del desarrollo de actividades de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, financiadas por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad

Edita: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía
Consejería de Igualdad, Salud y Políticas Sociales

JUNTA DE ANDALUCÍA

Avda. de la Innovación, s/n. Edificio ARENA 1, s/n. Planta baja.
41020 Sevilla
España – Spain

ISBN: 978-84-15600-70-1

NIPO: 680-15-189-5

Este documento puede ser reproducido en todo o en parte, por cualquier medio, siempre que se cite explícitamente su procedencia

Eficacia y efectividad de las pruebas genéticas para el diagnóstico de la estenosis coronaria

Revisión sistemática

Efficacy and effectiveness of
genetic testing for diagnosis of
coronary stenosis. Systematic
review. *Executive summary*

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA



MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
de Tecnologías y Prácticas en el Sistema Nacional de Salud



JUNTA DE ANDALUCÍA
COMISIÓN DE IGUALDAD, SALUD Y POLÍTICAS SOCIALES

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: Dra. Aurora Llanos Méndez y Dra. Inmaculada Villén Salán.
- Documentación: Rebeca Isabel Gómez, Dra. Inmaculada Villén Salán y Dra. Aurora Llanos Méndez.
- Obtención de los datos: Dra. Inmaculada Villén Salán y Dra. Aurora Llanos Méndez.
- Análisis y presentación de resultados: Dra. Inmaculada Villén Salán y Dra. Aurora Llanos Méndez.
- Elaboración del manuscrito: Dra. Inmaculada Villén Salán y Dra. Aurora Llanos Méndez.

Este manuscrito ha sido leído y aprobado por todos los autores.

Agradecimientos

Este trabajo se ha beneficiado de forma importante de las aportaciones de la Dra. Isabel Espejo Portero. Facultativo Especialista de Área Bioquímica Clínica. Citogenética. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

La Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía y los autores agradecen al revisor de este texto el esfuerzo realizado, su dedicación y sus aportaciones.

Los contenidos del informe son responsabilidad de los autores.

Índice

Índice de tablas y figuras.....	11
Puntos clave.....	13
Key points.....	15
Descripción de la tecnología.....	17
Características clínicas.....	25
Justificación.....	29
Objetivos.....	31
Metodología.....	33
Resultados.....	35
Aspectos económicos.....	49
Discusión.....	51
Referencias.....	55
Anexos.....	63

Índice de tablas y figuras

Tabla 1. Esquema de la estructura del algoritmo y genes	19
Tabla 2. Descripción de los artículos originales	38
Tabla 3. Factores analizados en la variabilidad intra-batch.....	41
Tabla 4. Validez diagnóstica de la prueba genética Corus® CAD	46
Figura 1. Riesgo de sesgo según QUADAS-2.....	43

Puntos clave

- La determinación, mediante la prueba genética Corus® CAD, de los niveles de expresión genética de 23 genes de líneas celulares presentes en sangre periférica, asociadas con la formación de la placa ateromatosa, permitiría un diagnóstico menos invasivo de la enfermedad coronaria en el marco de una medicina más personalizada.
- Se realizó una revisión sistemática para determinar la eficacia, tanto en términos de validez diagnóstica como de precisión, y la efectividad del test genético sanguíneo utilizado para la detección de la enfermedad coronaria.
- Se consultaron las bases de datos referenciales MedLine, EMBASE y *Web of Science* (hasta abril de 2013). También se buscó en la base de datos del *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD), en la *Cochrane Library*, en el *Nacional Institute for Health and Care Excellence* (NICE) y en fuentes de información específicas de tecnologías emergentes.
- Se seleccionaron artículos originales de pruebas diagnósticas que incluyeron adultos sintomáticos con sospecha de enfermedad coronaria. Sólo se consideraron aquellos estudios con resultados sobre validez de la prueba, precisión diagnóstica o efectividad.
- Un investigador extrajo los datos de los artículos. Se evaluó la calidad según la herramienta QUADAS para los artículos de pruebas diagnósticas y la herramienta de OSTEBA para las series de casos. Para determinar el nivel de evidencia se siguieron los criterios descritos por NICE. Se realizó una síntesis de datos cualitativa.
- Se localizaron 529 documentos sin duplicados. De los 12 trabajos que fueron leídos a texto completo, finalmente se seleccionaron 6 para su análisis, 3 estudios de pruebas diagnósticas, un estudio de precisión, una serie de casos y un informe de síntesis de tecnologías emergentes. Los estudios de pruebas diagnósticas se encontraban en fase III de Sackett, destacando la alta calidad metodológica de los mismos. La sensibilidad obtenida para el test fue superior al 80 %, mayor que la especificidad, que no superó el 53 %. Los cocientes de probabilidad oscilaron entre 1,5 y 1,85 en el caso de los positivos,

indicando escasa capacidad del test para diagnosticar la enfermedad. Respecto a la utilidad clínica, la probabilidad de predecir eventos cardiovasculares adversos y revascularizaciones durante la evolución de los pacientes aumentó hasta 4 veces en aquellos con puntuaciones del algoritmo ≥ 15 con respecto a los de < 15 . En cuanto a la precisión, la variabilidad aportada por el laboratorio se debió principalmente a los reactivos utilizados para el análisis.

- La prueba genética en sangre periférica para diagnóstico de enfermedad coronaria obstructiva, pese a estar fundamentada en estudios de alta calidad, no fue útil para su propósito. La especificidad de la prueba fue baja, mostrando poca capacidad para diagnosticar la enfermedad.

Key points

- The determination of gene level expression of 23 genes in circulating whole-blood cells with the genetic test Corus® CAD, which are associated with atherosclerotic plaque formation, would allow a less invasive diagnosis of coronary artery disease in the framework of a more personalized medical approach.
- A systematic review was performed to determine the efficacy, both in terms of diagnostic validity and precision, and the effectiveness of a genetic blood test for detecting coronary disease.
- Medline, EMBASE and Web of Science (until April 2013) were consulted. We also searched in the database of The Centre for Reviews and Dissemination (CRD), the Cochrane Library, the National Institute for Health and Care Excellence (NICE), and in specific information sources of emerging technologies.
- Original articles about diagnostic tests that included adults with symptoms who are likely to have coronary disease were selected. We only considered those studies with accuracy, diagnostic precision or effectiveness outcomes.
- A researcher extracted data from the articles included. Studies were assessed for quality using the QUADAS evaluation tool for diagnostic tests and the OSTEBA evaluation tool for case series. We determined the level of evidence in accordance with the NICE guideline criteria. We conducted a qualitative data synthesis.
- We identified 529 references without duplicates. We selected for analysis 6 studies out of the 12 initially read to full text. Three were on diagnostic tests and the others: a study of precision (1), a series of cases (1) and a synthesis report of emerging technologies (1). The studies on diagnostic test were in phase III according to Sackett's classification, with special emphasis in its high methodological quality. The sensitivity of the test was over 80 %, higher than the specificity that no exceeded the 53 %. Likelihood ratios ranged between 1.5 and 1.85 in positive cases, indicating a weak capacity to diagnose the disease. Regarding the clinical usefulness, the probability of predicting adverse cardiovascular events and revascularizations during the patient's progress increased up to 4 times in those with scores of the algorithm ≥ 15 with respect

to those of < 15 . Regarding the precision, the variability in the results was mainly due to the reagents used for analysis.

- The genetic test on peripheral blood for the diagnosis of the coronary artery disease, despite of being founded on high quality studies, was not useful for its purpose. The specificity of the test was low, suggesting that the test's accuracy for diagnosing the disease is poor.

Descripción de la tecnología

Nombre de la tecnología

Pruebas genéticas en sangre periférica para el diagnóstico de estenosis coronaria. Actualmente sólo se encuentra una prueba comercialmente disponible con el nombre de Corus® CAD¹ (Cardio DX, Palo Alto, California).

Descripción de la tecnología

Corus® CAD es un test de expresión génica para el diagnóstico cuantitativo in vitro de la enfermedad coronaria obstructiva, definida como una o más lesiones ateroscleróticas coronarias que causan estenosis igual o mayor al 50 % del diámetro del vaso². Esta prueba usa la reacción en cadena de la polimerasa a tiempo real (qRT-PCR), realizada de forma posterior a una reacción de transcriptasa inversa (RT-PCR), para cuantificar el nivel de expresión (actividad genética o producción de ARN) de 23 genes en células de sangre periférica. Mediante la medición de los cambios de expresión génica que ocurren cuando se desarrolla la enfermedad coronaria, el médico puede evaluar la existencia de la misma en la actualidad, o bien la probabilidad de padecerla en un futuro^{1,2}.

Estos 23 genes se combinan según un algoritmo validado con funciones ponderadas que contiene, además, datos de edad y sexo del paciente (Anexo 1). Este algoritmo contempla dos ítems: funciones de edad sexo-específicas para la probabilidad de padecer enfermedad coronaria obstructiva, y valoración de la expresión génica que refleja cambios en la misma dentro de un tipo de célula (linfocitos T y B, neutrófilos, células *natural killers*), cambios en las proporciones de determinados tipos celulares o la combinación de ambos. Este segundo ítem se relaciona con la implicación de la respuesta inmune innata en la génesis de la placa de ateroma. Este hecho se pone de manifiesto con la presencia aumentada de genes sobrerregulados expresados preferentemente en los tipos celulares anteriormente mencionados. Estos difieren de los tradicionalmente descritos en la literatura (monocitos y células T -estos últimos relacionados con la inmunidad adquirida-), como relacionados de forma más consistente con la placa de aterosclerosis^{2,4}.

Estos 23 genes son clasificados en 6 grupos que permiten analizar la respuesta inflamatoria e inmunológica mediante la cuantificación de la

activación de neutrófilos, la proporción de células B, T y *natural killers*, así como el estudio de fenómenos de muerte celular (apoptosis y necrosis). Los 6 grupos se estudian a su vez en hombres y en mujeres salvo aquellos que son sexo-específicos (Tabla 1: Panel de genes). El resultado de la aplicación del algoritmo se expresa como una puntuación de 0 a 40 que pretende clasificar a los sujetos según presenten o no estenosis coronaria igual o mayor al 50 % del diámetro del vaso. Cuanto mayor es el valor de la puntuación obtenida, mayor sería la probabilidad de padecer enfermedad coronaria, estableciéndose como umbral una puntuación de 14,75 que corresponde a una probabilidad de enfermedad del 20 %^{1,2,5}.

Para la realización de esta técnica se utiliza una muestra de sangre periférica. Además, los pacientes deben cumplimentar un cuestionario previo (Corus® CAD Test Requisition Form) como requisito necesario para el análisis de los datos¹.

El proceso a seguir para la realización de la prueba es el siguiente^{1,2,6}:

1. *Recogida, almacenamiento y transporte de la muestra*: el equipo de toma de muestras suministrado por el fabricante se presenta en dos modalidades, una individual (*patient sample kit*), y otra preparada para diez pacientes (*collection pack*).
 - La sangre periférica extraída de los pacientes mediante el método habitual, se deposita en tubos específicos (PAXgene® Blood RNA Tube) que contienen un reactivo estabilizante, pudiendo ser almacenados a temperatura ambiente (18°C – 25°C) siempre y cuando se envíen al laboratorio acreditado propiedad de CardioDx, el mismo día de la extracción.
 - El transporte se realiza utilizando el sistema de almacenaje refrigerado NanoCool® Cooling System que debe ser activado para que mantenga la muestra en determinadas condiciones de temperatura, encontrándose la temperatura de transporte entre 2°C y 10°C, y la de almacenamiento en -20°C.
2. *Extracción de ARN de la sangre y cuantificación del mismo*: usando robots de manipulación de líquidos intercambiables (Agencourt RNAdvance system).
3. *Síntesis del ADN complementario*: mediante transcripción inversa sobre el ARN aislado.
4. *Amplificación del cADN*: mediante la qRT-PCR para medir los niveles de expresión de los 23 genes, utilizando diferentes ciclos de temperatura.

5. Asignación de una puntuación según el algoritmo validado (Anexo 1).
6. *Interpretación de los resultados:* los resultados son enviados al médico solicitante en aproximadamente 3 días desde el momento de la extracción. La puntuación asignada al paciente, junto con la información clínica extraída de la anamnesis y la exploración, ayuda al facultativo a evaluar la probabilidad de que un determinado síntoma presentado por el paciente se deba a una obstrucción coronaria.

Hombres		Mujeres	
Grupos o fenómenos celulares a los que pertenece cada gen	Genes	Grupos o fenómenos celulares a los que pertenece cada gen	Genes
Activación de neutrófilos y apoptosis	IL18RAP TNFAIP6 CASP5 IL8RB TNFRSF10C TLR4 KCNE3	Activación de neutrófilos y apoptosis	IL18RAP TNFAIP6 CASP5 IL8RB TNFRSF10C TLR4 KCNE3
Proporción de activación de neutrófilos-linfocitos	S100A8 S100A12 CLEC4E RPL28*	Activación normalizada de neutrófilos	S100A8 S100A12 CLEC4E NCF4* AQP9*
Proporción de activación de células NK-células T	SLAMF7 KLRC4 TMC8 CD3D	Proporción de activación de células NK-células T	SLAMF7 KLRC4 TMC8 CD3D
Proporción de células B/T	SPIB CD79B TMC8 CD3D	Proporción de células B/T	SPIB CD79B TMC8 CD3D
Sin datos	AF289562 normalizado a la media de (TFCP2-HNRPF)	Sin datos	AF289562 normalizado a la media de (TFCP2-HNRPF)
Sin datos	TSPAN16 normalizado a la media de (TFCP2+HNRPF)	Sin datos	Sin datos

* Genes específicos de sexo.

Estado de desarrollo de la tecnología

Según información obtenida de la propia empresa, la prueba ha superado la fase de validación¹. Actualmente está comercializada en EE.UU. En abril del presente año, CardioDx llegó a un acuerdo para comercializar la prueba en India^a.

El kit de Corus[®] CAD no está comercializado por lo que no se encuentra sujeto a las normas de la *Food and Drug Administration* (FDA) americana. Los laboratorios que usan su propio test pero no comercian con sus kits están sujetos a las Recomendaciones para la Mejora del Laboratorio Clínico de 1988, supervisadas por Centros para Servicios de Medicare y Medicaid en EE.UU.

Difusión

En EE.UU, Corus[®] CAD está cubierto por el sistema de seguros Medicare del cual se benefician más de 40 millones de personas en EE.UU. y ha sido utilizado por los facultativos en más de 38.000 pacientes durante la práctica clínica habitual de este país^b.

Tecnologías alternativas

Las pruebas habitualmente más utilizadas en la práctica habitual para el diagnóstico de enfermedad coronaria son:

Técnicas invasivas

- Cateterismo coronario o angiografía coronaria:

Desde la década de los 50, la angiografía invasiva mediante rayos X ha constituido el principal método (*gold standard*) para el diagnóstico de estenosis coronaria⁷⁻⁹. Esta técnica utiliza rayos X para obtener imágenes del flujo sanguíneo de las arterias coronarias, mediante la inyección de una sustancia de contraste, a través de un procedimiento de cateterización cardíaca¹⁰.

^a <http://www.prnewswire.com/news-releases/cardioidx-and-core-diagnostics-india-announce-exclusive-corus-cad-product-marketing-and-sales-agreement-204742611.html>

^b http://www.cardioidx.com/images/pressreleases/press_release_impactcard_publication_51913_9183.pdf

Técnicas no invasivas

- Ergometría o prueba de esfuerzo:

Esta prueba consiste en la realización de ejercicio físico en un tapiz rodante o bicicleta estática para reproducir el dolor isquémico, sometiendo al corazón a un esfuerzo físico intenso mientras se monitoriza el ritmo y la presión arterial. Simultáneamente se realiza un control clínico, electrocardiográfico y hemodinámico en busca de alteraciones electrocardiográficas que pudieran estar ausentes en situación de reposo^{11,12}. Además de ayudar al diagnóstico correcto, la ergometría es útil para valorar el pronóstico en aquellos pacientes con enfermedad coronaria ya conocida, así como para valorar el efecto del tratamiento¹¹.

El electrocardiograma (ECG) de esfuerzo es más sensible y específico que el ECG en reposo para detectar isquemia miocárdica, y por razones de disponibilidad y coste es el test de elección, según la Asociación Europea de Cardiología, para identificar isquemia inducible en la mayoría de los pacientes con sospecha de angina estable. Descensos del ST de 0,1 mV o de 1 mm definen un test positivo y la sensibilidad y especificidad para la detección de estenosis significativa oscila entre el 23 y el 100 % (media 68 %) y el 17 – 100 % (media 77 %), respectivamente¹³.

En determinados pacientes la prueba puede no ser concluyente, por ejemplo, si no se consigue al menos un 85 % del ritmo cardíaco máximo en ausencia de síntomas de isquemia, si el ejercicio se ve limitado por déficits motores, prótesis u otros problemas no cardiogénicos o si los cambios electrocardiográficos son equívocos. Salvo que el paciente presente una muy baja probabilidad pre-test (10 %), una prueba no concluyente debería seguirse de un test diagnóstico no invasivo antes de indicar la angiografía coronaria. Tampoco debe indicarse en pacientes que tomen fármacos antianginosos, ya que una prueba de esfuerzo "normal" en estos sujetos no excluye enfermedad coronaria¹³.

- Tomografía computarizada:

La visualización del árbol arterial coronario mediante a tomografía computarizada (TC) multicorte de 64 o más coronas de detección ha supuesto en los últimos años un importante avance tecnológico¹⁴⁻¹⁶. Este procedimiento tiene una alta capacidad para descartar enfermedad coronaria en población con alta prevalencia, especialmente los equipos de 64 cortes, sin embargo no está exenta de problemas como no conseguir la visualización completa del árbol coronario, no estar libre de efectos adversos y no haberse estudiado los resultados en salud o en cambios organizativos. Los valores de

sensibilidad y especificidad así como el cociente de verosimilitud positivo y negativo de esta prueba son respectivamente 98 %, 94 %, 12,92 y 0,03⁸.

Los resultados del estudio prospectivo multicéntrico ACCURACY¹⁴ (evaluación a través de TC multicorte de pacientes sometidos a angiografía coronaria invasiva) hablan de una sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo para la detección de estenosis coronaria ≥ 50 %, del 95 %, 83 %, 64 % y 99 %, respectivamente, otorgándole una alta precisión diagnóstica para la detección de patología obstructiva coronaria¹⁴. Estos valores coinciden con los aportados por la revisión sistemática realizada por Powell *et al.* en 2012, en la que estudiaron un total de 1.188 pacientes⁹.

- Resonancia magnética:

La visualización del árbol arterial coronario asociada a resonancia magnética (RM) o angiografía por resonancia magnética (MRA según sus siglas en inglés) se generaliza a principios de los 90 cuando se describe la angiografía con contraste por RM¹⁷. Desde el punto de vista técnico es una prueba mínimamente invasiva, sin exposición a radiaciones ionizantes, que permite obtener imágenes en cualquier plano con alta resolución espacial y con capacidad de diferenciación tisular sin emplear contraste intravenoso. Los valores de sensibilidad y especificidad son 89 % y 76 %, respectivamente¹⁸. La MRA aporta información diagnóstica tanto a nivel anatómico como funcional^{13,19} y entre sus indicaciones se incluye la cuantificación de la función cardíaca, la valoración de la perfusión y viabilidad miocárdica en pacientes con antecedentes de cardiopatía isquémica y la vascularización coronaria²⁰.

La revisión sistemática realizada por Hamon *et al.*²¹ en 2012, indicó que la angiografía usando RM bajo condiciones de estrés presentó una alta sensibilidad (89 %) para la detección de enfermedad coronaria obstructiva, aunque su especificidad fue moderada (80 %).

- Tomografía de emisión de fotones únicos (en inglés SPECT: *single photon emission computed tomography*):

La SPECT usa trazadores radioactivos junto a un tomógrafo para obtener datos que posteriormente una computadora transforma en imágenes bi- o tridimensionales. Tras la inyección en vía periférica de una pequeña cantidad de sustancia radiactiva, el escáner capta imágenes de aquellas zonas del interior del organismo donde las células han almacenado dicho trazador, así, esta tecnología proporciona información sobre el flujo sanguíneo a los tejidos (caso de la isquemia cardíaca), o reacciones químicas propias del metabolismo²². La ventaja de este método es que puede ser usado para observar procesos bioquímicos y fisiológicos a la vez

que determina el tamaño y volumen del órgano, con una sensibilidad del 88 % y especificidad del 61 %¹⁸.

Desde hace algunos años, la posibilidad de obtener imágenes de perfusión cardíaca sincronizadas con el ECG, o *gated*-SPECT, permite estudiar en una misma exploración el estado de la perfusión miocárdica y la función ventricular, dos aspectos decisivos en el diagnóstico y el pronóstico de la enfermedad coronaria. Inyectando al paciente un radiotrazador y mediante su capacidad para medir la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y calcular los volúmenes ventriculares, a la vez que evalúa la perfusión miocárdica, la *gated*-SPECT mejora la exactitud diagnóstica del estudio de perfusión miocárdica y aumenta su especificidad al permitir una mejor identificación de los artefactos por atenuación y una mejor valoración de la gravedad de la cardiopatía isquémica^{23,24}. Por otra parte, si se realiza esta prueba induciendo la isquemia mediante la alternancia de condiciones de estrés y de reposo, inyectando el radiotrazador también en los momentos de esfuerzo, se consigue captar anomalías que no están presentes durante el descanso²⁵.

- Tomografía de emisión de positrones (en inglés PET: *positron emission tomography*):

La PET coronaria es una tecnología de imagen de alto rendimiento para el estudio de la función cardíaca que ofrece, con elevada sensibilidad, imágenes de la distribución de biomarcadores en todo el organismo²⁶. Su utilidad ha ido en aumento con la disponibilidad de equipos híbridos de PET/angioTC (PET/TC), que permiten una integración de la información anatómica y funcional¹⁵, con una sensibilidad del 84 % y especificidad del 81 %¹⁸.

La resolución espacial de una imagen clínica ya reconstruida es del orden de los 4-7 mm en 10-20 minutos, siendo superior a las técnicas nucleares convencionales, lo que permite la identificación de radiotrazadores en concentraciones del orden de pico-nanomolares¹⁵.

Características clínicas

Tipo de tecnología

Diagnóstico y predicción del riesgo.

Ámbito de aplicación de la tecnología

Hospitalario y ambulatorio.

Indicaciones

Corus® CAD está indicado en pacientes no diabéticos, que no hayan sido diagnosticados previamente de infarto de miocardio o de angina inestable de alto riesgo. Igualmente no son candidatos a la prueba aquellos pacientes que hayan sido sometidos a maniobras invasivas de revascularización coronaria o estén bajo tratamiento con corticoides o fármacos inmunosupresores, o sometidos a quimioterapia.

Las arterias coronarias epicárdicas son el principal lugar de afectación de la enfermedad aterosclerótica. Los principales factores de riesgo de aterosclerosis (elevados niveles plasmáticos de lipoproteínas de baja densidad (LDL), bajos niveles de lipoproteínas de alta densidad (HDL), tabaquismo, hipertensión y diabetes mellitus) alteran las funciones normales del endotelio vascular, lo que origina la pérdida de la barrera defensiva frente a la formación de la placa aterosclerótica. Este proceso se desarrolla a velocidades irregulares en diferentes segmentos del árbol coronario epicárdico y conduce eventualmente a reducciones segmentarias en el área de la sección transversal del vaso²⁷.

Cuando una estenosis reduce el diámetro de una arteria epicárdica en un 50 %, hay una limitación de la capacidad de aumentar el flujo para satisfacer la creciente demanda miocárdica. Cuando el diámetro se reduce al 80 %, el flujo sanguíneo en reposo puede ser reducido y, a partir de ahí, las disminuciones más pequeñas de la zona estenótica pueden reducir drásticamente el flujo coronario y causar isquemia miocárdica en reposo o con esfuerzo mínimo²⁷.

La cardiopatía isquémica puede presentarse bajo diferentes formas clínicas que incluyen, además de la insuficiencia cardíaca y la muerte súbita²⁸:

- Angina de pecho estable o angina crónica estable.
- Síndrome coronario agudo (SCA) que incluye:
 - Angina inestable.
 - Infarto de miocardio (IAM).

La angina de pecho estable es la expresión clínica más común de la cardiopatía isquémica crónica sintomática y la manifestación inicial de la enfermedad coronaria en más de la mitad de los pacientes²⁹.

Número de pacientes

En 2010, la Asociación Americana de Cardiología estimó en 17,6 millones el número de personas con enfermedad coronaria en EE.UU., incluyendo 8,5 millones diagnosticadas de infarto de miocardio y 10,2 millones de angina de pecho³⁰. En este país aparecen aproximadamente 500.000 nuevos casos de angina estable cada año de los cuales 320.000 son hombres y 180.000 mujeres. El riesgo de desarrollar enfermedad coronaria después de los 40 años se estimó en 49 % en hombres y 32 % en mujeres. No obstante, en mayores de 70 años el riesgo desciende al 35 % en hombres y 24 % en mujeres^{31,32}.

En Europa se calcula que, en 2010, la tasa de incidencia de la angina estable por cada 1.000 personas de edades superiores a 30 años estuvo comprendida entre 2,65 y 4,54³³.

En el caso de España, para 2013 se proyecta una incidencia de IAM de 1,74 por 100.000 habitantes en hombres mayores de 75 años y de 1,09 por 100.000 en mujeres del mismo intervalo de edad. En ese mismo año, Andalucía será la región de España con mayor número de casos de síndrome coronario agudo (IAM, angina inestable), tanto en hombres como en mujeres, con un mayor número de casos en el grupo de 25-74 años. Esta comunidad junto con Cataluña, Comunidad Valenciana y Comunidad de Madrid, acumulará más del 50 % de los casos totales y de los casos mortales de síndrome coronario agudo, tanto poblacionales como de hospitalizados³⁴. En el contexto internacional, estas cifras son de las más bajas del mundo según se desprende de los resultados del estudio MONICA, pero a nivel nacional la incidencia de IAM supera a la incidencia conjunta de cáncer de colon, recto, pulmón y mama, lo que pone de manifiesto la magnitud de esta patología³⁵.

La enfermedad coronaria es la principal causa de muerte en adultos en EE.UU, contabilizándose por esta causa aproximadamente 1 de cada 3 muertes en sujetos mayores de 35 años³². Alrededor del 82 % de personas que fallecen en EE.UU. a causa de enfermedad coronaria tienen 65 años o más^{31,32}. Aunque la tasa de mortalidad asociada a la enfermedad coronaria varía de un país a otro y ha descendido en las pasadas cuatro décadas, esta enfermedad continuará siendo, de aquí al año 2030, la primera causa de muerte y discapacidad en países desarrollados y la tercera en países en vías de desarrollo^{32,36}.

En Europa, aproximadamente 1 de cada 5 mujeres y 1 de cada 4 hombres mueren a causa de enfermedad coronaria, calculándose que esta patología origina el 20 % de todas las muertes en hombres antes de los 75 años y el 18 % en mujeres antes de esta edad³⁰. En nuestro país, el 30 % es causada por la enfermedad coronaria. En concreto, el IAM originó en 2007 el 64 % de todas las defunciones, estimándose que más de un tercio de los pacientes fallecían antes de llegar al hospital²⁸. Según el sexo, la enfermedad coronaria sigue suponiendo la causa individual más frecuente de muerte para los hombres y la segunda para las mujeres, siendo tanto a los 28 días del IAM como a los 6 meses en los pacientes hospitalizados, mayor en las mujeres que en los hombres de todos los grupos de edad³⁴. Según los últimos datos disponibles en la edición de 2012 del *European Cardiovascular Diseases Statistics*, en 2009 se produjeron un total de 20.320 muertes por enfermedad coronaria en hombres y 15.294 en mujeres. Un dato más que nos habla de la carga de esta enfermedad es el cálculo de los años potenciales de vida perdidos (APVP), que en España en 2008 fueron 288 por cada 100.000 habitantes en hombres y 49 en mujeres, lo que representó el 7 % del total de las causas de muerte en hombres y 3 % en mujeres³⁷. En la Comunidad Andaluza, la tasa de mortalidad por cardiopatía isquémica ajustada por edad por 100.000 habitantes, para los años 2005 a 2009, disminuyó de 71,09 en 2005 a 57,10 en 2009³⁸. Para 2013, la estimación del número de eventos de síndrome coronario agudo mortales en 28 días es de 783 (50 % en mayores de 75 años) para los hombres y 577 (70 % en mayores de 75 años) entre las mujeres³⁴.

Justificación

Este informe de evaluación ha sido realizado a petición de la Comisión de Prestaciones, Aseguramiento y Financiación, dependiente del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, a propuesta del Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad.

El Observatorio de Tecnologías Emergentes de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA) detecta, prioriza y evalúa las tecnologías nuevas y emergentes, proporcionando herramientas que anticipan el impacto de éstas y ayudan a la toma de decisiones por parte de la Administración Sanitaria y el personal sanitario.

En patología coronaria, la posibilidad de detectar la enfermedad en estadios iniciales podría suponer una mejora en la evolución del paciente en la medida que permite modificar los hábitos de vida y abordar el manejo terapéutico de la misma en sus fases más tempranas.

El estudio de la carga genética del individuo y su implicación en el desarrollo de determinadas enfermedades ha supuesto un paso adelante en la detección de patologías cardiovasculares, como ha sido el caso del estudio de los polimorfismos genéticos y su implicación en estas patologías^{2,39,40}. Los test genéticos en sangre periférica se vienen utilizando desde la pasada década, presentando varias ventajas sobre los métodos actuales, tales como la no exposición al paciente a radiación ni a contrastes intravenosos^{2,39}. Respecto a las técnicas actuales para el diagnóstico de enfermedad coronaria, la angiografía, pese a ser considerada como *gold standard*, es cara e invasiva, además de suponer un riesgo para los pacientes^{2,41}. Los métodos diagnósticos denominados "no invasivos", como la TC, no lo son del todo pues exponen a los enfermos a radiaciones ionizantes y sustancias de contraste².

En este contexto, el previsible impacto sobre la detección de la coronariopatía utilizando una técnica menos invasiva, como actuación en Salud Pública, justificaría la revisión de la evidencia disponible relacionada con esta tecnología con la finalidad de valorar su implementación como estrategia de apoyo al diagnóstico poblacional.

Objetivos

Los objetivos generales de los informes de síntesis de tecnologías emergentes son:

- Detectar precozmente nuevas tecnologías o cambios en las existentes con impacto potencial sobre el Sistema Sanitario.
- Sintetizar la información disponible sobre las tecnologías detectadas.
- Aportar información actualizada que ayude a la toma de decisiones en los distintos niveles del Sistema Sanitario.

Con este trabajo se pretende dar respuesta a la siguiente pregunta de investigación:

¿Son eficaces –en términos de validez diagnóstica y precisión– y efectivos –utilidad clínica– los test genéticos sanguíneos empleados en el diagnóstico de estenosis coronaria?

Los objetivos específicos se centran en valorar la eficacia, medida en términos de validez diagnóstica (sensibilidad, especificidad, valores predictivos y cocientes de probabilidad) y precisión (precisión diagnóstica inter-intraobservador), y efectividad (utilidad clínica) de los test genéticos sanguíneos utilizados para el diagnóstico de enfermedad coronaria.

Metodología

1. Tipo de estudio

Revisión sistemática de la literatura siguiendo las recomendaciones recogidas por la declaración PRISMA⁴². Para la valoración del riesgo de sesgo en el establecimiento de la calidad de los artículos originales se siguieron los criterios recomendados por la herramienta QUADAS⁴³ 2. La síntesis de los resultados se realizó de forma cualitativa. El método seguido para establecer el nivel de evidencia fue el descrito por el *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*⁴⁴.

2. Búsqueda

Las siguientes bases de datos referenciales fueron consultadas hasta abril de 2013: MedLine, EMBASE, *Web of Science* y el registro de ensayos clínicos de la *Cochrane Library*. También se buscó en la Red Internacional de Agencias de Evaluación de Tecnologías (INAHTA) a través de la base de datos del *Centre for Reviews and Dissemination (CRD)*, en el *International Information Network on New and Emerging Health Technologies (EuroScan)*, en la *Food and Drug Administration (FDA)* y en el registro de ensayos clínicos norteamericano *ClinicalTrials.gov*^c. Además se buscó en el *Metaregister of Controlled Trials*^d y en el *International Clinical Trials Registry Platform* de la Organización Mundial de la Salud (OMS)^e.

Se realizó una revisión manual en los sitios WEB de agencias no incluidas en INAHTA y de instituciones nacionales e internacionales como el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, la OMS, los *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)*, *The Emergency Care Research Institute (ECRI)*, NICE, así como una revisión secundaria a partir de las referencias bibliográficas de los artículos recuperados.

La estrategia de búsqueda se muestra en el Anexo 2.

Para la evaluación de la calidad metodológica y la probabilidad de sesgos se utilizaron la herramienta QUADAS^{43,45} y la ficha de lectura crítica para series de casos de OSTEBA⁴⁶(Anexo 3).

^c <http://clinicaltrial.gov/>

^d <http://www.controlled-trials.com/mrct/>

^e <http://www.who.int/trialsearch/Default.aspx>

3. Criterios de selección de los artículos recuperados

Criterios de inclusión:

- **Población:** personas con síntomas de estenosis coronaria (sospecha de patología isquémica cardíaca).
- **Intervención:** diagnóstico genético de enfermedad coronaria determinado en sangre periférica.
- **Comparación:** angiografía, técnicas de perfusión coronaria.
- **Resultados:** eficacia en términos de validez diagnóstica (sensibilidad, especificidad, valores predictivos, cocientes de probabilidad, curva ROC), precisión (precisión diagnóstica inter-intraobservador) y efectividad o utilidad clínica (mortalidad y morbilidad).

Criterios de exclusión:

- Estudios no originales: cartas al director, editoriales.
- Abstracts de congresos.
- Estudios preclínicos realizados sobre animales, *ex vivo* o *in vitro*.

4. Extracción de los datos

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 y el seguimiento. Variables específicas incluyeron indicadores de eficacia (sensibilidad, especificidad, valores predictivos, cocientes de probabilidad, curva ROC), reproducibilidad (variabilidad debida al laboratorio, al proceso, al operador, al equipo de procesamiento y análisis de muestras) y efectividad (morbilidad y mortalidad).

Resultados

Resultado de la búsqueda

De un total de 655 referencias se localizaron 529 documentos sin duplicados procedentes de todas las bases de datos empleadas. Se realizó una primera selección sobre título y resumen, descartándose inicialmente 517 documentos por no cumplir con los criterios de inclusión o por cumplir alguno de los criterios de exclusión. De los 12 trabajos que fueron leídos a texto completo, finalmente se seleccionaron 6 para su análisis, 5 estudios originales y un informe de síntesis de tecnologías emergentes (Anexo 4).

Descripción y calidad de los artículos

Informes de síntesis

El instituto ECRI publicó un informe de síntesis⁴⁷ con fecha septiembre de 2012. Se realizó una revisión no sistemática de la literatura (periodo de búsqueda no definido) en la base de datos referencial Pubmed y otras bases en Internet, para identificar estudios clínicos sobre la precisión y utilidad diagnóstica. La mayoría de resultados encontrados fueron resúmenes presentados en conferencias, que hablaban sobre el estudio PREDICT. Se recopilaron 3 resúmenes de artículos originales^{2,48,49}, dos de ellos en revisiones por pares y el tercero como literatura no publicada hasta esa fecha. Los 3 trabajos se encuentran incluidos en nuestra revisión. La conclusión a la que llegaron los autores fue que la evidencia de los trabajos analizados (basados en revisiones de resúmenes) sugería que Corus[®] CAD podría ser usado como ayuda para identificar pacientes con probabilidad de presentar estenosis coronaria de al menos el 50 % del diámetro del vaso. Las áreas bajo la curva fueron inferiores a 0,8, sugiriendo que la validez del test para detectar enfermedad obstructiva era aceptable en general.

Estudios originales

Tres de los 5 artículos^{2,41,49} fueron estudios de pruebas diagnósticas con diseño prospectivo fase III de Sackett⁵⁰ donde se analizó la validez de la prueba. El trabajo de Rosenberg *et al.*⁴⁸ de 2012 estudió la efectividad a

través de un estudio con diseño de serie de casos. Su objetivo fue describir la relación de los resultados de la prueba genética con la presentación de eventos cardiovasculares adversos e intervenciones de revascularización. En el trabajo de Thomas *et al.*⁴⁹ también se hizo un seguimiento de los mismos fenómenos a lo largo de 6 meses, en los pacientes que intervinieron en el ensayo. Elashoff *et al.*⁶ realizaron un estudio retrospectivo donde se evaluó la variabilidad existente en el laboratorio.

Todos fueron originarios de EE.UU. y todos salvo uno⁶ fueron multicéntricos.

Descripción de la población

Los trabajos analizados en esta revisión se dividen en estudios de pruebas diagnósticas -que a su vez se clasifican en: trabajos derivados del ensayo PREDICT^{2,41} y un artículo⁴⁹ derivado del ensayo COMPASS, y en trabajos de utilidad clínica⁴⁸, derivado también del ensayo PREDICT. En el trabajo de Elashoff *et al.*⁶ sobre precisión diagnóstica, pese a no explicitar claramente que proceda del ensayo PREDICT, se piensa que puede ser así por la coincidencia en el equipo de investigación y en el tipo de prueba analizada¹.

En todos salvo uno se manejaron muestras de más de 400 personas, encontrándose el rango entre 431 en el estudio de Thomas *et al.*⁴⁹ y 1.166 en el de Rosenberg *et al.*⁴⁸. En el trabajo de Elashoff *et al.*⁶ se utilizaron 132 muestras para analizar la variabilidad intra-proceso y 895 muestras para la variabilidad inter-proceso.

La población del trabajo PREDICT estaba constituida por pacientes remitidos a angiografía coronaria, presentando sintomatología (dolor torácico o síndrome clínico anginoso) en el 66 y 68 % de los casos. La media de edad fue 60 años ($\pm 11,5$) con un porcentaje de hombres del 57 %. Entre los factores de riesgo cardiovascular, destacaron una media de presión sistólica de 135 ($\pm 18,3$), un 64 % de dislipémicos, el 35 % de fumadores, un índice de masa corporal medio de 30,8 ($\pm 6,8$) y uso de aspirina en el 66,5 – 69 % de sujetos.

El trabajo desarrollado por Thomas *et al.*⁴⁹ desarrolla el estudio COMPASS (*Coronary Artery Disease Tested in Syntomatic Nondiabetic Patients Referred for Myocardial Perfusion Imaging*). En este estudio, la población la constituyeron pacientes remitidos para pruebas de perfusión miocárdica con sintomatología similar a los del estudio anterior (con un 78 % de sujetos anginosos). La media de edad fue 56 años (± 10) con un porcentaje de hombres del 52 %. Entre los factores de riesgo cardiovascular, destacaron una media de presión sistólica de 130 (± 17),

un 55 % de dislipémicos, el 44 % de fumadores, un índice de masa corporal medio de 30 (\pm 6) y uso de aspirina en el 49 % de sujetos.

En el trabajo de Elashoff *et al.*⁶ se utilizaron 132 y 895 muestras sanguíneas procedentes de donantes anónimos de los que no mencionaron las características demográficas ni clínicas.

Para la población PREDICT^{2,41,48} los criterios de exclusión aparecieron correctamente indicados: presencia de diabetes, enfermedad coronaria conocida o infarto de miocardio previo o actual, síndrome coronario agudo, angina inestable con numerosos factores de riesgo (niveles elevados de creatín-fosfo-kinasa o troponinas), presentar insuficiencia cardíaca grado III o IV de la clasificación *New York Heart Association*, disfunción ventricular izquierda, infección sistémica, regurgitación o estenosis severa en alguna válvula cardíaca, enfermedad autoinmune, reumatológica o hematológica, intervención de trasplante de algún órgano, terapia inmunosupresora, corticoides o cirugía mayor en los dos meses previos, quimioterapia en el año en curso y transfusiones sanguíneas en los dos meses previos.

En el ensayo COMPASS⁴⁹, los criterios de exclusión poblacionales fueron similares a los del estudio PREDICT añadiendo el caso de aquellos pacientes remitidos a tomografía computarizada, entre los que se excluyeron los que presentaban fibrilación auricular, insuficiencia renal conocida o alergia severa al contraste yodado.

Tabla 2. Descripción de los artículos originales					
	PREDICT			Elashoff 2012 ⁶	COMPASS
	Rosenberg 2010 ²	Lansky 2012 ⁴¹	Rosenberg 2012 ⁴⁸		Thomas 2013 ⁴⁹
Diseño	Fase III Sackett		Serie de casos	Variabilidad	Fase III Sackett
Temporalidad	Prospectivo			Retrospectivo	Prospectivo
Población					
N	526 pacientes	1160 pacientes		Variabilidad: - Intra-batch 132 muestras - Inter-batch 895 muestras	431 pacientes
Media de edad, años (DE)	60,3 (11,6) Rango 25,6- 90,9	Total: 59,9 (11,8) Hombres: 59 Mujeres: 60	59,9 (11,8) Rango: 25,5-90,9	No aportado	56 (10)
Hombres, n (%)	299 (56,8)	668 (57,6)		No aportado	225 (52)
Criterios inclusión	<ul style="list-style-type: none"> - Edad de 21 a 99 años - Remitidos para angiografía coronaria - Presencia de síndrome de dolor torácico, angina estable o equivalente anginosos que sugiere isquemia cardíaca - Angina inestable de bajo riesgo - Asintomáticos con alta probabilidad de enfermedad coronaria 			No aportado	<ul style="list-style-type: none"> - Referidos para test de esfuerzo - Presencia de angina o equivalente anginoso
Prueba utilizada	Corus® CAD				
Prueba referencia	Angiografía coronaria (evaluación cuantitativa)			No aplicable	<ul style="list-style-type: none"> - Angiografía coronaria (evaluación cuantitativa) - Angiografía por tomografía computarizada
Medidas de resultados	Para un umbral ≤ 15 : sensibilidad, especificidad, VPP, VPN, AUC	Asociación entre la puntuación del algoritmo y la presencia de enfermedad obstructiva tanto en la población general como en hombres y en mujeres por separado (medida mediante regresión logística)	Asociación entre la puntuación del algoritmo y la probabilidad de presentar eventos adversos o revascularizaciones a los 30 días y 12 meses de seguimiento: - Regresión logística - S, E, VPP, VPN	Variabilidad inter-proceso Variabilidad intra-proceso Variabilidad clínica	<ul style="list-style-type: none"> - Para un umbral ≤ 15: sensibilidad, especificidad, VPP, VPN, AUC - Asociación entre la puntuación del algoritmo y la probabilidad de presentar eventos adversos o revascularizaciones a los 6 meses de seguimiento (medido mediante regresión logística)
AUC: área bajo la curva; E: especificidad; S: sensibilidad; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.					

Descripción de la intervención

Prueba a estudio

La prueba genética en sangre periférica utilizada para el diagnóstico de enfermedad coronaria fue el test Corus[®]CAD en todos los estudios, según el procedimiento estándar.

Prueba de referencia

Angiografía

La prueba de referencia para definir el estatus de enfermedad fue la angiografía coronaria analizada mediante métodos cuantitativos en todos los artículos^{2,41,48,49}. En ninguno de los estudios se ofreció información detallada sobre el procedimiento. Sólo se especificó que las angiografías se realizaron de acuerdo a los protocolos de cada centro. En el estudio de Thomas *et al.*⁴⁹, además, se realizaron al menos 2 visiones ortogonales de las arterias coronarias mayores y doble lectura independiente en el laboratorio de referencia.

En los estudios derivados del ensayo PREDICT las angiografías se llevaron a cabo de acuerdo a protocolos locales, fueron digitalizadas, desprovistas de la identificación y analizadas de forma independiente en una institución diferente a los hospitales o centros asistenciales participantes. Los lectores fueron técnicos entrenados y cegados tanto para las características clínicas como para los resultados del algoritmo. La lectura consistía en identificar visualmente las lesiones causantes de estenosis de más del 10 % del diámetro del vaso, en vasos con diámetro mayor de 1,5 mm. Los técnicos trazaban la luz del vaso a lo largo de la lesión y calculaban el diámetro mínimo, el diámetro de referencia (media de los diámetros normales situados proximal y distal a la lesión) y el porcentaje de estenosis referida al diámetro del vaso.

TC multicorte

En el trabajo de Thomas *et al.*⁴⁹ se realizó angiografía o TC multicorte de 64 coronas (doble prueba de referencia). El criterio para indicar una u otra estuvo determinado por el resultado de la prueba de imagen realizada al inicio (se indicó TC multicorte en el 98 % de los pacientes con SPECT de esfuerzo positivo) y la clínica (se indicó TC multicorte en el 41,6 % de los pacientes con SPECT de esfuerzo negativo). La adquisición de las imágenes así como la reconstrucción de los parámetros se basaron en protocolos locales. El análisis de las imágenes se realizó basándose en un modelo modificado de 17 segmentos de la Asociación Americana del

Corazón (*American Heart Association*). Cada segmento de estenosis fue graduado visualmente y cualitativamente (nada; mínima [$< 25\%$], leve [$25\% - 49\%$], moderada [$50\% - 69\%$], severa [$70\% - 99\%$], ocluida [100%] y no evaluable).

Descripción de las medidas de resultado

Estudios de pruebas diagnósticas

En los estudios derivados del ensayo PREDICT^{2,41,48} así como en el estudio COMPASS⁴⁹, independientemente de la prueba de referencia utilizada, se definieron los pacientes con enfermedad obstructiva como aquellos con una o más placas de aterosclerosis en una (o más) arteria coronaria principal (diámetro de la luz $\geq 1,5$ mm), causando una estenosis $\geq 50\%$ del diámetro del vaso, valorado por análisis angiográfico cuantitativo (y por TC en caso de Thomas *et al.*⁴⁹).

En los estudios de pruebas diagnósticas analizados^{2,41,49} y en el trabajo de Elashoff *et al.*⁶, se calcularon los siguientes resultados principales:

- Validez diagnóstica:
 - Resultado dicotómico: sensibilidad, especificidad, valores predictivos y cocientes de probabilidad^{2,49}.
 - Resultado continuo: área bajo la curva (AUC)^{2,49} y, en el estudio planteado por Lansky *et al.*⁴¹, análisis de regresión logística (OR) para estudiar la relación entre la puntuación en el algoritmo como variable independiente y la presencia o no de enfermedad obstructiva (variable dependiente como estenosis $\geq 50\%$), tanto en la población general como en hombres y en mujeres por separado. El modelo ajustó por edad, sexo, presencia de angina típica, hiperlipemia, hipertensión, interacción edad/sexo y resultado de la prueba de imagen.
- Reproducibilidad o variabilidad⁶ que genera el operador, el equipo y los reactivos utilizados, estimada como desviación típica (DE) mediante métodos de análisis de la varianza (ANOVA), bien en unidades Cp o en diferencia de puntaje en el algoritmo:
 - Variabilidad intra-proceso (intra-batch en inglés): definida como la variabilidad que aporta el operador, la máquina y los reactivos utilizados a cada uno de los 4 procesos que componen el análisis genético (extracción del ARN, síntesis del cADN, adición del cADN a las placas de ensayo y realización de la qRT-PCR).

- Variabilidad inter-proceso (inter-batch en inglés): definida como la variabilidad debida al operador, a la máquina o a los reactivos en el proceso global (incluye 11 factores, ver Tabla 3).
- Variabilidad clínica: definida como la variabilidad obtenida a partir de 21.200 muestras biológicas obtenidas durante el mismo periodo.

Estudios de utilidad clínica (efectividad)

En los estudios de Rosenberg *et al.*⁴⁸ de 2012 y Thomas *et al.*⁴⁹ se calcularon la relación entre la puntuación del algoritmo y la aparición de eventos adversos y revascularización medida como:

- Número de eventos adversos o revascularización medidos a los 30 días y a los 12 meses⁴⁸.
- Factores predictores de eventos cardíacos adversos (infarto de miocardio, accidente isquémico transitorio e ictus) y revascularizaciones: calculado mediante un modelo de regresión logística^{48,49} en el cual la variable dependiente fue la presencia o no de eventos adversos y revascularizaciones (medidos a los 30 días, 12⁴⁸ y 6 meses⁴⁹) y la variable independiente la puntuación obtenida en el algoritmo expresada como variable categórica. No se ofreció información sobre otras variables independientes incluidas en el modelo.

Tabla 3. Factores analizados en la variabilidad intra-batch

Máquina de extracción del ARN	Máquina de adición de la muestra
Kit de extracción del ARN	Operador de adición de la muestra
Operador del ARN	Máquina de la qRT-PCR
Máquina de síntesis del cADN	Placa de ensayo de la qRT-PCR.
Kit del cADN	Operador de la qRT-PCR.
Operador del cADN	

Descripción de la calidad

Estudios de pruebas diagnósticas

Los artículos de pruebas diagnósticas incluidos en la presente revisión^{2,41,49}, todos en fase III de Sackett⁵⁰, se clasificaron como de alta calidad metodológica según la valoración de la escala QUADAS (Anexo 5), correspondiéndose, según NICE⁴⁴, a un nivel de evidencia Ib. El riesgo de sesgo fue bajo en cada uno de los aspectos considerados por la herramienta QUADAS 2, excepto en el caso de Thomas *et al.*⁴⁹ que presentó un sesgo de verificación diferencial por poseer un doble *gold standard*.

Riesgo de sesgo

- Sesgo de selección

El espectro de pacientes fue el adecuado, incluyéndose participantes con sospecha de enfermedad coronaria sin diagnóstico previo. Todos los estudios describieron los métodos usados para seleccionar a los pacientes (criterios de inclusión) y en ellos se indicó el ámbito y uso previsto de la prueba de estudio. La muestra fue consecutiva evitándose el diseño de casos-controles y las exclusiones inapropiadas. Se consideró un bajo riesgo de sesgo en este apartado.

- Sesgo relacionado con la prueba de estudio

Los trabajos describieron adecuadamente la prueba a estudio (cómo se realizó y su interpretación), lo que permitiría su reproducibilidad. En todos los estudios estuvieron disponibles los mismos datos clínicos que en la práctica clínica habitual. El umbral o punto de corte utilizado se especificó con claridad previamente en todos los trabajos. La lectura de la prueba a estudio no estaba cegada para los datos de la prueba de referencia ni los datos clínicos y demográficos de los pacientes. No obstante, el riesgo de sesgo fue bajo dado que la prueba a estudio no está sujeta a una interpretación subjetiva por parte del investigador.

- Sesgo relacionado con la prueba de referencia

La angiografía coronaria fue utilizada por todos los pacientes como prueba de referencia, clasificando correctamente a los sujetos con y sin enfermedad. Todos los trabajos describieron la interpretación, que fue cegada para la prueba a estudio y los datos clínicos. Además, un estudio⁴⁹ utilizó la TC de 64 coronas de detección como doble *gold standard*, describiéndose de igual modo su realización e interpretación. Se consideró un bajo riesgo de sesgo en este apartado.

- Sesgo relacionado con el flujo y cronograma

Todos los trabajos describieron el flujo de pacientes así como a los pacientes excluidos. Los estudios no dejaron claro cuál fue el intervalo de tiempo entre la prueba genética y la angiografía o la TC aunque sí indicaron que las extracciones sanguíneas se efectuaron previas a la realización de las pruebas de referencia. En cualquier caso, dada la enfermedad de que se trata, se presupone que el tiempo transcurrido entre ambas pruebas no debió ser suficientemente prolongado como para permitir el progreso de la enfermedad y la alteración de los resultados. La prueba de referencia se aplicó y fue la misma en todos los pacientes

(angiografía coronaria), excepto en el caso del estudio derivado del ensayo COMPASS, que utilizó dos pruebas de referencia (angiografía coronaria y tomografía computarizada). Este hecho podría ocasionar un sesgo de verificación diferencial, ya que no realizó la angiografía coronaria a aquellos pacientes que resultaron negativos en la prueba de imagen realizada al inicio del estudio. De este modo, pudo haber considerado como verdaderos negativo a posibles falsos negativos de dicha prueba, sobreestimando así la sensibilidad y especificidad de la prueba genética. En todos los estudios se incluyeron todos los pacientes en el análisis. Se consideró la existencia de bajo riesgo de sesgo en este apartado en los artículos derivados del estudio PREDICT, mientras que fue alto para el trabajo de Thomas *et al.*⁴⁹

Aplicabilidad (validez externa según QUADAS 2)

En los trabajos analizados tanto el espectro de pacientes como la prueba de estudio y la prueba de referencia se ajustaron a la pregunta planteada al comienzo de la investigación, por lo que la aplicabilidad de estos estudios fue alta.

Figura 1. Riesgo de sesgo según QUADAS-2

	Risk of Bias				Applicability Concerns		
	Patient Selection	Index Test	Reference Standard	Flow and Timing	Patient Selection	Index Test	Reference Standard
Lansky et al. 2012	+	+	+	+	+	+	+
Ronsenberg et al. 2010	+	+	+	+	+	+	+
Rosenberg et al. 2012	+	+	+	+	+	+	+
Thomas et al. 2013	+	+	+	-	+	+	+

 High	 Unclear	 Low
---	--	--

Estudios de precisión diagnóstica

El estudio de Elashoff *et al.*⁶ presentó limitaciones metodológicas, considerándose de baja calidad. Respecto a la población, no hubo descripción de los pacientes, no se explicitaron los criterios de selección, no se detalló el diagnóstico previo y no pudimos saber si las muestras de los donantes representaban adecuadamente el espectro de pacientes a los que se aplicará el test en la práctica. Los autores describieron adecuadamente las características de las técnicas aunque sin proporcionar detalles sobre el tipo de aparatos, tipo de técnicas, calibración, etc. Respecto a los métodos de análisis estadístico, el análisis de regresión fue descrito de forma incompleta, no indicándose las variables dependientes e independientes ni si se cumplía el criterio de normalidad y homogeneidad de varianzas. Tampoco se indicó cómo se calculó el tamaño muestral. En la medición de la variabilidad clínica como medida de resultado, no se hizo una descripción clara de los criterios con que se definió.

Estudio de utilidad clínica (efectividad)

La utilidad clínica se evaluó en base a series de casos^{48,49}. A pesar de que los estudios fueron diseñados y ejecutados de forma meticulosa, este diseño representa un grado bajo de evidencia (nivel de evidencia 3). Al no contar con grupo control, la efectividad de esta tecnología no puede ser determinada de manera definitiva hasta que no se realicen estudios en los que se comparen las opciones establecidas actualmente con la técnica a estudio.

Los estudios fueron de alta calidad. Se basaron en una pregunta de investigación claramente definida y tanto la población como la intervención se adaptaron al fenómeno que se pretendía investigar. Respecto a los participantes, en ambos estudios se describió adecuadamente la selección de los mismos, los criterios de inclusión y exclusión y las características de los pacientes no incluidos, considerándose adecuados para el estudio. La intervención, predeterminada de antemano, se aplicó de forma rigurosa. El período de seguimiento estuvo correctamente definido, utilizándose los mismos criterios y mediciones para todos los pacientes, por lo que se consideró adecuado. Respecto a los resultados, ambos autores los explicaron adecuadamente pudiéndose verificar desde los datos individuales y ser analizados mediante métodos estadísticos adecuados, considerando que estaban correctamente descritos. Las conclusiones se basaron en los resultados de los estudios, considerando las posibles limitaciones.

Principales resultados

Validez diagnóstica

Los parámetros de validez diagnóstica fueron similares en los estudios PREDICT y COMPASS, alcanzando valores ligeramente superiores en este último. La sensibilidad encontrada estuvo entre 85 % y 89 %, mientras que la especificidad no llegó el 45 %, siendo de 52 % en el COMPASS. Los VPP oscilaron entre el 46 % y 52 %, con VPN superiores al 80 %, llegando a 96 % en el trabajo de Thomas *et al.*⁴⁹. Los cocientes de probabilidad oscilaron entre 1,5 y 1,85 en el caso de los positivos, indicando escasa capacidad del test para diagnosticar la enfermedad. En cuanto a los valores negativos, la prueba se mostró aceptable (0,2 y 0,35). El área bajo la curva alcanzó valores entre 0,7 y 0,79. Según Lansky *et al.*⁴¹, el algoritmo pudo detectar enfermedad obstructiva de manera independiente en hombres (OR 1,99; $p = 0,001$) y en mujeres (OR 3,45; $p = 0,001$).

Precisión

- Variabilidad intra-proceso: en cada uno de los 4 procesos se estimó el componente que mayor variabilidad aportaba, siendo en el caso del proceso de extracción de ARN, de síntesis del cADN y en el de RT-PCR el kit de reactivos con un porcentaje de varianza asociado de 18, 6,9 y 21,8, respectivamente ($p < 0,005$). En la adición a las placas de ensayo no hubo diferencia entre la variabilidad de los dos componentes (máquinas y operador), con un 0,9 % de varianza ($p > 0,005$). La variabilidad intra-proceso fue de 0,092 Cp unit SD o 0,81 puntos en al escala algorítmica, y el gen AF289562 fue el que más contribuyó a la varianza del algoritmo, seguido del CASP5.
- Variabilidad total (o inter-proceso): para identificarla se estudiaron los 11 factores que intervenían en el proceso, siendo los reactivos utilizados en la fase de síntesis del cADN los que más contribuyeron con un 16,9 % de varianza inter-proceso. En general, los reactivos (de los cuatro procesos) fueron los que más contribuyeron a la variabilidad inter-proceso (52 %), seguidos de la variabilidad aportada por el operador y las máquinas con un 18,9 % y 9,2 % respectivamente. Un 19,6 % de la variabilidad quedó sin ser explicada. La variabilidad inter-proceso fue de 0,11 unidades CP o 0,97 puntos en

al escala algorítmica, correspondiendo a un 1,7 % de cambio en la probabilidad de enfermedad obstructiva.

- **Variabilidad clínica:** La variabilidad biológica (DE) calculada en 21.200 muestras clínicas, fue de 1,19 Cp units o 10,5 puntos en la escala algorítmica, correspondiendo a un 18,4 % de cambio en la probabilidad de enfermedad obstructiva.

Tabla 4. Validez diagnóstica de la prueba genética Corus® CAD

Autor y año	Sensibilidad (IC 95 %)	Especificidad (IC 95 %)	VPP (IC 95 %)	VPN (IC 95 %)	CP+* (IC 95 %)*	CP- (IC 95 %)*	AUC
Rosenberg 2010²	85 % (0,80 – 0,90)	43 % (0,38 – 0,48)	46 % (0,41 – 0,51)	83 % (0,78 – 0,89)	1,49 (1,34 – 1,67)	0,35 (0,25 – 0,50)	0,70 (DE = 0,02; p < 0,001)
Thomas 2013⁴⁹	89 % (0,82 – 0,97)	52 % (0,47 – 0,57)	24 % (0,19 – 0,3)	96 % (0,94 – 0,99)	1,85 (1,62 – 2,13)	0,21 (0,1 – 0,42)	0,79 (IC 95 %: 0,73 – 0,84; p < 0,001)

AUC: área bajo la curva; CP+: cociente de probabilidad positivo; CP-: cociente de probabilidad negativo; IC 95 %: intervalos de confianza al 95 % calculados por las autoras; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.

* parámetros calculados por las autoras.

Utilidad clínica (efectividad)

- **Número de eventos adversos y revascularizaciones:** en Rosenberg *et al.*⁴⁸, tras excluir un total de 267 pacientes (23 %) que necesitaron reintervenciones en los primeros 30 días tras la angiografía, hubo 25 pacientes (3 %) que presentaron eventos adversos o necesitaron reintervenciones durante el año de seguimiento (11 y 14 pacientes, respectivamente).
- **Factores predictores:** en Rosenberg *et al.*⁴⁸, usando un umbral ≤ 15 para el que la probabilidad de enfermedad coronaria es < 20 %, la OR para aquellos pacientes con puntuaciones > 15 frente a los de ≤ 15 respecto a presentar eventos cardiovasculares o revascularizaciones a los 30 días y a los 12 meses de la angiografía, fue 4,3 (IC 95 %: 3,0 – 6,4) y 4,3 (IC 95 %: 3,0 – 6,3), respectivamente, ambos con $p < 0,001$. Para ese umbral, la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo del algoritmo para predecir eventos adversos o revascularizaciones a los 12 meses de seguimiento, fueron 86 %, 41 %, 33 % y 90 % respectivamente. Considerando las distintas categorías de probabilidad de enfermedad obstructiva en las que se divide la puntuación del

algoritmo: baja 1 – 15, media 16 – 27 y alta 28 – 40, la probabilidad de presentar eventos cardíacos o reintervenciones aumentó con el aumento de puntuación del algoritmo desde un 10 % para puntuaciones bajas (1 – 15) hasta > 35 % para puntuaciones más altas (28 – 40), con una OR > 4.

- En el estudio de Thomas *et al.*⁴⁹, la puntuación obtenida en el algoritmo se asoció con la aparición de eventos adversos y revascularizaciones a los 6 meses de seguimiento, mostrando una sensibilidad del 96 % y un VPN del 99 % para un umbral de puntuación < 15.

Riesgos y seguridad

Corus® CAD es una prueba segura que no comporta mayores riesgos que los de una venopunción habitual en la práctica clínica. Se realiza a partir de una muestra de sangre periférica del paciente, no siendo necesarias más intervenciones ni una segunda visita para entregar la muestra. El análisis puede integrarse en el programa de seguimiento analítico del paciente, coincidiendo con otras determinaciones¹.

Estudios en marcha

En el registro de ensayos clínicos *clinicaltrials.gov* se han podido encontrar los siguientes estudios en marcha:

- *A registry to evaluate patterns of care associated with the use of Corus®CAD in real world clinical care settings (PRESET)*. (NCT01677156). Estudio observacional prospectivo de cohortes diseñado para examinar la relación entre la puntuación obtenida en el Corus® CAD y los patrones de atención respecto a las pruebas de diagnóstico, en ámbitos clínicos reales.
- *Investigation of a novel gene expression test for the diagnosis of obstructive coronary artery disease on physician's practice pattern*. (NCT01557855). Estudio observacional prospectivo de cohortes diseñado para recoger datos del uso comercial del Corus® CAD para evaluar los patrones de referencia clínica de los médicos de atención primaria tras recibir la puntuación del Corus® CAD de sus pacientes y para comprender mejor el manejo de los pacientes por parte de los clínicos que solicitan el test.

- *Exercise stress testing on peripheral gene expression using Corus®CAD diagnostic test (EXERCISE)*. (NCT01486030). Estudio observacional prospectivo de cohortes diseñado para investigar los efectos del ejercicio agudo como el realizado en el test de esfuerzo, sobre la expresión genética de los 23 genes del algoritmo del Corus® CAD.
- *Primary care providers use of a gene expression test in coronary artery disease diagnosis (IMPACT-PCP)*. (NCT01594411). Estudio observacional prospectivo de cohortes diseñado para examinar el impacto clínico del Corus® CAD en 250 sujetos sin historia de enfermedad coronaria obstructiva que presentan en el momento actual dolor torácico o equivalente anginoso y acuden a su médico de atención primaria para el diagnóstico.
- *Investigation of a molecular personalized coronary gene expression test on cardiology practice pattern (IMPACT-CARD)*. (NCT01251302). Estudio observacional prospectivo de cohortes diseñado para investigar si el uso de Corus® CAD cambia los patrones de diagnósticos en pacientes referidos al cardiólogo para evaluación de dolor torácico o equivalente anginoso.

Aspectos económicos

Coste por unidad y precio

Según datos proporcionados por la empresa que desarrolla y distribuye la tecnología, en EE.UU. se realizan alrededor de 11.000 Corus® CAD al año, con un precio por unidad de 1.195 dólares^f.

Estudios de evaluación económica

No se han localizado estudios de evaluación económica.

^f <http://www.genomeweb.com/mdx/cardioidx-continues-adoption-coverage-push-corus-cad>

Discusión

Pese a que la enfermedad coronaria seguirá presente en nuestro país en los años venideros causando hospitalizaciones y muertes³⁴, en las últimas décadas se ha producido un descenso de la mortalidad, gracias principalmente a una disminución de la letalidad de los casos que consiguen ser atendidos en los hospitales. Otros factores que han contribuido a la mejora de la supervivencia han sido el aumento de técnicas de diagnóstico precoz, más seguras y menos invasivas que la angiografía coronaria, prueba de referencia para el diagnóstico de esta enfermedad⁵¹. Ejemplos de estos métodos son la angiografía mediante resonancia magnética o mediante TC, el SPECT o el PET miocárdico, aunque no están exentos de problemas tales como someter al enfermo a contraste yodado o no conseguir la visualización completa del árbol coronario^{8,13-17,21,23,26}. Por este motivo, las pruebas genéticas realizadas en sangre periférica, al tratarse de pruebas no invasivas, más inocuas y aceptables por la mayoría de la población, aparecen como una solución viable para los sistemas sanitarios.

Actualmente existen técnicas genéticas en sangre periférica cuyo objetivo es ofrecer una predicción del riesgo de desarrollar la enfermedad, partiendo de sujetos asintomáticos con rasgos de sospecha (niveles de colesterol, edad, sexo, hábito tabáquico, historia familiar, etc.)⁴⁰, pero sólo Corus® CAD da una aproximación al diagnóstico genético en sujetos sintomáticos^{1,2}.

Los estudios de pruebas diagnósticas analizados aportaron valores de sensibilidad por encima del 85 %, los cuales fueron superiores a los de especificidad, mostrando por lo tanto una mayor capacidad para detectar la enfermedad que para descartarla. La baja especificidad condicionaría un alto número de falsos positivos, limitando su capacidad para confirmar la enfermedad, principal objetivo de las pruebas diagnósticas. De hecho, los cocientes de probabilidad positivos obtenidos mostraron la prueba genética como no útil. Los estudios obtuvieron resultados similares en todos los parámetros salvo en los valores predictivos. Esto pudo ser debido a las diferencias en la prevalencia de enfermedad entre la población estudiada (36 % en caso de PREDICT y 15 % en caso del COMPASS).

Respecto a la utilidad clínica, la relación entre la puntuación del algoritmo y la aparición de eventos adversos o reintervenciones durante la evolución de los pacientes, quedó reflejada en el estudio de efectividad de Rosenberg *et al.*⁴⁸. La probabilidad de predecir estos fenómenos fue hasta 4 veces superior en los pacientes con puntuaciones ≥ 15 con respecto a los de < 15 .

Esto fue considerado por Thomas *et al.*⁴⁹ como una ventaja adicional de las pruebas genéticas sobre las prueba de imagen. Otra de las posibles limitaciones de las pruebas convencionales, sería su diferencia en cuanto a la validez diagnóstica en relación al sexo, entre otras cosas debida a las altas tasas de falsos negativos en mujeres⁵²⁻⁵⁵. El trabajo de Lansky *et al.*⁴¹ mostró que en su población de estudio, aunque los síntomas de presentación fueron útiles para identificar enfermedad obstructiva en hombres, los síntomas de angina, definidos según la escala de Diamond-Forrester⁵⁶, no fueron útiles para predecir enfermedad obstructiva en mujeres. Igualmente, un resultado anormal en la prueba de imagen de perfusión miocárdica identificó la enfermedad obstructiva en el 45 % de los hombres y el 22 % de las mujeres.

Este autor consideró a Corus[®] CAD como el primer test genético específico por sexo para el diagnóstico de enfermedad coronaria, utilizando diferentes paneles de genes en función del sexo y teniendo en cuenta las posibles diferencias biológicas determinadas por este aspecto. La probabilidad de enfermedad obstructiva aumentó con el aumento de la puntuación del algoritmo tanto en hombres como en mujeres. Mediante análisis de regresión multivariable, los autores demostraron la capacidad del algoritmo para detectar enfermedad obstructiva en la población general, así como en hombres y mujeres por separado, mientras que no fue así en el caso de la prueba de perfusión.

Un aspecto importante para la valoración de una prueba es su capacidad para ser reproducida por otros investigadores en otros contextos. Sólo un trabajo, con deficiencias metodológicas, Elashoff *et al.*⁶, analizó la variabilidad aportada por el laboratorio durante el análisis de las muestras, concluyendo que fueron los reactivos utilizados los que aportaron mayor varianza al proceso. El hecho de que el ARN sea un material altamente inestable, y por tanto sujeto a mayor variabilidad, pudo haber condicionado la utilización de un único laboratorio de referencia con la intención de reducir este riesgo.

En el caso de los trabajos sobre pruebas diagnósticas, los resultados se vieron reforzados por la alta calidad y bajo riesgo de sesgos de estos artículos (nivel de evidencia Ib según NICE). En estos trabajos, pese a la falta de cegamiento para la lectura de la prueba de estudio respecto a la de referencia y a las características clínico-demográficas de los pacientes, es importante indicar que los resultados de la prueba de estudio fueron datos numéricos, no dependientes de la subjetividad del observador, por lo que no se consideró la posibilidad de sesgo en este aspecto. Las diferencias encontradas en los resultados de validez diagnóstica entre los dos estudios, COMPASS y PREDICT, no fueron relevantes y pudieron deberse al sesgo

de verificación diferencial existente en el estudio COMPASS, donde no todos los pacientes se sometieron a la prueba de referencia clásica (angiografía), realizándose TC multicorte en función del resultado de la prueba de perfusión miocárdica y de la indicación clínica de la angiografía. La realización de un doble *gold standard* podría estar justificado por el conflicto ético y económico que supondría realizar una angiografía invasiva a personas con resultados negativos en las pruebas radiológicas. Este hecho podría haber condicionado una sobreestimación de los resultados al considerar como verdaderos negativos algunos falsos negativos.

Los trabajos que valoraron la utilidad clínica fueron de calidad alta, pese a que el diseño utilizado para cuantificar este parámetro consistió en una serie de casos, situado en el nivel más bajo de evidencia al no contar con grupo control. De este modo, son necesarios estudios con diseño adecuado antes de concluir acerca de la efectividad de la prueba en la práctica clínica habitual.

Consecuencias en la organización e implicaciones económicas, éticas y sociales

La intensidad de la investigación en genética molecular está llevando a un desarrollo muy rápido de nuevas pruebas genéticas con un aumento progresivo de su uso. En este sentido, la Guía para la Incorporación de Pruebas Genéticas (Guía Gen)⁵⁷ establece que la incorporación de estas nuevas pruebas a la práctica clínica debería fundamentarse en la evidencia científica sobre el buen funcionamiento de las mismas (validez analítica y clínica) y en los resultados en salud de las intervenciones y decisiones que se toman con la información que aporta (utilidad clínica). Así mismo, deberían estimarse las implicaciones sociales (equidad en el acceso) y éticas (garantizar la confidencialidad de los datos, asegurar el consentimiento informado y la comunicación de la información). Igualmente habría que planificar el impacto en la organización y en la gestión económica previo a su inclusión en la oferta asistencial⁵⁸.

La Guía Gen⁵⁷ establece unos criterios a tener en cuenta a la hora de recomendar incorporar este tipo de test a la cartera de servicios del Sistema Nacional de Salud. No se recomienda incorporar la prueba genética a la práctica clínica cotidiana si no está definida claramente la población diana, -cosa que no ocurre en este caso donde se encuentra claramente descrita-, o no se han superado todas las fases de investigación. Para esta prueba serían necesarios estudios adecuados sobre la efectividad clínica en cuanto a morbi-mortalidad, incluyendo la valoración de los beneficios y riesgos en relación a otras alternativas para el diagnóstico. Además, se desconoce si el impacto en términos de necesidades

organizativas, de gestión y económicas que comporta esta prueba puede ser asumido por el Sistema Sanitario Público, ya que no se han encontrado referencias en la literatura sobre el coste-efectividad.

Referencias

1. CORUS CAD CardioDx. Corus® CAD [Internet]. California: CardioDx; 2013 [citado 19/07/2013]. URL: <http://www.cardiodx.com/corus-cad/product-overview>. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/6IKbydSxc>)
2. Rosenberg S, Elashoff MR, Beineke P, Daniels SE, Wingrove JA, Tingley WG, et al. Multicenter validation of the diagnostic accuracy of a blood based gene expression test for assessing obstructive coronary artery disease in non diabetics patients. *Ann Intern Med*. 2010;153:425-34.
3. Personalized Risk Evaluation and Diagnosis In the Coronary Tree (PREDICT) [Internet]. [s.l.] [citado 19/07/2013]. URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00500617>. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/6IKJBG8ya>)
4. Packard RR, Lichtman AH, Libby P. Innate and adaptive immunity in atherosclerosis. *Semin Immunopathol*. 2009;31:5-22.
5. Elashoff MR, Wingrove JA, Beineke P, Daniels SE, Tingley WG, Rosenberg S, et al. Development of a blood-based gene expression algorithm for assessment of obstructive coronary artery disease in non-diabetic patients. *BMC Med Gen*. 2011;4:26.
6. Elashoff MR, Nuttall R, Beineke P, Doctolero MH, Dickson M, et al. Identification of factors contributing to variability in a blood-based gene expression test. *PLoS ONE*. 2012;7:e40068.
7. Rehwald W, Chen EL, Kim RJ, Judd RM. Noninvasive cineangiography by magnetic resonance global coherent free precession. *Nature medicine*. 2004;10:545-49.
8. Llanos-Méndez A, Villegas-Portero R, Olry de Labry Lima A, García-Mochón L, Epstein D, Cuerva-Carvajal A, et al. Coronariografía por tomografía computarizada multicorte. Metaanálisis y estudio coste-efectividad. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias; 2006.

9. Powell H, Cosson P. Comparison of 64-slice computed tomography angiography and coronary angiography for the detection and assessment of coronary artery disease in patients with angina: A systematic review. *Radiography*. 2013;19:168-75.
10. Mayo Clinic staff. Coronary angiogram [Internet]. Scottsdale: MayoClinic; Feb-17-2011. [citado 19/07/2013]. URL: <http://www.mayoclinic.com/health/coronary-angiogram/MY00541>. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/6IKJWc3ar>)
11. Arós F, Boraita A, Alegria E, Alonso AM, Bardají A, Lamiel R, et al. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en pruebas de esfuerzo. *Rev Esp Cardiol*. 2000;53:1063-94.
12. Charansonney O. Exercise testing in the 21st century: from an “old” diagnostic to a novel health risk assessment tool. *Discov Med*. 2012;14(77):247-52.
13. Messerli FH, Mancía G, Conti CR, Pepine CJ. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: the task force on the management of stable angina pectoris of the European society of cardiology. *Eur Heart J*. 2006;27:2902-3.
14. Budoff MJ, Dowe D, Jollis JG, Gitter M, Sutherland J, Halamert E, et al. Diagnostic performance of 64-multidetector row coronary computed tomographic angiography for evaluation of coronary artery stenosis in individuals without known coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1724-32.
15. Beretta M. Avances en cardiología nuclear: PET, el siguiente paso. *Rev Urug Cardiol*. 2011;26:147-57.
16. Hulten E, Pickett Ch, Sommer Bittencourt M, Villines TC, Petrillo S, Di Carli M et al. Outcomes after coronary computed tomography angiography in the emergency department a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:880-92.
17. Marín-Rodríguez C, Maroto-Álvaro E, Sánchez-Alegre ML, Ruiz-Martín Y, Delgado-Carrasco J. Angiografía con contraste por resonancia magnética en las cardiopatías congénitas. *Radiología*. 2009;51:261-72.

18. Jaarsma C, Leiner T, Bekkers SC, Crijns HJ, Wildberger JE, Nagel E, et al. Diagnostic performance of noninvasive myocardial perfusion imaging using single-photon emission computed tomography, cardiac magnetic resonance, and positron emission tomography imaging for the detection of obstructive coronary artery disease. A meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:1719-28.
19. Poustchi-Amin M, Gutiérrez FD, Brown JJ, Mirowitz SA, Narra VR, Takahashi N, et al. Magn Reson Imaging Clin N Am. 2003;11:1-18.
20. Bastarrika G, Sprengel U, Sáenz de Buruaga J, Romero C, Alegría E, Benito A, Barba J. Resonancia magnética cardíaca: aplicaciones clínicas. *An Sist Sanit Navar*. 2005;28:49-58.
21. Hamon M, Fau G, Née G, Ehtisham J, Morello R, Hamon M. Meta-analysis of the diagnostic performance of stress perfusion cardiovascular magnetic resonance for detection of coronary artery disease. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2010;19:29.
22. National Cancer Institute (NCI). Nuclear Imaging (PET and SPECT) [Internet]. Bethesda: NCI; 2013. [citado 19/07/2013]. URL: <http://imaging.cancer.gov/patientsandproviders/cancerimaging/nuclearimaging>. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/6IKV1WTph>)
23. Kaya E, Entok E, Çavusoglu Y, Vardarel E. Tc-99m MIBI gated spect in assessment of left ventricular function by cavity dilatation index in coronary artery disease. *Turk J Nucl Med*. 2007;16:57-63.
24. Casáns Tormo I, Jurado López JA. Diagnóstico de la enfermedad coronaria mediante gated-SPECT de perfusión miocárdica. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2008;8:15B-24B.
25. Heston TF. Stress-only Nuclear Myocardial Perfusion Imaging. *WebmedCentral Nuclear Medicine*. 2012;3(7):WMC003049.
26. Pichler B, Wehrl HF, Judenhofer MS. Latest advances in molecular imaging instrumentation. *J Nucl Med*. 2008;49:5S-23S.
27. Antman EM, Selwyn AP, Loscalzo J. Chapter 243. Ischemic heart disease. En Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Ed 18a [Internet]. New York: McGraw Hill; 2012 [citado 19/07/13]. URL: <http://www.accessmedicine.com/content.aspx?aID=9104333>. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/6IKJrA0DC>)

28. Ajenjo Navarro A, Bonet Plá A, Botija Yagüe MP, Fluixá Carrascosa C, Fornos Garrigós A, Franch Taix M, et al. Prevención secundaria de la cardiopatía isquémica en Atención Primaria. Valencia: Sociedad Valenciana de Medicina Familiar y Comunitaria; 2010.
29. Aguilar-Souto P, González-Juanatey JR. Angina crónica estable: fisiopatología y formas de manifestación clínica. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2010;10:11B-21B.
30. Rosamond W, Flegal K, Furie K, Go A, Haase N, Greenlund K et al. Heart disease and stroke statistics. 2008 Update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation.* 2008;117:e25-e146.
31. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, De Simone G. Heart disease and stroke statistics. 2008 Update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation.* 2010;121:948-54.
32. Wilson P, Douglas PS. Epidemiology of coronary heart disease. En: UpToDate 11.0, Rose BD (Ed). UpToDate [Internet]. Waltham, MA: Wolters Kluwer; 2012 [citado 19 de Julio de 2013]. URL: <http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-of-coronary-heart-disease?topicKey>
33. Forouzanfar MH, Moran AE, Flaxman AD, Roth G, Mensah GA, Ezzati M, et al. Assessing the global burden of ischemic heart disease Part 2: analytic methods and estimates of the global epidemiology of ischemic heart disease in 2010. *Glob Heart.* 2012;7:331-42.
34. Dégano IR, Elosua R, Marrugat J. Epidemiología del síndrome coronario agudo en España: estimación del número de casos y la tendencia de 2005 a 2049. *Rev Esp Cardiol.* 2013;66:472-81.
35. Marrugat J, Fernández Muñoz E. Monitorización epidemiológica de las enfermedades cardiovasculares en España y estrategias preventivas. 2ª ed. Madrid: EMISA, DL; 2005.
36. Finegold JA, Asaria P, Francis DP. Mortality from ischaemic heart disease by country, region, and age: statistics from World Health Organisation and United Nations. *Int J Cardiol.* 2012;168:934-945.
37. Nichols M, Townsend N, Luengo-Fernandez R, Leal J, Gray A, Scarborough P, Rayner M. European Cardiovascular Disease Statistics 2012. Bruselas: The European Heart Network; 2012. p.127.

38. Ministerio Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (MSSSI). Indicadores clave del Sistema Nacional de Salud: Andalucía [Internet]. Madrid: MSSSI. Noviembre 2011 [citado 19/07/2013]. URL: http://www.msc.es/estadEstudios/estadisticas/sisInfSanSNS/docsInclSNS2011/01_INCLASNS-ANDALUCIA.pdf. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/6IJy5SXV7>)
39. Palomaki GE, Melillo S, Neveux L, Douglas MP, Dotson WD, Janssens A, et al. Use of genomic profiling to assess risk for cardiovascular disease and identify individualized prevention strategies. A targeted evidence-based review. *Genet Med*. 2010;12:772-84.
40. Johansen CT, Hegele RA. Predictive genetic testing for coronary artery disease. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2009;46:343-60.
41. Lansky A, Elashoff MR, Ng V, McPherson J, Lazar D, Kraus W, Voros S, Schwartz RS, Topol EJ. A gender-specific blood-based gene expression score for assessing obstructive coronary artery disease in nondiabetic patients: results of the Personalized Risk Evaluation and Diagnosis in the Coronary Tree (PREDICT) Trial *Am Heart J*. 2012;164:320-6.
42. Urrutia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y meta-análisis. *Med Clin (Barc)*. 2010;135:507-511.
43. González-Rodríguez MP, Velarde-Mayol C. Listas guía de comprobación de estudios sobre pruebas diagnósticas incluidos en las revisiones sistemáticas: declaración QUADAS. *Evid Pediatr*. 2012;8:20.
44. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). The guidelines manual. Londres: NICE; 2007 [citado 19/07/2013]. URL: <http://www.nice.org.uk/niceMedia/pdf/GuidelinesManualAllChapters.pdf>. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/6IKXXuvz4>)
45. Withing P, Rutjes A, Reitsma J, Bossuyt P, Kleijnen J. The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews. *BMC Med Res Methodol*. 2003;3:25.

46. Grupo de trabajo sobre Guías de Práctica Clínica. Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Manual Metodológico. Zaragoza: Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud; 2007.
47. ECRI Institute. Corus CAD (CardioDx, Inc.) for genomic testing of obstructive coronary artery disease. Plymouth: ECRI Institute; 2009.
48. Rosenberg S, Elashoff MR, Lieu HD, Brown BO, Kraus WE, Schwartz RS et al. Whole blood gene expression testing for coronary artery disease in nondiabetic patients: major adverse cardiovascular events and interventions in the PREDICT. *J Cardiovasc Trans Res.* 2012;5:366–374.
49. Thomas GS, Voros S, McPherson JA, Lansky AJ, Winn ME, Bateman TM, et al. *Circ Cardiovasc Genet.* 2013;6:154-62.
50. Sackett DL, Haynes RB. The architecture of diagnostic research. *BMJ* 2002;324:539–41.
51. National Institute for Health and Care Excellence. Chest pain of recent onset. 2010. Londres: the National Clinical Guideline Centre for Acute and Chronic Conditions; 2010.
52. Kwok Y, Kim C, Grady D, Segal M, Redberg R, et al. Meta-analysis of exercise testing to detect coronary artery disease in women. *Am J Cardiol.* 1999;83:660-6.
53. Canto JG, Goldberg RJ, Hand MM, Bonow RO, Sopko G, Pepine CJ, et al. Symptom presentation of women with acute coronary syndromes: myth vs reality. *Arch Intern Med.* 2007;167:2405-13.
54. Canto JG, Shlipak MG, Rogers WJ, et al. Prevalence, clinical characteristics, and mortality among patients with myocardial infarction presenting without chest pain. *JAMA* 2000;283:3223-9.
55. Dey S, Flather MD, Devlin G, Brieger D, Gurfinkel EP, Steg PG, et al. Sex-related differences in the presentation, treatment and outcomes among patients with acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events. *Heart.* 2009;95:20-6.
56. Diamond GA, Forrester JS. Probability of CAD. *Circulation.* 1982;65:641-2.

57. Márquez S, Castilla JA, Briones E, Carriazo A. Guía para la toma de decisiones sobre incorporación de nuevas pruebas genéticas en el Sistema Nacional de Salud (Guía Gen). Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, 2007.
58. Burke W, Atkins D, Gwinn H, Guttmacher A, Haddow J, Lau J, et al. Genetic test evaluation: information needs of clinicians, policy makers and the public. *Am J Epidemiol.* 2002;156:311-18.

Anexos

Anexo 1. Algoritmo

Cálculo del algoritmo

Las entradas para todos los pasos son los valores de la mediana de las mediciones por triplicado.

1. Define Norm1 $_RPL28$
2. Define Norm2 $_(0.5 _ HNRPF _ 0.5 _ TFCP2)$
3. Define NKup $_(0.5 _ SLAMF7 _ 0.5 _ KLRC4)$
4. Define Tcell $_(0.5 _ CD3D _ 0.5 _ TMC8)$
5. Define Bcell $_(2/3 _ CD79B _ 1/3 _ SPIB)$
6. Define Neut $_(0.5 _ AQP9 _ 0.5 _ NCF4)$
7. Define Nup $_(1/3 _ CASP5 _ 1/3 _ IL18RAP _ 1/3 _ TNFAIP6)$
8. Define Ndown $_(0.25 _ IL8RB _ 0.25 _ TNFRSF10C _ 0.25 _ TLR4 _ 0.25 _ KCNE3)$
9. Define SCA1 $_(1/3 _ S100A12 _ 1/3 _ CLEC4E _ 1/3 _ S100A8)$
10. Define AF2 $_AF289562$
11. Define TSPAN $_ 1$ if $(AF161365 _ Norm2 _ 6.27$ or $AF161365 _ NoCall)$, 0 otherwise
12. Define SEX $_ 1$ for Males, 0 for Females
13. Define Intercept
 - a. For Males, INTERCEPT $_ 2.672 _ 0.0449 _ Age$
 - b. For Females, INTERCEPT $_ 1.821 _ 0.123 _ (Age _ 60)$, if negative set to 0
14. Define Score $_ INTERCEPT - 0.755 _ (Nup _ Ndown) - 0.406 _ (NKup _ Tcell) - 0.308 _ SEX _ (SCA1 _ Norm1) _ 0.137 _ (Bcell _ Tcell) _ 0.548 _ (1 _ EX) _ (SCA1 _ Neut) _ 0.482 _ SEX _ (TSPAN) _ 0.246 _ (AF2 _ Norm2)$

Transformación de la puntuación

Para facilitar la presentación de los resultados, se transforman las puntuaciones brutas mediante el uso de la siguiente escala, diseñada para la facilidad de uso clínico. La entrada es puntaje bruto:

- Si el puntaje bruto es menor de ≤ 2.95 , establezca puntaje bruto de ≤ 2.95 .
- Si el puntaje bruto es mayor que 1,57, ajuste puntaje bruto de 1,57.
- Puntuación bruta $\leq 2,95 \leq$ puntuación bruta.
- Puntuación final \leq puntaje bruto $\leq 40 \leq 4.52$.
- Redondea puntuación final hasta entero más cercano.
- Si el resultado final es mayor que 40, establecido en 40.
- Si el resultado final es inferior a 1, el valor es 1.
- El valor obtenido es el resultado final transformado.

Anexo 2. Estrategias de búsqueda

MEDLINE

1. exp *Coronary Disease/di, ge [Diagnosis, Genetics]
2. (((heart or cardi* or myocard* or coronar*) and (disease* or ischem* or attack* or stenosis or syndrome? or patholog*)) or (angina or infarction)).ti.
3. 1 or 2
4. exp *Polymerase Chain Reaction/
5. *Gene Expression Profiling/
6. *genetic variation/ or exp *polymorphism, genetic/
7. *Genetic Testing/
8. ((gene* adj2 (expression or testing or marker?)) or PCR or "corus cad").ti,ab. or cardiodx.in.
9. 4 or 5 or 6 or 7 or 8
10. exp "Sensitivity and Specificity"/
11. "Predictive Value of Tests"/
12. exp "reproducibility of results"/
13. (sensitivity or specificity or predictive or reproductibility or likelihood or ROC).ti,ab.
14. 10 or 11 or 12 or 13
15. 3 and 9 and 14
16. limit 15 to yr="2008 -Current"
17. limit 16 to (editorial or letter)
18. animals/ not humans/
19. 17 or 18
20. 16 not 19
21. limit 20 to abstracts

EMBASE

1. 'coronary artery obstruction'/exp OR angina:ti OR infarction:tiOR ischem*:ti OR attack*:ti OR stenosis:ti OR syndrome\$:ti OR patholog*:ti) heart:ti OR cardi*:ti OR myocard*:ti OR coronar*:ti AND (disease*:ti

3. 1 OR 2

4. 'polymerase chain reaction'/exp OR 'gene expression profiling'/exp OR 'genetic variability'/exp OR 'genetic polymorphism'/exp'genetic screening'/exp4 OR 5
7. (gene* NEAR/2 (expression OR testing OR marker\$)):ab,ti OR pcr:ab,ti OR 'coruscad':ab,ti OR cardioldx:ad
8. 6 OR 7
9. 3 AND 8
10. 'sensitivity and specificity'/exp OR 'predictive value'/exp OR 'reproducibility'/exp sensitivity:ab,ti OR specificity:ab,ti OR predictive:ab,ti OR reproductibility:ab,ti OR likelihood:ab,ti OR roc:ab,ti
12. 10 OR 11
13. 9 AND 12
14. 13 AND (2008:py OR 2009:py OR 2010:py OR 2011:py OR 2012:py OR 2013:py)
15. 13 AND (2008:py OR 2009:py OR 2010:py OR 2011:py OR 2012:py OR 2013:py) AND ('conference abstract'/it OR 'conference paper'/it OR 'editorial'/it OR 'note'/it)
16. 14 NOT 15
17. 16 AND 'human'/de17 AND [humans]/lim AND [embase]/lim AND [2008-2013]/py

WOS

1. TI=((coronary disease) or ((heart or cardi* or myocard* or coronar*) AND (disease* or ischem* or attack* or stenosis or syndrome? or patholog*))) or (angina or infarction)) or TS=((coronary disease) or ((heart or cardi* or myocard* or coronar*) AND (disease* or ischem* or attack* or stenosis or syndrome? or patholog*))) or (angina or infarction))
1. TI=((polymerase chain reaction) or (gene expression profiling) or (genetic variation) or (genetic polymorphism) or (genetic testing) or (gene* near/2 (expression or testing or marker?)) or (PCR or "coruscad" or "corus cad" or "cardiodx" or "cardio dx"))
2. TS=((polymerase chain reaction) or (gene expression profiling) or (genetic variation) or (genetic polymorphism) or (genetic testing) or (gene* near/2 (expression or testing or marker?)) or (PCR or "coruscad" or "corus cad" or "cardiodx" or "cardio dx"))
3. TI=(sensitivit* OR specificit* OR (predictive NEAR value) OR reproductibility OR likelihood OR "ROC") or TS=(sensitivit* OR

specificit* OR (predictive NEAR value) OR reproductibility OR likelihood OR "ROC")

5. #3 OR #2
6. #5 AND #4 AND #1
7. (#6) AND Document Types=(Article OR Abstract of Published Item OR Review)
8. (#7) AND Language=(English OR Spanish) AND Document Types=(Article OR Abstract of Published Item OR Review)

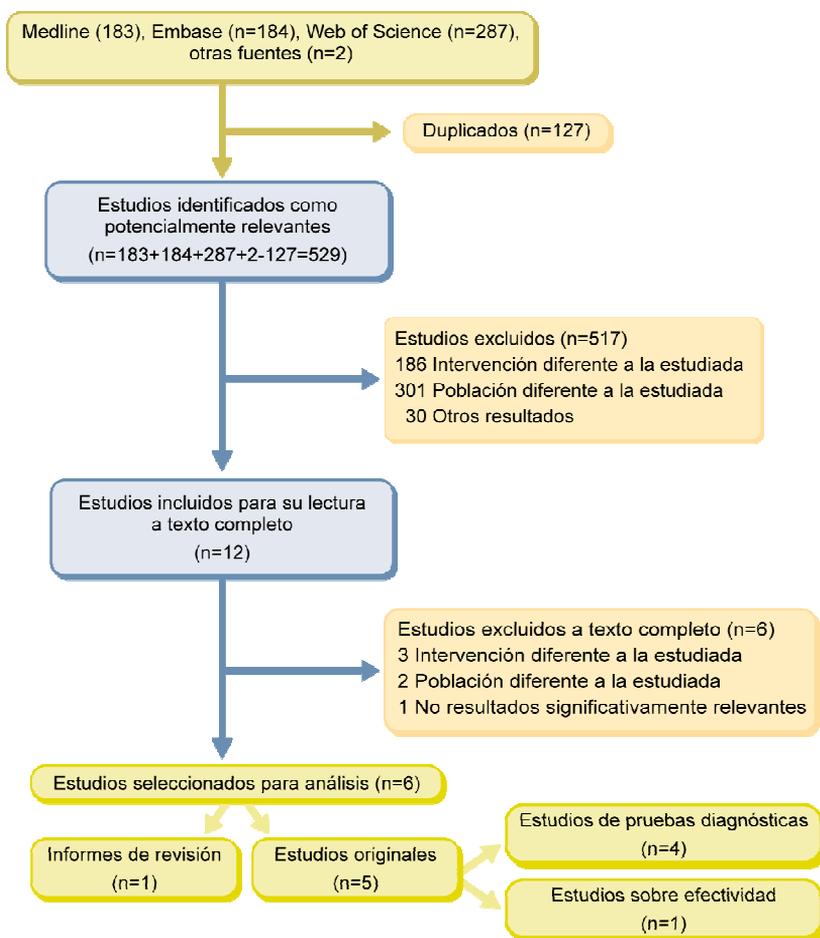
Anexo 3. Cuestionario de evaluación crítica de los estudios de series de casos propuesta por OSTEBA

Cuestionario de evaluación crítica de los estudios de series de casos					
1. REFERENCIA					
2. ESTUDIO					
A) Diseño del estudio					
Retrospectivo		Prospectivo		Ambispectivo	
Multicéntrico (N)			Unicéntrico (N)		
B) Objetivos					
C) Periodo de realización					
B) Población a estudio y comparabilidad de grupos					
3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN					
Se define adecuadamente la población de los estudios		Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	No sé <input type="checkbox"/>	
Se indica la intervención objeto de estudio		Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	No sé <input type="checkbox"/>	
Se indican los efectos que se quieren estudiar		Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	No sé <input type="checkbox"/>	
El estudio se basa en una pregunta de investigación claramente definida		Muy bien <input type="checkbox"/>	Bien <input type="checkbox"/>	Regular <input type="checkbox"/>	Mal <input type="checkbox"/>
4. MÉTODO					
A) Participantes					
Se describe el método de selección de los pacientes		Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	No sé <input type="checkbox"/>	
Se especifican los criterios de inclusión		Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	No sé <input type="checkbox"/>	
Se especifican los criterios de exclusión		Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	No sé <input type="checkbox"/>	
Se incluyeron en el estudio todos los casos seleccionados		Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	No sé <input type="checkbox"/>	
Anotar el número de pacientes nos incluidos					
Se indican las causas por las que no se incluyeron a estos pacientes		Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	No sé <input type="checkbox"/>	
Se indican las características de los pacientes no incluidos		Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	No sé <input type="checkbox"/>	
Se indica el número de participantes		Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	No sé <input type="checkbox"/>	
Se hizo una estimación previa del tamaño de la muestra		Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	No sé <input type="checkbox"/>	
Están bien descritas las características de los participantes		Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	No sé <input type="checkbox"/>	
Se demuestra que los casos seleccionados son representativos de la población de interés		Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	No sé <input type="checkbox"/>	
Resumen: Los participantes seleccionados son adecuados		Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	No sé <input type="checkbox"/>	

B) Intervención				
Está bien descrita la intervención a estudio	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	No sé <input type="checkbox"/>	
A todos los participantes se les midieron las mismas variables	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	No sé <input type="checkbox"/>	
Se aplicó un periodo de lavado entre las etapas "antes" y "después"	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	No sé <input type="checkbox"/>	
Resumen: ¿La intervención se aplica de forma rigurosa?	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	No sé <input type="checkbox"/>	
C) Seguimiento				
Se indica el periodo de seguimiento				
El seguimiento fue lo suficientemente corto para evitar la ocurrencia de otros eventos que pudieran afectar a los resultados (historia o maduración)	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	No sé <input type="checkbox"/>	
Se describe el sistema utilizado para recoger la información	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	No sé <input type="checkbox"/>	
Fueron los instrumentos de medición similares en los periodos "antes" y "después"	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	No sé <input type="checkbox"/>	
Con todos los participantes se utilizaron las mismas escalas de medida	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	No sé <input type="checkbox"/>	
Hubo enmascaramiento en la recogida de los datos	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	No sé <input type="checkbox"/>	
E) Pérdidas				
Se produjeron pérdidas (anotar número)	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	No sé <input type="checkbox"/>	
Se indican las características de las pérdidas	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	No sé <input type="checkbox"/>	
Resumen: ¿El seguimiento es adecuado?	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	No sé <input type="checkbox"/>	
La metodología empleada garantiza la validez interna del estudio	Muy bien <input type="checkbox"/>	Bien <input type="checkbox"/>	Regular <input type="checkbox"/>	Mal <input type="checkbox"/>
5. RESULTADOS				
Hay una descripción detallada de los resultados	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	No sé <input type="checkbox"/>	
Se pueden verificar los resultados a partir de los datos individuales	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	No sé <input type="checkbox"/>	
Se realiza un análisis estadístico adecuado	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	No sé <input type="checkbox"/>	
Los resultados del estudio están claramente descritos	Muy bien <input type="checkbox"/>	Bien <input type="checkbox"/>	Regular <input type="checkbox"/>	Mal <input type="checkbox"/>
6. CONCLUSIONES				
Las conclusiones presentadas se basan en los resultados obtenidos y tienen en cuenta las posibles limitaciones del estudio	Muy bien <input type="checkbox"/>	Bien <input type="checkbox"/>	Regular <input type="checkbox"/>	Mal <input type="checkbox"/>
7. CONFLICTOS DE INTERÉS				
Se menciona la fuente de financiación				
Los autores declaran la existencia o ausencia de algún conflicto de interés				
Los conflictos de interés no condicionan los resultados ni las conclusiones del estudio	Muy bien <input type="checkbox"/>	Bien <input type="checkbox"/>	Regular <input type="checkbox"/>	Mal <input type="checkbox"/>

8. VALIDEZ EXTERNA				
Los resultados del estudio son generalizables a la población y al contexto que interesa	Muy bien <input type="checkbox"/>	Bien <input type="checkbox"/>	Regular <input type="checkbox"/>	Mal <input type="checkbox"/>
9. CALIDAD DE LA EVIDENCIA				
ALTA: La mayoría de los criterios se cumplen "muy bien" o "bien"				<input type="checkbox"/>
MEDIA: Si el MÉTODO cumple "regular" o la mayoría de los criterios se cumplen "bien" o "regular"				<input type="checkbox"/>
BAJA: Si el MÉTODO cumple "mal" o la mayoría de los criterios cumplen "regular" o "mal"				<input type="checkbox"/>

Anexo 4. Resultado de la búsqueda. Diagrama de flujo de la gestión documental



Anexo 5. QUADAS-I

Calidad de los estudios QUADAS-I			
	PREDICT		COMPASS
	Rosenberg 2010	Lansky 2012	Thomas 2013
1. ¿El espectro de pacientes fue representativo de los pacientes que se someterán a la prueba a estudio en la práctica clínica habitual?	SI		SI
2. ¿Los criterios de selección estuvieron claramente descritos?	SI		SI
3. ¿La prueba de referencia es la correcta para detectar la condición estudiada?	SI		SI
4. ¿El período de tiempo transcurrido entre la prueba de referencia y la prueba a estudio es suficientemente corto para asegurar razonablemente que la condición estudiada no cambia entre la realización de las dos pruebas?	NO CLARO		NO CLARO
5. ¿Todos los individuos del estudio se sometieron a la prueba de referencia para la confirmación del diagnóstico?	SI		NO, DOBLE PRUEBA DE REFERENCIA
6. ¿Los pacientes recibieron la misma prueba de referencia a pesar de los resultados de la prueba a estudio?	SI		NO
7. ¿La prueba de referencia fue independiente de la prueba a estudio (la prueba a estudio no formó parte de la prueba de referencia)?	SI		SI
8. ¿La ejecución de la prueba a estudio se describió con suficiente detalle como para permitir su replicación?	SI		SI
9. ¿La ejecución de la prueba de referencia se describió con suficiente detalle como para permitir su replicación?	SI		SI
10. ¿Los resultados de la prueba a estudio se interpretaron sin conocimiento de los resultados obtenidos en la prueba de referencia?	NO		NO
11. ¿Los resultados de la prueba de referencia se interpretaron sin conocimiento de los resultados obtenidos en la prueba de estudio?	SI		LA TAC SI LA ANGIO NO CLARO
12. ¿Cuando se interpretaron los resultados de la prueba a estudio, estuvieron disponibles los mismos datos clínicos de los que se dispondría en la práctica clínica habitual?	SI		SI
13. ¿Se recogieron los resultados no interpretables/intermedios de la prueba a estudio?	SI		SI
14. ¿Se explicaron las pérdidas del estudio?	SI		SI

