

Allomap®

Prueba genética para el rechazo de trasplante cardíaco

Allomap™. Genetic test for cardiac transplant rejection.

Abstract

Informe de síntesis de tecnología emergente

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA 2010 / 2-1

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO
DE ECONOMÍA
Y COMPETITIVIDAD



Ministerio de Economía y Competitividad
IIS
Alf. Aguirre & Paredes
Instituto
de Salud
Carlos III



MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD

Plan de Calidad
del Sistema
Nacional
de Salud



Allomap[®]

Prueba genética para el
rechazo de trasplante cardíaco

Allomap[™]. Genetic test for
heart transplant rejection.

Abstract

Informe de síntesis de
tecnología emergente

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA 2010 / 2-1

Carballido Fernández, Mario

Allomap® Prueba genética para el rechazo de trasplante cardíaco. Mario Carballido Fernández y Aurora Llanos Méndez — Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, 2012.

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

1. Expresión génica 2. Rechazo de injerto / prevención y control 3. Trasplante de corazón 4. Marcadores biológicos I. Llanos Méndez, Aurora II. Andalucía. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias III. España. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad IV. España. Ministerio de Economía y Competitividad

Autores: Mario Carballido Fernández y Aurora Llanos Méndez

Este documento se ha realizado en el marco de colaboración previsto en el Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud elaborado por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Economía y Competitividad y la Fundación Progreso y Salud de Andalucía

Edita: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía
Avda. Luis Montoto,,89. 4ª planta
4107 Sevilla
España – Spain

ISBN: 978-84-96990-91-3

NIPO: 725-12-007-2 (MEC). 680-12-003-6 (MSSSI)

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

Allomap[®]

Prueba genética para el rechazo de trasplante cardíaco

Allomap[™]. Genetic test for cardiac transplant rejection.

Abstract

Informe de síntesis de tecnología emergente

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA 2010 / 2-1

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.

Índice

Índice de tablas y figuras.....	7
Puntos clave.....	9
Key points	11
Descripción de la tecnología.....	13
Características clínicas	17
Justificación	21
Objetivos	23
Material y Métodos	25
Búsqueda.....	25
Criterios de selección de los artículos recuperados.....	26
Resultados	27
Resultado de la búsqueda	27
Descripción de los artículos	28
Calidad de los artículos	35
Principales resultados	38
Riesgos y seguridad	41
Estudios en marcha.....	42
Aspectos económicos	42
Coste por unidad y precio.....	42
Estudios de evaluación económica	42
Discusión	45
Evidencia científica sobre los resultados del Allomap®.....	46
Consecuencias éticas, sociales, económicas y organizativas	47
Referencias	49
Anexos	55

Índice de tablas y figuras

Tabla 1. Panel de genes de la prueba Allomap®	13
Tabla 2. Clasificación del rechazo agudo celular	19
Tabla 3. Clasificación del rechazo agudo humoral.....	19
Tabla 4. Características principales de los estudios de pruebas diagnósticas incluidos en la revisión.....	32
Tabla 5. Sesgos de los estudios de pruebas diagnósticas	37
Tabla 6. Resultados de los estudios de pruebas diagnósticas	40
Tabla 7. Resultados del ensayo clínico de la revisión	41
Tabla 8. Calidad de los estudios según la herramienta QUADAS	56
Figura 1. Resultados de la estrategia de búsqueda	27

Puntos clave

- La prueba Allomap® es un panel de genes enfrentados a una muestra de sangre periférica, que pretende diferenciar el rechazo agudo moderado/severo en pacientes trasplantados de corazón, y con ello ser la alternativa a la biopsia endomiocárdica.
- El objetivo de la revisión sistemática fue estudiar si la prueba Allomap® es eficaz, efectiva y segura para el diagnóstico del rechazo agudo celular en trasplantados cardíacos.
- La revisión sistemática de la literatura recuperó 2 informes de síntesis, 4 estudios de pruebas diagnósticas, un ensayo clínico y uno de descripción de costes. La calidad metodológica de los estudios analizados fue adecuada o alta en su mayor parte.
- Los resultados sobre validez diagnóstica analizados mostraron baja capacidad de la prueba Allomap® para diagnosticar un rechazo agudo celular moderado o severo. Los resultados globales de especificidad estuvieron entre 42% y 79%, mientras que los valores de sensibilidad estuvieron entre 71% y 100%, datos que apuntan a una mayor capacidad para descartar la enfermedad. Los cocientes de probabilidad positivos oscilaron entre 1,3 y 3,6, mientras que los cocientes de probabilidad negativos fueron de 0 a 0,58.
- El ensayo clínico evaluó la utilidad clínica (efectividad) del Allomap®. Durante un periodo de seguimiento medio de 19 meses, los pacientes monitorizados con Allomap® y aquellos a los que se les realizó la biopsia tuvieron riesgos similares de rechazo (HR 1,04; IC95%: 0,67-1,68) y muerte (HR 1,10; IC95%: 0,50-2,40).
- La seguridad de la prueba Allomap® ha quedado patente al requerir para su realización sólo una muestra de sangre periférica, al contrario de la biopsia endomiocárdica, prueba altamente invasiva.
- Aunque el coste de las pruebas fue similar, un estudio de descripción de costes señaló un ahorro anual de 12 millones de dólares en EE.UU. al ser necesarias un mayor número de biopsias que de la prueba Allomap®.

Key points

- The Allomap™ test is a panel of genes faced with a blood sample which tries to distinguish between acute rejection moderate / severe and the absence of rejection, and thus be an alternative to endomyocardial biopsy.
- The aim of the systematic review was to assess the efficacy, effectiveness, and safety of the Allomap™ test for the diagnosis of acute cellular rejection in heart transplant recipients.
- A systematic review was performed and 2 evidence reports, 4 diagnostic test studies, 1 clinical trial and 1 description of costs study were selected. Methodological quality of the studies was adequate or high for the most of them.
- Diagnostic test studies reported the accuracy of the Allomap™ test showing low capacity in detecting the moderato/sever acute cellular rejection. Global accuracy outcomes were: sensitivity between 71% and 100%, specificity values between 42% and 79%, which makes it more suitable to rule out the disease. The positive likelihood ratios ranged between 1.3 and 3.6, while the negative likelihood ratios ranged from 0 to 0.58.
- The clinical trial evaluated the clinical utility (effectiveness) of the Allomap™ test. During a median follow-up period of 19 months, patients who were monitored with the Allomap™ test and those who underwent biopsies had similar risk of rejection (HR 1.04; 95% CI, 0.67-1.68) or death (HR 1.10; 95% CI: 0.50–2.40).
- Safety of the Allomap™ test has been demonstrated because of it is required for its implementation only a peripheral blood sample, as opposed to endomyocardial biopsy, which is an invasive test.
- Although the cost of the tests was similar, a description of cost study indicated an annual savings of \$ 12 million in the U.S.A. to be needed a greater number of biopsies Allomap™ test.

Descripción de la tecnología

Nombre de la tecnología

Allomap®, prueba comercializada por la compañía XDx¹ (Brisbane, California, Estados Unidos).

Descripción de la tecnología

Allomap® es una prueba diagnóstica *in vitro* que clasifica los pacientes en dos grupos de riesgo, en función de los niveles de expresión del ARN, usando un microarray en el que se encuentran fijadas secuencias de 20 genes seleccionados por su relación con el pronóstico del rechazo cardíaco^{2,3} (Tabla 1).

Tabla 1. Panel de genes de la prueba Allomap®	
Genes asociados (11)	
Nombre del gen	Función
<i>SEMA7A</i>	Activación de macrófagos/polimorfonucleares
<i>IL1R2 - FLT3 - ITGAM</i>	Respuesta de esteroides
<i>PF4 - G6B</i>	Producción de plaquetas
<i>MIR - WDR40A</i>	Hematopoyesis
<i>PDCD1 - ITGA4</i>	Activación y regulación de linfocitos T
<i>RHOA</i>	Morfología celular
Genes control (9)	
Nombre del gen	Función
<i>ERCC5 - GPI - LPPR2 - GNPDA1 - RPLP1 - 18s</i>	Control endógeno (normalización) de la expresión genética
<i>LTP</i>	Control de la qRT-PCR
<i>GUSB - GUSB promotor</i>	Genoma del DNA

Allomap® mide los niveles de expresión de cada gen en una muestra de sangre periférica y emplea un algoritmo para determinar si el paciente tiene un riesgo alto de desarrollar rechazo del órgano trasplantado en ese

momento, según puntuación de 0 a 40 (mayor puntuación, mayor riesgo de rechazo)⁴.

La técnica sigue el siguiente protocolo¹:

Preparación de muestra:

1. Extracción de sangre periférica mediante Vacutainer CPT® especial de 8 ml con citrato sódico.
2. Paso a tubo de 15 ml con 5 ml de tampón fosfato-sodio. Posteriormente se centrifuga a 3.400 rpm con (1.750 g) durante 15 minutos con temperatura ambiental de 18° C a 25° C. Inmediatamente tras el centrifugado, se procede a mover 10 veces el tubo para separar las células mononucleares del plasma.
3. Se vuelve a centrifugar a 3.400 rpm durante 5 minutos para conseguir el precipitado en el fondo del tubo de las células mononucleares, eliminando el sobrenadante.
4. El lisado de las células mononucleares se realiza con el reactivo LyseDx® mediante la introducción de 1,8 ml en el tubo.
5. Cierre de tubo con tapón y congelación a -15° C ó menos. Todo este procedimiento debe realizarse en menos de 2 horas para evitar un cambio de la expresión génica en las células vivas.

Envío de muestra al centro XDx en Brisbane, California:

1. El envío no debe contener más de 6 muestras por bolsa (Aqui-Pak 6) y no más de 2 bolsas por cargador. Se conserva con hielo seco en una nevera durante un periodo no superior a 24 horas.
2. El peso del envío puede oscilar entre 1,8 y 2,3 kg según el número de muestras que contenga (entre 6 ó 12, respectivamente).

Procesado de muestra en Brisbane, California:

1. Se realiza una reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (qPCR) del lisado del RNAm para extraer el DNAc purificado.
2. En el laboratorio se realiza además espectrofotometría de la muestra que cuantifica el DNAc.
3. El DNAc es enfrentado al Allomap® para comprobar si contiene el panel de 20 genes (11 predictores y 9 de control) de expresión molecular que componen dicho test.

4. El resultado de este procedimiento se traduce en un algoritmo matemático que permite realizar un análisis estadístico multivariante. Finalmente se obtiene una puntuación que oscila entre 0 y 40. Los valores más elevados^{2,5} se relacionan con un riesgo moderado-severo de rechazo agudo del trasplante cardíaco.

Este proceso permite facilitar los resultados en un plazo no superior a dos días.

La principal limitación de este análisis radica en el método de almacenamiento de la muestra, que debe ser congelada nada más ser obtenida para evitar la degradación del RNA. Además, el centrifugado y lisado puede realizarse en el propio laboratorio del hospital donde se extrae la muestra pero el procesado debe realizarse en EE.UU.

Estado de desarrollo de la tecnología

Allomap® fue el tercer diagnóstico *in vitro* de índice multivariable (IVDMIA) en conseguir la autorización de la FDA (*Food and Drug Administration*) para su comercialización en agosto de 2008⁶.

No está aprobado actualmente para su comercialización en Europa.

Difusión

Aunque en EE.UU. tiene una mayor difusión, en Europa el test Allomap® tiene un uso experimental en centros de investigación. En España, la Unidad de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante Cardíaco (Hospital Universitario A Coruña) junto al Instituto de Ciencias de la Salud (Universidad de A Coruña) son los centros que han utilizado la técnica Allomap® de modo experimental⁷.

Tecnologías alternativas

La técnica de referencia es la biopsia endomiocárdica, prueba invasiva consistente en la toma de una muestra de tejido cardíaco y su análisis anatómo-patológico según la clasificación de 0 a 4 (Tabla 2) de la Sociedad Internacional de Trasplante Cardíaco y Pulmonar (ISHLT), año 1990^{7,8} ó de 0 a 3 (clasificación ISHLT, año 2004)⁸.

Otras técnicas no invasivas se han investigado como alternativa a la biopsia^{9,10}. No obstante, ninguna de ellas ha conseguido el protagonismo de

la biopsia, ya que no alcanzan la sensibilidad y especificidad de esta prueba¹¹:

- Ecocardiografía^{12,13}.
- Tomografía de emisión de positrones (PET)¹⁴.
- Resonancia Magnética Nuclear (RMN)¹⁵.
- Electrocardiograma⁸.
- Monitorización del sistema inmune: determinación del estado inmune pre y post-trasplante (mediante tipaje HLA, estudio de Ac anti-HLA, estatus viral) y del grado de inmunosupresión ocasionado por el tratamiento^{16,17} a los 15 días del trasplante y posteriormente de forma periódica.
- Control de parámetros bioquímicos: medición de enzimas cardíacas, proteínas no enzimáticas, troponina y ácidos grasos unidos a proteínas^{9,10,18}.

Características clínicas

Tipo de tecnología

Diagnóstico

Ámbito de aplicación de la tecnología

Hospitalario

Indicaciones

El test Allomap® está indicado para apacientes con trasplante cardíaco, de 15 años o más, intervenidos como mínimo 55 días (2 meses) antes de la realización de la prueba¹. La dosis sistémica de prednisona o equivalente a ella, en estos pacientes, no debe ser superior a 20 mg diarios ni haber recibido una terapia de rechazo en los 21 días previos a la prueba. Tampoco deben haber sido transfundidos los 30 días anteriores a la realización del test.

El trasplante cardíaco es el tratamiento de elección en la insuficiencia cardíaca terminal (disfunción miocárdica grave e irreversible con expectativa de vida inferior a 3 meses) refractaria a tratamiento médico o quirúrgico⁸. Otras indicaciones absolutas para el trasplante¹⁹ son la isquemia miocárdica grave (con limitación de la actividad normal y no susceptible de cirugía de revascularización o angioplastia percutánea) y las arritmias ventriculares sintomáticas (recurrentes y resistentes a todas las modalidades terapéuticas). La insuficiencia cardíaca tiene una prevalencia de 10.000 casos/millón de habitantes, de los cuales el 10% son firmes receptores de órgano, y una incidencia anual de 2.000 casos/millón de habitantes²⁰.

El rechazo del injerto es el resultado de la respuesta inmunitaria del receptor contra el injerto implantado²⁰. Las células diana del corazón trasplantado incluyen fundamentalmente los miocitos y las células endoteliales de los vasos coronarios, que son el enlace entre el sistema inmune del receptor y el corazón trasplantado²¹. El rechazo es la peor complicación del trasplante de corazón, aunque su incidencia y gravedad

han descendido conforme han aparecido mejores tratamientos inmunosupresores. El rechazo de injerto se clasifica en²⁰:

- Rechazo hiperagudo: debido a anticuerpos preformados contra antígenos endoteliales, del grupo sanguíneo o del HLA del donante. Es una forma muy precoz y agresiva que sucede los primeros minutos u horas de la operación, aunque actualmente infrecuente por los estudios de compatibilidad inmunológica previos que se realizan.
- Rechazo agudo:
 - Celular: infiltrado inflamatorio de linfocitos en el intersticio del corazón, acompañado o no de daño o necrosis miocárdica. Es el más frecuente y se diagnostica por la biopsia²¹. Este tipo de rechazo se clasifica (siguiendo lo establecido por la ISHLT) en diferentes grados de severidad en función de los resultados de la biopsia, según la Tabla 2.
 - Humoral: rechazo mediado por anticuerpos. No existe consenso sobre su definición o diagnóstico histológico, aunque lo más frecuente son los daños en capilares miocárdicos (daño isquémico), detección de inmunoglobulinas y escasos cambios celulares intersticiales y de miocitos²¹. El diagnóstico de sospecha es clínico (disfunción del injerto) sin evidencia de rechazo celular significativo en la biopsia. Los grados en los que se clasifica, según la ISHLT, aparecen en la Tabla 3.

El tratamiento, una vez detectado un rechazo agudo, consiste en²¹:

- a) Rechazo agudo celular
 - a. Sin deterioro hemodinámico: trasplante cardíaco realizado hace:
 - i. Menos de 3 meses (grados 3A, 3B y 4; grados 2R y 3R): esteroides intravenosos, 250-500 mg/día durante 3 días.
 - ii. Más de 3 meses (grados 3A, 3B y 4; grados 2R y 3R): esteroides intravenosos, 250-500 mg/día durante 3 días o esteroides orales, 1 mg/kg de peso durante 3 días, con pauta descendente.
 - b. Con deterioro hemodinámico: solo esteroides intravenosos, 500-1.000 mg/día durante 3 días, o con anticuerpos antilinfocitarios durante 7 a 14 días.

- b) Rechazo agudo humoral: modificaciones de la inmunosupresión basal (ciclofosfamida, rituximab, etc.), esteroides intravenosos, 500-100 mg/día durante 3 días, generalmente con plasmaféresis, 6-10 sesiones.

Tabla 2. Clasificación del rechazo agudo celular		
Criterios ISHLT año 1990		
Grado	Alteración (anatomopatológica)	
0	Sin rechazo. Miocardio sin lesiones	
1A	Rechazo leve focal. Infiltrado linfocitario focal (perivascular o intersticial) sin miocitos, en una o más piezas	
1B	Rechazo leve multifocal. Infiltrado linfocitario disperso difuso sin miocitólisis, en una o más piezas	
2	Rechazo moderado focal. Infiltrado agresivo focal con miocitólisis o distorsión de miocardio. Infiltrado compuesto por linfocitos, linfocitos grandes y a veces eosinófilos.	
3A	Rechazo moderado multifocal. Infiltrados agresivos con miocitólisis multifocal en una o más piezas. Puede haber eosinófilos. Miocardio normal entre los infiltrados	
3B	Rechazo moderado-grave. Inflamación agresiva difusa con miocitólisis. Puede haber polimorfonucleares, neutrófilos, eosinófilos y hemorragia	
4	Rechazo grave. Inflamación difusa agresiva con miocitólisis, endotelitis y vasculitis, hemorragia, polimorfonucleares neutrófilos y eosinófilos	
Criterios ISHLT año 2004		
Grado	Correspondencia 1990	Alteración (funcional)
0R	0	Sin rechazo
1R	1A	Rechazo ligero
2R	3A	Rechazo moderado
3R	3B	Rechazo severo

Tabla 3. Clasificación del rechazo agudo humoral		
Criterios ISHLT año 1990		
Grado	Alteración (anatomopatológica)	
0	Sin signos indicativos de rechazo humoral	
1	Ausencia de infiltrado celular con inmunofluorescencia positiva, vasculitis o edema	
Criterios ISHLT 2004		
Grado	Alteración	
0	Negativo para rechazo mediado por anticuerpos. Ausencia de alteraciones histológicas características. Inmunofluorescencia	
1	Positiva para rechazo mediado por anticuerpos. Alteraciones histológicas características. Inmunofluorescencia o inmunoperoxidasas positivas (CD68, C4d)	

- Rechazo crónico⁸: es la enfermedad vascular del injerto (EVI). Es una forma de aterosclerosis acelerada con engrosamiento difuso y concéntrico de la capa íntima de las arterias epicárdicas e intramurales. Según la ISHLT, entre 1994 y 2004 la incidencia de EVI fue de 9% el primer año, 34% a los 5 años y 48% a los 8 años. Clínicamente es difícil de detectar e involucra factores inmunes (como discordancia HLA, activación de linfocitos T) y no inmunes (como cardiopatía isquémica, hiperlipidemias, CMV, diabetes). Es la principal causa del fallo de injerto y muerte tras el primer año del trasplante cardíaco²¹.

En España, la causa más frecuente de fallecimiento en el global de pacientes es el fallo agudo de injerto (25%), ocurrida durante el primer año del injerto, seguido de infección (19%), presentada desde el primer mes hasta el año²². Este desequilibrio se relaciona con la sobredosis de fármacos inmunosupresores que prevendría el rechazo pero favorecería infecciones oportunistas. No obstante, la causa de la muerte suele relacionarse con el tiempo transcurrido desde el trasplante cardíaco, a más tiempo mayor número de muertes²⁰.

Número de pacientes

A nivel mundial, 48 países realizaron 5.330 trasplantes de corazón durante el año 2008. Esta cifra supone aproximadamente el 5% del total de trasplantes de órgano sólido. Fue el tercero del *ranking* mundial en el 2008 por detrás del trasplante de riñón (69.300) e hígado (20.300), y seguido por pulmón (3.330) y páncreas (2.380)²³.

En Europa, según el Registro Mundial de Trasplantes, se produjeron 2011 trasplantes de corazón en el año 2008²⁴.

En España se realizó el primer trasplante cardíaco en mayo de 1984, ascendiendo a un total de 5.482 hasta el año 2007²². Del año 2007 al 2008 el número de trasplantados de corazón pasó de 241 a 292 (variación del 21,2%)²⁵.

El número de trasplantados cardíacos anuales está disminuyendo progresivamente en los últimos años, sobre todo por los avances en el tratamiento médico de la insuficiencia cardíaca²².

Justificación

El Observatorio de Tecnologías Emergentes de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA) detecta 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.

Desde el primer trasplante cardíaco realizado con éxito en 1967, han sido muchos los avances en la materia para poder tratar la insuficiencia cardíaca terminal. El rechazo de órgano sigue siendo una complicación que requiere ser diagnosticada a tiempo para su posterior tratamiento²⁰.

La biopsia endomiocárdica es la técnica diagnóstica de referencia para el rechazo de órgano, aunque es un procedimiento altamente invasivo. Por ello, las líneas de investigación se han centrado en el desarrollo de técnicas mínimamente invasivas. En este sentido, el test genético Allomap®, procesando una muestra de sangre periférica, se propone como una alternativa a la anatomía patológica.

En este contexto, el empleo de la prueba de expresión genética como método diagnóstico justifica la revisión de la evidencia disponible sobre el test Allomap® con autorización de comercialización limitada a los EE.UU.

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:

¿Es eficaz (en términos de validez diagnóstica y precisión), efectiva (en términos de utilidad clínica) y segura la prueba genética Allomap® para determinar el riesgo de rechazo agudo celular en adultos con trasplante cardiaco frente a la biopsia endomiocárdica?

Los objetivos específicos se centran en valorar la eficacia, efectividad y seguridad de la prueba Allomap® en detectar la probabilidad de rechazo agudo celular en pacientes trasplantados de corazón.

Material y métodos

Búsqueda

La metodología se basó en una búsqueda estructurada en bases prefijadas, lectura crítica de la literatura localizada, síntesis de los resultados y valoración de los mismos en relación al contexto del Sistema Nacional de Salud.

La búsqueda se centró en localizar estudios epidemiológicos con grupo control. Las siguientes bases de datos referenciadas fueron consultadas hasta julio de 2010: Medline, EMBASE, Scopus, 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 del *Center for Reviews and Dissemination* (CRD), en el *International Information Network on New and Emerging Health Technologies* (EuroScan), en la FDA. Además se buscó en el registro de ensayos clínicos norteamericano ClinicalTrials.gov, en *Metaregister of Controlled Trials*, Clinical Evidence y en UptoDate.

Se realizó una revisión manual en los sitios web de agencias no incluidas en INAHTA y de instituciones nacionales e internacionales como *The Emergency Care Research Institute* (ECRI), Hayes, *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE). Adicionalmente se consultaron los sitios web de las compañías aseguradoras implicadas en la prestación de servicios de esta nueva tecnología, *Athens* y *Technology Evaluation Center* (TEC). Por último se realizó una revisión secundaria a partir de las referencias bibliográficas de los artículos recuperados.

La estrategia de búsqueda se muestra en el Anexo 1.

Se realizó un análisis crítico utilizando las recomendaciones de la *Critical Appraisal Skills Programme* (CASP) para ensayos clínicos y pruebas diagnósticas adaptadas por CASP España (CASPe)^a, así como la escala de Jadad y la herramienta QUADAS.

^a Guías CASPe de Lectura Crítica de la Literatura [Internet]. Alicante: CASPe España, Coordinación General, 2005. URL:<http://www.redcaspe.org/que-hacemos/herramientas/>. Acceso: 04-12-2010. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/5ujLWDSgU>)

Criterios de selección de los artículos recuperados

Criterios de inclusión

Para la selección de los estudios, los criterios de inclusión quedaron definidos según los siguientes parámetros sin restricción en el idioma:

- **Población:** pacientes trasplantados de corazón mayores de 15 años.
- **Intervención:** prueba Allomap®, realizada por la empresa XDx de Brisbane, California, EE.UU.
- **Comparación:** biopsia cardíaca, prueba de referencia de detección del rechazo agudo celular cardíaco.
- **Resultados:** medición de eficacia (en términos de validez y precisión de los parámetros diagnósticos), efectividad (en términos de utilidad clínica) y seguridad de la prueba.

Criterios de exclusión

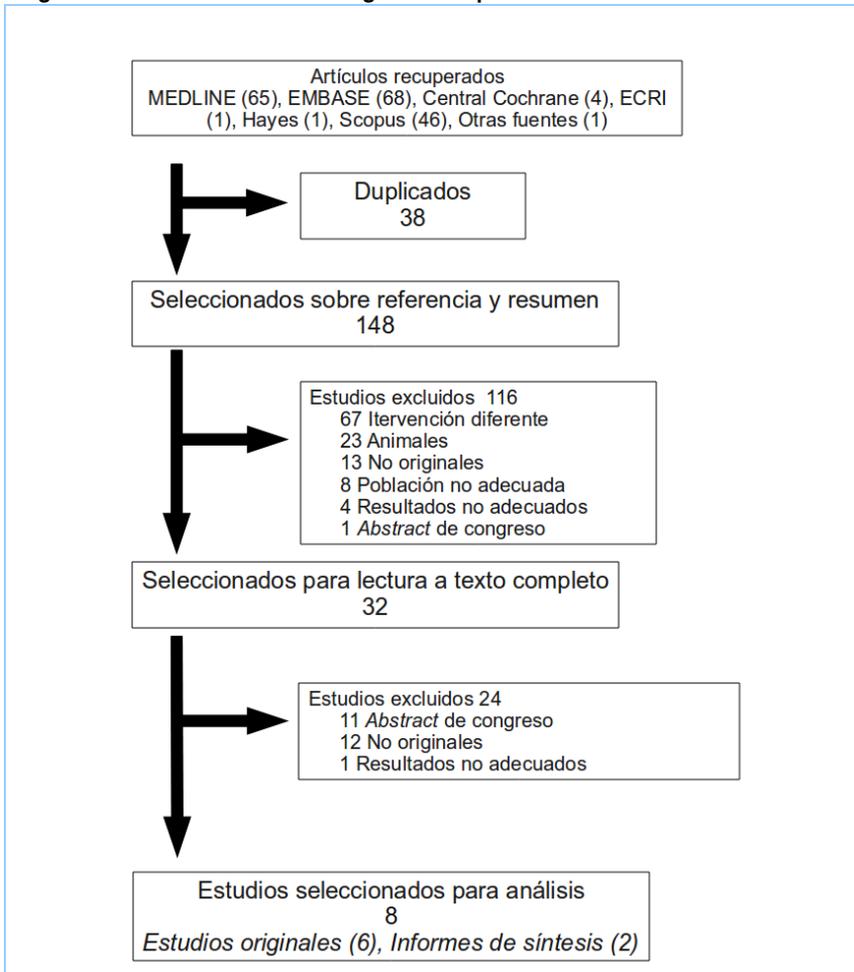
- Estudios no originales: cartas al director, revisiones narrativas, artículos de opinión, editoriales.
- Comunicaciones a congresos y comités de expertos.
- Estudios epidemiológicos sin grupo control.
- Estudios experimentales realizados en animales o *ex vivo*.
- Estudios preliminares o con población contenida en otro estudio en los que no se aporten resultados significativamente relevantes.

Resultados

Resultado de la búsqueda

La etapa primera de la búsqueda bibliográfica recuperó 148 referencias procedentes del total de bases de datos utilizadas, tras eliminar los duplicados (Figura 1).

Figura 1. Resultados de la estrategia de búsqueda



La elección de documentos inicialmente se realizó mediante la lectura del título y el resumen, excluyéndose 116 artículos que no cumplieron los criterios de inclusión. A continuación, se realizó lectura a texto completo de las 32 referencias bibliográficas restantes, descartándose 24 de ellas. Por último, fueron 8 los documentos seleccionados para su evaluación crítica.

Descripción de los artículos

El tipo de documentos incluidos en la revisión sistemática fueron los siguientes: 2 informes de síntesis de evidencia científica^{25,26} y 6 artículos originales, de los cuales 4 fueron estudios de pruebas diagnósticas^{3-5,27} un ensayo clínico²⁸ y un estudio de evaluación económica con descripción de costes²⁹.

Informes de síntesis de evidencia científica

El informe de Hayes²⁵ realizó una revisión no sistemática de la literatura en las bases de datos referenciales Embase y Medline, desde el año 2001 a julio de 2006. Fueron recuperados 2 estudios de pruebas diagnósticas^{3,4} de los cuales uno estuvo incluido en la presente revisión⁴ y otro fue excluido por ser el estudio piloto actualizado por Mehra et al³. Además, se incluyeron en el informe 4 actas de congresos (excluidos en la presente revisión) y un estudio de información de costes²⁹, también recuperado en el presente trabajo. Los autores concluyeron que la prueba genética Allomap®, si se demostrara su efectividad, reduciría el número y frecuencia de biopsias de endomiocardio aunque no la reemplazaría.

El instituto ECRI publicó dos informes de síntesis, uno con fecha de búsqueda desde mayo de 2007 a febrero de 2009²⁶ y otro una actualización de lo publicado hasta abril de 2010²⁶. Ambos informes de síntesis realizaron una revisión no sistemática de la literatura en las bases de datos referenciales PubMed y *The Cochrane Library*. En el primer informe²⁶, se seleccionaron 4 estudios de pruebas diagnósticas^{3,5,30,31}, 2 de ellos incluidos en esta revisión, y los otros dos, excluidos por no cumplir los criterios de inclusión propuestos^{3,27}. El segundo informe actualizado, añadió 2 estudios de series de casos, 8 revisiones narrativas, una guía de la FDA y 2 estudios de pruebas diagnósticas^{32,33}. Además, incluyeron datos preliminares del ensayo clínico IMAGE³⁴. Todos los trabajos que cumplieron los criterios de inclusión de la presente revisión fueron recuperados por la búsqueda bibliográfica. Los autores concluyeron que la medición por Allomap® del rechazo agudo severo/moderado del trasplantado cardíaco evitaría el procedimiento invasivo de la biopsia endomiocárdica y liberaría costes

hospitalarios, aunque requiere una mayor implantación en la práctica clínica habitual para valorar su utilidad real.

Artículos originales

Estudios de pruebas diagnósticas

Se incluyeron en la revisión 4 estudios de pruebas diagnósticas. Tres de ellos^{4,5,27}, según las fases de los estudios diagnósticos de David Sackett^b, correspondieron a estudios de pruebas diagnósticas fase III (realizados de forma prospectiva) mientras que el restante³ fue de diseño caso-control (fase II).

Estudios realizados prospectivamente

Mientras que el objetivo de Bernstein *et al.*⁵ fue comparar el grado de rechazo diagnosticado por biopsia con la puntuación obtenida en el panel de genes, el resto de los estudios trataron de determinar los parámetros de validez de la prueba genética para el diagnóstico de rechazo^{3,4,27}. Además, Deng *et al.*⁴ realizaron una fase previa de identificación de los genes para la creación del panel Allomap®.

La prueba de referencia fue la biopsia endomiocárdica en todos los casos excepto en el estudio de Starling *et al.*²⁷, donde se realizó un doble *gold standard* que consistió en seguimiento clínico o biopsia endomiocárdica.

Descripción de la población

Deng *et al.*⁴ y Bernstein *et al.*⁵ obtuvieron su población del estudio CARGO I (*Cardiac Allograft Rejection Gene Expression Observational*), realizado en 9 centros de los EE.UU. Este estudio se basó en una cohorte de 629 pacientes trasplantados cardíacos reclutada entre septiembre de 2001 y junio de 2003, de la cual los 3 estudios analizaron diferentes sub-

^a Fase I: los pacientes con el trastorno diana, ¿presentan distintos resultados del test que los individuos normales?

Fase II: los pacientes con ciertos resultados del test, ¿tienen más probabilidad de tener el trastorno diana que los pacientes con los resultados?

Fase III: entre los pacientes a los que se les sospecha el trastorno diana, ¿el nivel de resultado del test distingue entre aquellos con y sin dicho trastorno?

Fase IV: los pacientes a los que se les practica el test, ¿mejoran sus resultados en salud en comparación con pacientes similares a los que no se les practica el test?

poblaciones. En el tercer estudio²⁷ la población estuvo compuesta por pacientes de hospitales en los que se había instaurado Allomap®.

El tamaño muestral osciló entre 63 y 265 pacientes. La edad de la población fue superior a 15 años, siendo el grupo de 50-64 años el predominante para los estudios de sub-poblaciones del CARGO I.

Los criterios de inclusión de los pacientes coincidieron con las indicaciones del Allomap®:

- Trasplante cardíaco hace más de 30 días¹, o más de 6 meses en el trabajo de Starling *et al.*²⁷.
- Ausencia de signos o síntomas de rechazo agudo celular.
- No disfunción de injerto mediante cateterismo de arteria pulmonar o ecocardiografía.
- Ausencia de rechazo severo (grado 3A) los 30 días previos.

Descripción de la intervención

Prueba a estudio. Allomap®

La prueba Allomap® se realizó según el procedimiento estándar en los 3 estudios^{4,5,27}. Generalmente, la prueba genética se realizó en diferentes periodos post-trasplante: los estudios de Starling *et al.*²⁷ y Deng *et al.*⁴ realizaron Allomap® en intervalos de tiempo entre 6 y 12 meses y en más de 12 meses post-trasplante. Bernstein *et al.*⁵ analizaron a pacientes entre 2 y 6 meses y también tras 6 meses post-trasplante.

Los valores umbrales establecidos diferían de un estudio a otro, aunque fueron puntuaciones que oscilaron entre 20 y 34 en función del periodo post-trasplante analizado^{4,28}. El trabajo de Bernstein *et al.*⁵ no determinó un valor umbral previo. La determinación de uno u otro valor vino definida por los puntos de corte propuestos por el estudio de Deng *et al.*⁴

Prueba de referencia

1. Biopsia endomiocárdica

En los estudios derivados del CARGO I, la biopsia endomiocárdica se realizó semanalmente los primeros 30 días post-trasplante, bisemanalmente, hasta el tercer mes; mensualmente, hasta los 6 meses y bimensual hasta el año^{4,5}. La lectura de la biopsia fue realizada, según criterios ISHLT, por 3 anatomopatólogos independientes.

El estudio de Starling *et al.*²⁷ realizó la biopsia en dos situaciones:

- Pacientes con puntuación mayor a 30 ó 34 en el Allomap® según el periodo elegido, con examen físico, historia clínica y ecocardiograma normal.
- Pacientes con sospecha de rechazo, evidencia de insuficiencia cardíaca congestiva o alteraciones en la función ventricular izquierda.

2. Seguimiento clínico

Sólo el trabajo de Starling *et al.*²⁷ empleó el seguimiento clínico como prueba de referencia en aquellos pacientes con examen físico, historia clínica, ecocardiograma normal y Allomap® negativo. Este artículo no explicó qué tipo de seguimiento se realizó. En los pacientes sometidos a biopsia endomiocárdica, se decidió seguimiento clínico en los casos con vasculopatía del injerto cardíaco y grados 0 ó 1R (clasificación ISHLT del 2004).

Estudio realizado con diseño caso-control

Se seleccionó un estudio de pruebas diagnósticas con diseño caso-control³ retrospectivo anidado de la cohorte del estudio CARGO I que pretendió demostrar que el Allomap® predecía rechazo de trasplante cardíaco en semanas o meses así como los genes implicados en esa predicción.

Descripción de la población

El tamaño de la población del estudio fue de 104 pacientes. La edad media fue similar en los casos (56 años) y en los controles (54 años). Al igual que en los estudios realizados prospectivamente, los criterios de inclusión de los pacientes coincidieron con las indicaciones del Allomap®.

Los casos fueron pacientes con un episodio de rechazo de órgano severo (grado $\geq 3A$) en las 12 semanas post-trasplante, mientras que los controles eran pacientes libres de rechazo (grados 0, 1A, así como pacientes con rechazo previo en remisión las 12 semanas previas) y clínicamente estable. No hubo diferencias entre ambos grupos en edad, sexo, tratamiento inmunosupresor o dosis media de esteroides diaria.

Descripción de la intervención

Prueba a estudio. Allomap®

La prueba Allomap® se realizó el mismo día que la biopsia endomiocárdica, según el procedimiento estándar¹.

Los valores umbrales establecidos fueron puntuaciones entre 21 y 35 en función del periodo post-trasplante analizado (≤ 6 meses en el estudio de

Mehra *et al.*³). La determinación de uno u otro valor vino definida por los puntos de corte establecidos por Deng *et al.*⁴

Prueba de referencia: Biopsia endomiocárdica

Tal y como se ha mencionado anteriormente, el día de realización de la biopsia coincidió con el de la extracción de sangre periférica para la prueba genética Allomap®. La biopsia endomiocárdica fue interpretada por 3 anatomopatólogos independientes según el procedimiento del estudio CARGO I siguiendo los criterios ISHLT.

Tabla 4. Características principales de los estudios de pruebas diagnósticas incluidos en la revisión

Autor y año	Tipo de estudio [†]	Población		Allomap®		Prueba de referencia
		Pacientes (N)	Edad en años	Períodos de seguimiento	Valor umbral	
Deng ⁴ , 2006	Fase III, prospectivo	N = 124	Rango: 50 – 64	N1: máximo 148 días N2: máximo 235 días	20 28* 30**	Biopsia endomiocárdica
Starling ²⁷ , 2006	Fase III, prospectivo	N1 = 243 N2 = 211	Rango: 50 – 64	N1: >6<12m N2: >12<60m	34	Biopsia endomiocárdica Seguimiento
Bernstein ⁵ , 2007	Prospectivo	N = 265	Rango: 50 – 64	277 días	ND	Biopsia endomiocárdica
Mehra ³ , 2007	Fase II, caso-control	N = 104 subgrupo = 74 [†]	Media: 56 ± 11	subgrupo [†] : <180 días	N: 27,4 ± 6,3 subgrupo: 28,4 ± 4,9	Biopsia endomiocárdica

DE: desviación estándar; N1: pacientes trasplantados entre 6 y 12 meses; N2: pacientes trasplantados más de un año; m: meses; ND: no datos

[†] Clasificación Sacket ; [†]: pacientes seguidos durante menos de 180 días post-trasplante; * para pacientes trasplantados entre 6 y 12 meses; ** para pacientes trasplantados más de un año.

Ensayo clínico

El único ensayo clínico²⁸ fue el trabajo de no inferioridad IMAGE (*Invasive Monitoring Attenuation Through Gene Expression*) realizado entre enero de 2005 y octubre de 2009. Estudio multicéntrico, controlado, sin enmascaramiento en el que se realizó una aleatorización estratificada por centro hospitalario y periodo post-trasplante. El ensayo clínico pretendía monitorizar a los pacientes trasplantados mediante el panel de

Allomap® o la biopsia endomiocárdica, para detectar la aparición del rechazo agudo cardíaco.

Descripción de la población

En el estudio se aleatorizaron 602 pacientes tras excluirse otros 679 entre otros motivos por estar:

- Post-trasplantados hace menos de 1 año. No obstante, a partir de noviembre del 2007 se incluyeron pacientes trasplantados en los 6 meses previos.
- Con episodio de rechazo 3A los 2 meses previos.
- Con dosis de prednisona superior a 20 mg diarios.
- Transfundidos previas en menos de 4 semanas.
- Embarazadas.

El grupo intervención lo formaban 297 pacientes de 18 a 74 años (54 años de edad media) sometidos a la prueba Allomap®. El grupo control lo conformaron 305 pacientes de 19 a 78 años (54 años de edad media). Los grupos fueron homogéneos en todas las características basales excepto en la raza.

Descripción de la intervención

Grupo intervención

La prueba Allomap® se realizó según el procedimiento estándar en el ensayo clínico. El umbral para el diagnóstico de rechazo agudo se fijó en 34 puntos, sin embargo, durante los diez primeros meses de investigación se empleó el umbral 30 siguiendo el protocolo del estudio CARGO I, realizándose la prueba en el momento de estar el grupo seleccionado y durante 3 y 12 meses en visitas sucesivas (sin especificar el número total de pruebas realizadas), según el centro de investigación asignado.

Grupo control

Los pacientes del grupo sometido a biopsia tenían un protocolo de vigilancia de 6 a 30 meses. La periodicidad difería dependiendo del centro donde se realizaba, desde mensualmente hasta una vez al año.

Otras intervenciones

Todos los pacientes fueron también monitorizados mediante una evaluación clínica y ecocardiográfica durante dos años (media de 19 meses). En caso de disfunción de injerto diagnosticada clínica o ecocardiográficamente, se realizó una biopsia endomiocárdica, así como a los pacientes con puntuación ≥ 34 en la prueba Allomap®.

Los pacientes sin clínica acompañante y 2 biopsias previas sin alteraciones anatomopatológicas, no requerían más biopsias aunque la puntuación Allomap® fuera por encima del umbral.

Medidas de resultado

Las medidas de resultado expuestas en este estudio se derivaron principalmente del análisis de supervivencia: curvas de supervivencia de Kaplan-Meier y análisis de Cox. En este último análisis, se ofrecieron dos tipos de resultados en función de la variable dependiente a estudio:

1. Rechazo definido como cualquiera de los siguientes diagnósticos.

a) Diagnóstico de rechazo agudo con compromiso hemodinámico

- Presencia de compromiso hemodinámico y cualquiera de los siguientes criterios:
 - Evidencia histológica o inmunológica de rechazo tras la determinación anatomopatológica (criterios ISHLT).
 - Rechazo probable: eventos considerados secundarios al rechazo en ausencia de confirmación histológica.

b) Disfunción de injerto debido a otras causas

- Presencia de compromiso hemodinámico y cualquiera de los siguientes criterios:
 - Vasculopatía del injerto.
 - Probable vasculopatía del injerto: eventos considerados secundarios a la vasculopatía en ausencia de confirmación diagnóstica.
 - Disfunción del injerto por otras causas.

2. Muerte o retrasplante por cualquier causa.

Además, los autores estudiaron la calidad de vida y satisfacción. Para evaluar la calidad de vida utilizaron el cuestionario SF-12³⁵. Se consideró como valor representativo de la población americana, una puntuación media de 50 ± 10 en el cuestionario. Para la evaluación de la satisfacción se utilizó una escala tipo Liker donde el valor 1 correspondió a “muy insatisfecho” y el valor 10 a “muy satisfecho” con el protocolo diagnóstico empleado. Ambas escalas se hicieron al inicio, al año y al finalizar el estudio.

Calidad de los artículos

Estudios de pruebas diagnósticas

De acuerdo a los criterios de la herramienta QUADAS, los artículos prospectivos^{4,5,27} se clasificaron como de alta calidad metodológica mientras que el de casos y controles³ fue de moderada calidad debido a que el sesgo de espectro conlleva una sobreestimación tanto de la sensibilidad como de la especificidad.

Validez interna

Aspectos relacionados con la prueba de referencia

Todos los individuos se sometieron a la misma prueba de referencia (biopsia endomiocárdica) para la comparación con la prueba diagnóstica Allomap®, excepto en el estudio de Starling *et al.*²⁷, donde se realizó un doble *gold standard*. Por un lado, se realizó seguimiento clínico de aquellos pacientes con historia clínica normal y prueba Allomap® negativa, y por otro lado biopsia endomiocárdica si presentaban una historia clínica normal con prueba Allomap® positiva. Este hecho pudo provocar un sesgo de verificación diferencial, pues consideraría algunos “falsos negativos” como “verdaderos negativos”. Esto puede sobreestimar la sensibilidad, especificidad y valor predictivo negativo de la prueba Allomap®.

El patrón de referencia para el diagnóstico de rechazo agudo de trasplante cardíaco es el estudio anatomopatológico de la biopsia endomiocárdica. Para evitar diagnósticos equívocos los 4 estudios de pruebas diagnósticas^{3-5,27} realizaron la lectura de biopsias por 3 anatomopatólogos independientes.

La lectura de la prueba de estudio se realizó de forma cegada a los resultados obtenidos de la biopsia y viceversa.

El período de tiempo transcurrido entre la prueba de referencia y la prueba de estudio fue corto en todos los estudios incluidos.

Dependiendo del tiempo post-trasplante, se estudió el rechazo para determinados umbrales de Allomap®, siendo estos de 20, 28 y 30 para el estudio de Deng *et al.*⁴ y 34 para Starling *et al.*²⁷.

Aspectos relacionados con el espectro de pacientes

Aunque en todos los estudios los pacientes formaron parte del estudio CARGO I (a excepción del trabajo de Starling *et al.*²⁷), no se detalló la forma en la que fueron incluidos en los trabajos. No obstante, se

ofrecieron tablas comparativas con la red UNOS³⁶ (*United Network for Organ Sharing*) del año 2003 (red sobre las características sociodemográficas y clínicas de pacientes trasplantados en EE.UU) que mostraba similitud en cuanto a edad, sexo, raza y tratamiento inmunosupresor del donante y receptor respecto al estudio CARGO I.

En el estudio de casos y controles, el espectro de pacientes no fue representativo de la población que se someterá a la prueba de estudio en la práctica clínica habitual, pues existirían grupos intermedios sin representación. Además, este diseño, al cambiar la distribución de enfermos y no enfermos modificando el grado de solapamiento entre ellos, sobreestima la capacidad discriminadora del test.

En el estudio de Deng *et al.*⁴ no se incluyeron pacientes con rechazo leve (1R en la clasificación ISHLT), por lo que el espectro de pacientes no fue el adecuado, pudiendo producir sobrestimaciones en la validez diagnóstica.

Los estudios no presentaron abandonos o resultados indeterminados.

Aspectos relacionados con reproducibilidad

Las características de los pacientes (edad, sexo, raza y diagnóstico), la realización de la prueba, interpretación y resultados se describieron de forma adecuada^{3-5,27}. El panel de genes Allomap® empleado en el estudio genético del rechazo de trasplante cardíaco fue especificado⁴, facilitando la reproducción.

Validez externa

Todos los estudios^{3-5,27} evaluaron la validez clínica de Allomap® aunque no proporcionaron la información necesaria para determinar si el resultado de la prueba afecta a la toma de decisiones en cuanto al diagnóstico y tratamiento de cada paciente.

En la mayoría de estudios, se ofreció información sobre aspectos clínicos que podrían afectar a la probabilidad de desarrollar rechazo (edad, comorbilidad, tiempo de espera al trasplante, patología que ocasionó la indicación de trasplante). También se documentó el grado de rechazo agudo de trasplante cardíaco y en algunos estudios se matizaron factores de riesgo del rechazo agudo.

Tabla 5. Sesgos de los estudios de pruebas diagnósticas.

Autor y año	Verificación	Mala clasificación	Observador	Espectro	Reproducibilidad
Deng ⁴ , 2006	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Starling ²⁷ , 2006	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bernstein ⁵ , 2007	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mehra ³ , 2007	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Calidad del ensayo

Según las pautas de la herramienta de calidad CASPe³⁷, el ensayo clínico²⁸ incluido en la revisión se catalogó de moderada calidad metodológica. También se utilizó la escala Jadad, obteniendo únicamente un punto (pobre calidad). No obstante, a destacar aspectos positivos como la definición clara de la pregunta de investigación, la población de estudio, las intervenciones realizadas y los resultados considerados.

Los principales problemas metodológicos estuvieron relacionados con:

- Validez interna. Para asegurar que los grupos fuesen comparables y homogéneos, se hizo una aleatorización estratificada por grupos según el centro hospitalario y los períodos de tiempo post-trasplante (<1 año, de 2 a 3 años, de 4 a 5 años), variables que podrían modificar los eventos de interés (rechazo agudo cardíaco y mortalidad). Este tipo de aleatorización sería adecuado para estudios multicéntricos, pues aseguraría la correcta representación de cada uno de los centros participantes. Sin embargo, no se detalló ni el proceso seguido ni la ocultación de la secuencia de aleatorización. No obstante, los grupos fueron similares al comienzo del ensayo, tanto en edades, sexo y patología concomitante.

No se realizó cegamiento en el estudio debido a la complejidad que supone tener como referencia la biopsia endomiocárdica (imposibilidad de cegamiento del paciente y personal sanitario). Además, el protocolo de seguimiento de los pacientes en el que la puntuación de Allomap® condicionó la actitud terapéutica, justificó el no cegamiento. Sin embargo, el enmascaramiento del personal responsable del diagnóstico de la enfermedad

(anatomopatólogos) y los encargados del análisis estadístico sí podrían haberse realizado. No obstante, del artículo se desprende un manejo similar de ambos grupos de estudio, en aspectos como el tratamiento inmunosupresor.

El seguimiento de pacientes fue completo a lo largo del estudio y se especificaron las pérdidas de pacientes así como las razones de las mismas mediante un diagrama de flujo. Además, se realizó un análisis por intención de tratar.

- Validez externa. Se ofrecieron tablas comparativas con la red UNOS³⁶ del año 2007 para comprobar la similitud de la población del estudio IMAGE con la población real en cuanto a edad, sexo, raza y tratamiento inmunosupresor del donante y receptor. Los resultados de los trabajos podrían ser extrapolables a nuestro contexto ya que las características de la población fueron similares en cuanto a sexo, edad²² y patologías concomitantes que pueden alterar el curso normal del paciente trasplantado cardíaco. La única excepción fue la raza negra, con mayor representación en EE.UU.

Principales resultados

Estudios de pruebas diagnósticas

Estudios realizados prospectivamente

Validez diagnóstica

En función del punto de corte Allomap® utilizado, los datos obtenidos en estos trabajos^{3-5,28} fueron:

- Sensibilidad: entre 71,4% y 100%, con valores superiores conforme aumentó el punto de corte utilizado para el Allomap® (30 y 34, respectivamente), que coincidió con periodos de evaluación superiores a un año postrasplante.
- Especificidad: entre 41,8% y 78,7%, con valores superiores conforme aumentó el punto de corte utilizado.
- Cocientes de probabilidad: el positivo (CP+) estuvo entre 1,3 y 3,6, que indicaron cambios mínimos sobre el nivel de incertidumbre pre-prueba, por lo que el test sería poco útil en la detección de

casos. Sin embargo, el negativo (CP-) estuvo entre 0 y 0,58, proporcionando moderada evidencia para descartar enfermedad.

- Valores predictivos: el positivo (VPP) estuvo entre 39,8% y 78,1% y el negativo (VPN) entre 77,3% y 100%, aumentando conforme lo hizo el tiempo post-trasplante y el umbral diagnóstico.
- Curva ROC: el estudio de Deng *et al.*⁴ ofrecía la curva ROC para el diagnóstico de rechazo, con área bajo la curva de $0,8 \pm 0,11$ para los pacientes con periodo post-trasplante superior a 6 meses, y $0,86 \pm 0,1$ para los pacientes con más de un año desde el trasplante.

Otros resultados

El trabajo de Bernstein *et al.*⁵ hizo un análisis estadístico t-test para el cálculo de umbral de Allomap® según los grados ISHLT 2004 de 0R (sin rechazo), 1R (rechazo ligero) y $\geq 2R$ (rechazo moderado/severo). De este modo, la puntuación Allomap® aumentaba conforme lo hacía el grado de rechazo, pasando de 26 (grado 0R) a 31 puntos (grado $\geq 2R$). También se calculó el tiempo de dependencia de los genes del panel de marcadores, aumentando concretamente la respuesta de los genes MIR y WDR40 tanto en el período de 2 a 6 meses como con el posterior.

Estudio realizado con diseño caso-control

Predicción de futuro rechazo

Mehra *et al.*³ realizaron una regresión logística multivariante para cada periodo post-trasplante (total y ≤ 180 días). El análisis estadístico incluyó como variables potencialmente confusoras: demográficas, sexo, edad, raza, grado de biopsia endomiocárdica, panel de anticuerpos reactivos^{16,17}, presencia de citomegalovirus, tratamiento inmunosupresor (ciclosporina o tacrolimus), días post-trasplante, dosis de esteroides y puntuación Allomap®. El grado de biopsia endomiocárdica (p para test de Wald =0,001) y la puntuación Allomap® (p para test de Wald =0,016) se asociaron de forma independiente a un futuro rechazo de grado $\geq 3A$.

Además, estudiaron la asociación entre grado tras biopsia y puntuación Allomap® mediante un test de ANOVA factorial, indicando que la puntuación Allomap® no se vio afectado significativamente por el grado ISHLT (0 ó 1A) obtenido en la biopsia (p para el estadístico de Fisher = 0,89), aunque fue dependiente del grupo al que perteneciera el paciente, caso o control (p para el estadístico de Fisher <0,01).

La puntuación Allomap® y el grado de biopsia estuvieron asociados a futuros eventos de rechazo, no siendo significativa Allomap® cuando se clasificó según grado ISHLT de rechazo 0 ó 1A.

Asoociación individual de genes con predicción de rechazo

La expresión reducida, en todo el período, del gen IL1R2 (receptor tipo 2 de la interleukina-1) y de otros 5 genes (IL1R1, TSC22D3, FKBP5, THBS1 y CD163) de los 33 genes analizados sensibles a esteroides, se asoció significativamente a futuro rechazo $\geq 3A$.

Tabla 6. Resultados de los estudios de pruebas diagnósticas

Autor y Año	Número de pacientes	Número de muestras analizadas	Umbral Allomap	Tiempo post-trasplante	S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)	CP+	CP-	ROC
Deng ⁴ , 2006	N = 133	184	20	>6m >1a	75,8	41,8	39,8	77,3	1,3	0,58	ND
	N = 57	68	28	$\geq 6m < 1a$	71,4	78,7	60,0	86,04	3,35	0,36	0,8 \pm 0,11
	N = 25	28	30	$\geq 1a$	80	77,8	66,7	87,5	3,6	0,26	0,86 \pm 0,09
Starling ²⁷ , 2006	N = 211	211	34	>1a	100	71,4	78,1	100	3,5	0,0	ND

a: años; S: sensibilidad; E: especificidad; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; CP+: cociente de probabilidad positivo; CP-: cociente de probabilidad negativo; ND: no datos

Ensayo clínico

Rechazo o muerte o retrasplante

Se estimó el tiempo libre hasta el rechazo con compromiso hemodinámico, el rechazo de órgano por otras causas, re-trasplante o tiempo libre de enfermedad hasta la muerte²⁸. No existieron diferencias en la incidencia acumulada del evento a los 2 años (función de Kaplan-Meier) entre el grupo con Allomap® y el grupo sometido a biopsia (14,5% vs. 15,3%, respectivamente; $p=0,86$ para la prueba Log-Rank de comparación de curvas).

El Hazard Ratio (HR) calculado con la regresión de Cox fue 1,04 (IC95%: 0,77-1,68), demostrando que como mínimo la prueba Allomap® era igual que la biopsia en la ocurrencia del evento. Secundariamente a este resultado, se ajustó por raza negra (mayor porcentaje en pacientes biopsiados que en los sometidos a Allomap®), con resultados similares (HR=1,13; IC 95%: 0,70 – 1,84).

Muerte

La función de Kaplan-Meier mostró similitud en la cifra global de supervivencia en ambos grupos (6,3% en el grupo con Allomap® vs. 5,5% en el grupo con biopsia; $p=0,82$). Al igual que en el caso anterior, se procedió a realizar el análisis de Cox para el evento muerte, obteniéndose una HR de 1,10 (95%: IC 0,50-2,40).

Calidad de vida y satisfacción

Se calculó una encuesta de calidad de vida en base al cuestionario³⁵ SF-12 de salud física y mental. Tanto la media de salud física y la de salud mental fueron similares a los 2 años, no encontrándose diferencias respecto a salud física ($p=0,52$) y salud mental ($p=0,66$) en ambos grupos.

En relación a la satisfacción, al inicio del ensayo clínico, las puntuaciones fueron similares en ambos grupos. En el transcurso del estudio, se incrementó la puntuación de satisfacción en el grupo Allomap® al primer y segundo año, permaneciendo el grupo de biopsias similar al comienzo. Las diferencias en la puntuación de satisfacción fueron significativas en ambas comparaciones ($p<0,001$).

Tabla 7. Resultados del ensayo clínico²⁸ de la revisión

Población	Análisis de supervivencia			
	Rechazo y muerte (N) [IC 95%]		Muerte (N) [IC 95%]	
N = 602	Allomap®	Biopsia*	Allomap®	Biopsia*
	34	33	13	12
	HR: 1,04 [0,67 – 1,68]		HR: 1,10 [0,50 – 2,40]	
	HR: Hazard ratio; *: prueba considerada como referencia en el análisis estadístico			

Riesgos y Seguridad

Allomap® no supone ningún riesgo para el paciente, sólo requiere una extracción de sangre periférica¹ que se procesará para la prueba genética.

Aunque el grupo de Allomap® presentó mayor número de infecciones, no se encontraron diferencias estadísticamente significativa²⁸.

Estudios en marcha

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

- ***Estudio observacional del rechazo de aloinjerto cardíaco II (CARGO II) (NCT00761787).***

Estudio observacional, de cohorte prospectivo, actualmente en fase II Su objetivo es evaluar la correlación (entre presencia o ausencia de rechazo agudo) del examen de muestras de biopsia con el Allomap®. En el estudio participan 17 centros de investigación, 4 de América del Norte y 13 de Europa. Se ha finalizado la inclusión de participantes y se están procesando los datos obtenidos.

- ***EIMAGE: Una comparación del test molecular Allomap® y la tradicional biopsia basada en la supervivencia del rechazo temprano de trasplante del corazón post-trasplante (> 2-6 meses) (NCT00962377)***

Ensayo clínico controlado, aleatorizado y con asignación en paralelo. Su objetivo es evaluar la eficacia y seguridad del método de perfil de expresión génica de leucocitos en el seguimiento de pacientes trasplantados de corazón asintomáticos para el rechazo agudo precoz entre 2 y 6 meses post-trasplante. Actualmente está reclutando participantes.

Aspectos económicos

Coste por unidad y precio

Prueba Allomap®: 2.950 \$ (10% de descuento en Medicare, datos del año 2004).

Estudios de evaluación económica

Se recuperó un estudio de evaluación económica²⁹, un análisis de minimización de costes y un estudio complementario de impacto

presupuestario (calcularon el posible ahorro que supondría la sustitución de una técnica por otra para el global de pacientes que tratan). Los autores compararon la biopsia con la prueba Allomap®, indicando qué resultados clínicos iniciales mostraron igualdad de las técnicas.

Se valoró de calidad media según la herramienta CASPe para estudios de evaluación económica. No obstante, la valoración fue limitada por las carencias del estudio (los resultados de la minimización de costes no se presentan comparativamente y las fuentes de eficacia no están claramente indicadas). La pregunta de investigación estaba bien definida, pretendiendo analizar las implicaciones económicas que supondría la instauración de Allomap® en la clínica diaria. Hay que tener en cuenta que este análisis se realizó en el año 2005, y que no fue hasta enero del 2005 cuando se implantó en las clínicas de EE.UU. el Allomap®, tras su aprobación por la FDA.

El estudio presentó las fuentes de costes y eficacia basándose en un estudio anterior (CARGO I), quedando clara la comparativa económica con la prueba de referencia, la biopsia endomiocárdica. Destacó la mención sobre igual efectividad, lo que llevaría a realizar un trabajo de análisis de minimización de costes.

Los resultados se presentaron en forma de media y rango de valores con varias perspectivas de análisis (del punto de vista del hospital, del Medicare y del pagador). Además, se presentó el impacto financiero tanto a nivel agregado como individualizado por paciente. Presentaron un sencillo análisis de impacto presupuestario calculando el posible ahorro que supondría la sustitución de una técnica por otra para el global de pacientes que se tratan.

Evaluación de costes y consecuencias

En el estudio se examinaron los costes y reembolsos de la prueba Allomap® respecto la biopsia endomiocárdica en 5 de los 8 centros donde se realizó el CARGO I.

La efectividad de la prueba Allomap® se probó mediante el estudio CARGO I, incluyéndose entre sus autores a participantes de trabajos basados en cohortes de pacientes del CARGO I.

Los resultados de la evaluación se midieron en costes económicos tras realizar un análisis de minimización de costes y estimar el impacto financiero de la prueba Allomap® al sustituir la biopsia endomiocárdica.

La prueba Allomap® tenía un coste entre 2.655 \$ y 2.950 \$ frente al coste de la biopsia endomiocárdica entre 3.297 \$ y 4.140 \$ por paciente (en función del centro donde se realice), reembolso de honorarios profesionales aparte. Señalaron también la importancia en el número de

veces que se realizaría, pues con Allomap® se considera que de 2 a 5 años post-trasplante requeriría un examen anual frente a los 3 anuales de la biopsia, otro hecho que reduciría costes. En general, indicaron un ahorro anual en costes sanitarios para los contribuyentes de aproximadamente 12 millones de dólares en EE.UU.

Discusión

El rechazo celular agudo es la complicación más grave y frecuente el primer año post-trasplante cardíaco²¹. Aunque la técnica quirúrgica se ha ido perfeccionando a lo largo de los años⁸, esa mejora no ha ido pareja al diagnóstico de certeza del rechazo. Esto se debe a que la principal técnica diagnóstica, la biopsia endomiocárdica, es altamente invasiva. Es por ello que la prueba genética tiene una oportunidad de implantación por su seguridad.

Los resultados de los estudios revisados mostraron una capacidad de la prueba para descartar la enfermedad más alta que para detectarla, sobre todo en el estudio de Starling *et al.*²⁷, que con un mayor número de pacientes y considerando el estadio 1R como no rechazo, obtuvo una sensibilidad del 100% con un umbral de 34. No obstante, el estudio de Starling *et al.*²⁷ tuvo un sesgo de verificación por el doble *gold standard* que podría haber sobreestimado los resultados. Además, cabe destacar los valores del área bajo la curva obtenidos, que oscilaron entre 0,8 y 0,86 conforme aumentó el tiempo post-trasplante (de 6 meses a >1 año) y el umbral Allomap® (28 a 30 puntos)⁴. Estos valores fueron indicativos de una prueba con elevado rendimiento diagnóstico.

Basándose en los resultados obtenidos por los autores^{5,27} que mostraron un aumento de la sensibilidad conforme aumentó el punto de corte, el ensayo clínico²⁸ estudió la supervivencia, satisfacción y calidad de vida utilizando la puntuación 34 de Allomap® como valor umbral. El análisis de supervivencia de Cox indicó que como mínimo, el tiempo hasta la detección del rechazo agudo celular o hasta la muerte fue similar con Allomap® y con la prueba de referencia. No se ofreció un modelo que incluyera las variables independientes explicativas que pudieran afectar al análisis, aunque sí se realizó un ajuste por raza negra por existir más porcentaje entre los biopsiados que entre los sometidos a Allomap®. En cuanto a la satisfacción y calidad de vida de los pacientes al finalizar el estudio, el trabajo de Pham *et al.*²⁸ también arrojó valores cuantitativamente mejores para el grupo de Allomap® conforme se prolongaba el período de seguimiento en cuanto a la escala de satisfacción, mientras que no se hallaron diferencias entre grupos en el cuestionario³⁵ de calidad de vida SF-12.

No obstante, es necesaria una reflexión sobre la implantación de pruebas genéticas en las que, siguiendo el protocolo marcado por la guía GEN³⁸, son imprescindibles una serie de consideraciones que engloban tanto aspectos relacionados con la evidencia científica sobre la validez y

utilidad clínica de la prueba, incluyendo la valoración de los resultados de las intervenciones y alternativas de actuaciones posteriores, como la valoración de las consecuencias éticas, sociales, económicas y organizativas de la incorporación de una prueba a la oferta asistencial.

Evidencia científica sobre los resultados de Allomap®

La calidad metodológica de los estudios de pruebas diagnósticas seleccionados ha sido alta^{5,28}, principalmente por la ausencia de sesgos, a excepción del estudio de Starling *et al.*²⁷ (sesgo de verificación por utilizar doble *gold standard*) y los trabajos de Mehra *et al.*³ y Deng *et al.*⁴ (espectro inadecuado de pacientes) que podrían afectar tanto a la validez interna sobreestimando los resultados, como a la validez externa por no estar representados los grados intermedios de enfermedad en el estudio caso-control³.

El cambio de resultados de sensibilidad, especificidad y cocientes de probabilidad en ambos estudios^{4,27} variaron en función del punto de corte, que coincidió con la evaluación de pacientes que superaron el primer año posterior al trasplante. En este sentido, conforme aumentó el valor Allomap® también lo hizo la sensibilidad en ambos estudios. Este patrón no se observó en los valores de especificidad. Aún así, los mejores resultados en la sensibilidad y el cociente de probabilidad negativo orientan hacia una mayor capacidad para descartar pacientes no enfermos. Así mismo, parece viable una mayor utilidad de la técnica a partir del primer año post-trasplante. Aunque el rechazo agudo celular se da principalmente en el primer año post-trasplante²¹, también es cierto que la mortalidad aumenta conforme también lo hace el tiempo post-trasplante. Es en este sentido donde puede resultar de mayor utilidad la prueba²⁰.

El ensayo clínico²⁸ revisado tuvo dos limitaciones metodológicas importantes que condicionaron una baja puntuación en la escala Jadad: no explicaron el proceso de aleatorización ni la ocultación de la secuencia y la falta de enmascaramiento. No obstante, los grupos a estudio no presentaron diferencias en las características más relevantes, por lo que se consideraron grupos homogéneos. Con respecto al enmascaramiento, puntualizar la dificultad para ocultar la prueba realizada tanto a personal clínico como a los pacientes. Además, quizá el diseño para alcanzar los objetivos propuestos no fue el adecuado, ya que lo ideal habría sido someter a los pacientes a las 2 pruebas de modo que se hiciera una prueba genética Allomap® y simultáneamente una biopsia endomiocárdica para

confirmar el hallazgo. Estos resultados ayudarían a diferenciar el valor de prueba diagnóstica de una y otra técnica y daría solución a la pregunta de si efectivamente sería un buen indicador inicial de descarte de pacientes sanos.

En todos los estudio se consideró el tratamiento inmunosupresor, aunque no hubo significación estadística entre grupos respecto a niveles de inhibidores de calcineurina. No obstante, el estudio de Deng *et al.*⁴ sí señaló un aumento de la puntuación Allomap® asociada al tiempo post-trasplante y a la deshabitación de la dosis de esteroides de mantenimiento.

Además, la prueba Allomap® podría ser útil para la detección de otras patologías en estos pacientes, debido a que un resultado positivo se asoció también a la vasculopatía de injerto coronario independientemente del rechazo agudo celular de trasplante cardíaco^{30,32}.

Consecuencias éticas, sociales, económicas y organizativas

Las repercusiones éticas y sociales derivadas de la prueba Allomap® proceden fundamentalmente de su baja invasividad. Su uso en estos pacientes podría evitar un número importante de biopsias endomiocárdicas sin eliminarlas por completo del proceso diagnóstico al que se someten estos pacientes. De esta forma, y según recoge el estudio de descripción de costes²⁹, se podrían reducir los costes sanitarios, calculados en EE.UU. en 12 millones de dólares. Aún siendo el sistema sanitario americano mayoritariamente privado, parece extrapolable esa diferencia a favor de Allomap® en España, pues los costes generales no difieren sustancialmente^{8,30}.

La evaluación de la prueba Allomap® siguiendo los criterios establecidos por la guía GEN⁴⁰, haría plausible su utilización inicialmente en el contexto de proyecto de investigación o monitorización, y con el tiempo podría considerarse su incorporación a la oferta asistencial de determinados servicios de referencia. No obstante, la implementación de la prueba estaría ligada al perfeccionamiento en el panel de genes detectores del rechazo agudo.

Referencias

1. XDx Laboratory Service Guide: Allomap® HTx Molecular Expression Testing.[Internet].Brisbane: Laboratory inc., 2010. URL:http://allomap.com/documents/XDx_LabServicesGuideFINAL3electronicversion.pdf. Accessed 28-09-2010. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/5ufdKJ2Z9>)
2. Cadeiras MC, Shahzad K, John MM, Gruber D, von Bayern M, Auerbach S *et al.* Relationship between a validated molecular cardiac transplant rejection classifier and routine organ function parameters. *Clin Transplant*. 2010; 24: 321–327.
3. Mehra MR, Kobashigawa JA, Deng MC, Fang KC, Klingler TM, Lal PC, *et al.* Transcriptional signals of T-cell and corticosteroid-sensitive genes are associated with future acute cellular rejection in cardiac allografts. *J Heart Lung Transplant*. 2007; 26(12):1255-1263.
4. Deng MC, Eisen HJ, Mehra MR, Billingham M, Marboe CC, Berry G, *et al.* Noninvasive discrimination of rejection in cardiac allograft recipients using gene expression profiling. *American Journal of Transplantation*. 2006; 6:150–160.
5. Bernstein D, Williams GD, Eisen H, Mital S, Wohlgemuth JG, Klingler TM, *et al.* Gene expression profiling distinguishes a molecular signature for grade 1B mild acute cellular rejection in cardiac allograft recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2007; 26 (12):1270-1280.
6. US Food and Drug Administration (FDA). Clears Test to Help Doctors Manage Heart Transplant Patients [Internet]. Silver Spring: FDA, 2008. URL:<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2008/ucm116939.htm>. Accessed: 28-09-2010. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/5t53QJLBd>).
7. Crespo-Leiro MG, Paniagua-Martin MJ, Hermida-Prieto M, Castro-Beiras A, *et al.* Gene expression profiling for monitoring graft rejection in heart transplant recipients. *Transplant Proc*. 2009; 41(6):2240-3.
8. Ubilla M, Mastrobuoni S, Martín Arnau A, Cordero A, Alegría E, Gavira JJ, *et al.* Trasplante cardíaco. *An Sist Sanit Navar*. 2006; 29 (Supl. 2):63-78.

9. Cuppoletti A, Roig E, Pérez-Villa F, Marín JL, Orús J, Vallejos I, *et al.* Value of NT-proBNP determinations in the follow-up of heart transplantation. *Transplant Proc.* 2005; 37(9):4033-4035.
10. Arnau-Vives MA, Almenar L, Hervas I, Osa A, Martinez-Dolz L, Rueda J, *et al.* Predictive value of brain natriuretic peptid in the diagnosis of heart transplant rejection. *J Heart Lung Transplant.* 2004;23(7):850-856.
11. Hill KD, Atkinson JB, Doyle TP, Dodd D. Routine performance of endomyocardial biopsy decreases the incidence of orthotopic heart transplant for myocarditis. *J Heart Lung Transplant.* 2009; 28(12):1261-1266.
12. Dandel M, Hummel M, Müller J, Wellnhofer E, Meyer R, Solowjowa N, *et al.* Reliability of tissue Doppler wall motion monitoring after heart transplantation for replacement of invasive routine screenings by optimally timed cardiac biopsies and catheterizations. *Circulation.* 2001; 104(12-1):184-191.
13. Mena C, Wencker D, Krumholz HM, McNamara RL. Detection of heart transplant rejection in adults by echocardiographic diastolic indices: a systematic review of the literature. *J Am Soc Echocardiogr.* 2006; 19:1295-300.
14. Alexanderson E, Lamothe PA, Iñarra F, Calleja R, Martínez A, Ochoa JM, *et al.* Importancia de la detección de viabilidad miocárdica: evaluación con tomografía por emisión de positrones con ¹⁸F-FDG. *Arch Cardiol Mex.* 2008; 78:431-437.
15. Taylor AJ, Vaddadi G, Pfluger H, Butler M, Bergin P, Leet A, *et al.* Diagnostic performance of multisequential cardiac magnetic resonance imaging in acute cardiac allograft rejection. *European J Heart Failure.* 2009; 12:45-51.
16. Christen T, Shimizu K, Libby P. Advances in imaging of cardiac allograft rejection. *Curr Cardiovasc Imaging Rep.* 2010; 3:99-105.
17. Healy DG, Watson RWG, O'Mahony U, Egan JJ, Wood AE. Neutrophil immunosurveillance for heart transplant rejection: a prospective study. *Transplant Proc.* 2010; 42(5):1788-1792.
18. Navarro-Manchón J, Martínez-Dolz L, Almenar L, Moro JA, Zorio E, Raso R, *et al.* Valor pronóstico de la tasa de filtración glomerular al año de trasplante cardíaco. *Rev Esp Cardiol.* 2010; 63(5):564-570.
19. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, *et al.* ACC/AHA 2005 Guideline Update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult. *Circulation.* 2005; 112:154-235.

20. Almenar L, Delgado J, Crespo M, Segovia J. Situación actual del trasplante cardíaco en España. *Rev Esp Cardiol.* 2010; 63(Supl 1): 132-49
21. Crespo MG, Almenar L, Alonso-Pulpón L, Campreciós M, Cuenca JJ, Fuente L, *et al.* Conferencia de consenso de los grupos españoles de trasplante cardíaco. *Rev Esp Cardiol.* 2007; 7:4-54.
22. Almenar L. Registro español de trasplante cardíaco. XX Informe oficial de la sección de insuficiencia cardíaca y trasplante cardíaco de la Sociedad Española de Cardiología (1984-2008). *Rev Esp Cardiol.* 2009; 62(11):1286-96.
23. Global Observatory on Donation and Transplantation. Global Activity in Organ Transplantation 2008 Estimates [Internet]. Ginebra: Global Observatory on Donation and Transplantation, World Health Organization (WHO), 2008. URL:<http://www.transplantobservatory.org/Data%20Reports/2008ActivityDdata.pdf>. Accessed: 28-09-2010. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/5t531Xw75>).
24. Global Observatory on Donation and Transplantation. Organ donation and transplantation: Activities, laws and organization 2010. [Internet]. Ginebra: Global Observatory on Donation and Transplantation, World Health Organization (WHO), 2010. URL:<http://www.transplantobservatory.org/Data%20Reports/2010%20Report%20final.pdf>. Accessed: 3-12-2010. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/5ui5IIamy>).
25. Hayes Inc. Allomap™ Molecular Expression Testing (XDx inc. [expression diagnostics]) for Detection of Heart Transplant Rejection [Internet]. Lansdale: Hayes inc, 2006. URL:<http://www.hayesinc.com/hayes/>. Accessed: 04-12-2010. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/5ujQQMWDU>).
26. ECRI Institute. Gene expression profiling to monitor acute heart transplant rejection [Internet]. Plymouth: ECRI Institute, 2010. URL:<http://www.ecri.org>. Accessed: 04-12-2010. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/5ujQ2Z1ak>).
27. Starling RC, Pham M, Valantine H, Miller L, Eisen H, Rodriguez R, *et al.* Molecular testing in the management of cardiac transplant recipient: initial clinical experience. *J Heart Lung Transplant.* 2006; 25:1389-1395.
28. Pham MX, Teuteberg JJ, Kfoury AG, Starling RC, Deng MC, Cappola TP, *et al.* Gene-expression profiling for rejection surveillance after cardiac transplantation. *N Engl J Med.* 2010; 362:1890-1900.

29. Evans RW, Williams GE, Baron HM, Deng MC, Eisen HJ, Hunt SA, *et al.* The economic implications of noninvasive molecular testing for cardiac allograft rejection. *Am J Transplant.* 2005; 5:1553-1558.
30. Yamani MH, Taylor DO, Haire C, Smedira N, Starling RC. Post-transplant ischemic injury is associated with up-regulated AlloMap gene expression. *Clin Transplant.* 2007; 21(4):523-525.
31. Mehra MR, Kobashigawa JA, Deng MC, Fang KC, Klingler TM, Lal PG *et al.* Clinical implications and longitudinal alteration of peripheral blood transcriptional signals indicative of future cardiac allograft rejection. *J Heart Lung Transplant.* 2008; 27(3):297-301.
32. Yamani MH, Taylor DO, Rodriguez R, Cook DJ, Zhou L, Smedira N, *et al.* Transplant vasculopathy is associated with increased allomap gene expression score. *J Heart Lung Transplant.* 2007; 26:403– 406.
33. Lin D, Hollander Z, Imai RT, Ignaszewski C, Balshaw A, Freue R, *et al.* Whole blood genomic biomarkers of acute cardiac allograft rejection. *J Heart Lung Transplant.* 2009;28(9):927-935.
34. Pham MX, Deng MC, Kfoury AG, Teuteberg JJ, Starling RC, Valantine. Molecular testing for long-term rejection surveillance in heart transplant recipients: design of the Invasive Monitoring Attenuation Through Gene Expression (IMAGE) trial. *J Heart Lung Transplant.* 2007; 26(8):808-814.
35. Gandek B, Ware JE, Aaronson NK, Apolone G, Bjorner JB, Brazier JE, *et al.* Crossvalidation of item selection and scoring for the SF-12 Health Survey in nine countries: results from the IQOLA Project. *International Quality of Life Assessment. J Clin epidemiol.* 1998; 51:1171-1178.
36. United Network for Organ Sharing (UNOS) [Internet]. Richmond: United Network for Organ Sharing, 2010. URL:<http://www.unos.org/donation/index.php?topic=data>. Accessed: 05-12-2010. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/5ukzgePVA>).
37. CASPe España. Guías CASPe de Lectura Crítica de la Literatura [Internet]. Alicante: CASPe España, Coordinación General, 2005. URL:<http://www.redcaspe.org/que-hacemos/herramientas/>. Accessed: 04-12-2010. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/5ujLWDSgU>).
38. 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) [Internet]. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, 2005. Informe

4/2006. URL:http://www.juntadeandalucia.es/salud/servicios/contenidos/nuevaaetsa/up/AETSA_2006-04_GEN.pdf. Accessed: 2010-12-05. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/5ul0weLLi>).

Anexos

Estrategias de búsqueda

Medline

- #1 *Heart Transplantation/
- #2 ((heart or cardiac) and (transplant* or graft* or allograft*)).ti.
- #3 1 or 2
- #4 (Gene Expression/ or Gene Expression Profiling/ or Molecular Diagnostic Techniques/ or Genetic Testing/) and Graft rejection/
- #5 (((gene* or molecular) and expression and (test* or monitor* or biomarker* or profil* or signatur*) and reject*) or allomap*).ti.
- #6 4 or 5
- #7 3 and 6
- #8 "Reproducibility of results"/ or "Diagnosis Differential"/ or "Sensitivity and Specificity"/ or "Predictive Value of Tests"/ or (sensitiv* or specific* or (predictive adj2 value*) or likelihood or ((false or true) adj2 (positiv* or negativ*))).ti,ab. or di.fs. or (diagnostic or diagnosis).af.
- #9 7 and 8

Embase

- #1 'heart transplantation'/exp
- #2 heart:ti OR cardiac:ti AND (transplant*:ti OR graft*:ti OR allograft*:ti)
- #3 #1 OR #2
- #4 'gene expression'/de OR 'gene expression profiling'/de OR 'genetic screening'/de AND ('graft rejection'/de OR 'acute graft rejection'/de OR 'cardiac graft rejection'/de)
- #5 gene*:ti OR molecular:ti AND expression:ti AND (test*:ti OR monitor*:ti
- OR biomarker*:ti OR profil*:ti OR signatur*:ti) AND reject*:ti OR allomap*:ti
- #6 #4 OR #5
- #7 #3 AND #6
- #8 'sensitivity and specificity'/de OR 'sensitivity analysis'/de OR 'diagnostic accuracy'/de OR 'diagnostic error'/exp OR 'diagnostic procedure'/exp OR sensitivity*:ab,ti OR specificit*:ab,ti OR predictive:ab,ti AND value*:ab,ti) OR likelihood:ab,ti OR

(false:ab,ti OR true:ab,ti AND (positiv*:ab,ti OR negativ*:ab,ti))
 OR diagnostic:lnk,ab,ti OR diagnosis:lnk,ab,ti
 #9 #7 AND #8 AND [embase]/lim

Calidad de los estudios según la herramienta QADAS

Tabla 8. Calidad de los estudios según la herramienta QUADAS

	Deng ⁴ 2006	Starling ²⁸ 2006	Bernstein ⁵ 2007	Mehra ³ 2007
1. ¿El espectro de pacientes fue representativo?	no	no	no	no
2. ¿Los criterios de selección estuvieron claramente descritos?	sí	no	no	no
3. ¿La prueba de referencia es la correcta?	sí	sí	sí	sí
4. ¿El periodo de tiempo 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?	sí	sí	sí	sí
5. ¿Todos los individuos del estudio se sometieron a la prueba de referencia para la confirmación del diagnóstico?	sí	sí	sí	sí
6. ¿ Los pacientes recibieron la misma prueba de referencia a pesar de los resultados de la prueba a estudio?	sí	incierto	sí	sí
7. ¿La prueba de referencia fue independiente de la prueba a estudio?	sí	no	sí	sí
8. ¿La ejecución de la prueba a estudio se describió con suficiente detalle como para permitir su replicación?	sí	sí	sí	sí
9. ¿La ejecución de la prueba de referencia se describió con suficiente detalle como para permitir su replicación?	sí	sí	sí	sí
10. ¿Los resultados de la prueba a estudio se interpretaron sin conocimiento de los resultados obtenidos en la prueba de referencia?	sí	sí	sí	sí
11. ¿Los resultados de la prueba de referencia se interpretaron sin conocimiento de los resultados obtenidos en la prueba a estudio?	sí	sí	sí	sí
12. ¿Cuándo 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?	incierto	sí	sí	sí
13. ¿Se recogieron los resultados no-interpretables/intermedios de la prueba a estudio?	sí	sí	incierto	sí
14. ¿Se explicaron las pérdidas del estudio?	no	no	no	no

