

EL SISTEMA NACIONAL DE SALUD

ante la medicina de
precisión

EL SISTEMA NACIONAL DE SALUD

ante la medicina de precisión

Edición:
Fundación Gaspar Casal

Revisión:
Carolina García Sanz
Gema Pi Corrales
Jordi Gol Montserrat

Editado por:



Con la colaboración de:



Edición: Fundación Gaspar Casal

Coordinación: Gema Pi Corrales

© Fundación Gaspar Casal

ISBN: 978-84-09-16628-2

Depósito Legal: M-37365-2019

El presente libro ha recibido financiación no finalista por parte de Sobi, no habiendo participado ni en el diseño ni en la elaboración de contenido del mismo

Maquetación, impresión y encuadernación:

Impresión A2

Crta. M-506 – Km. 25,800 – Vía de Servicio

28320 - Pinto (Madrid)

ÍNDICE

Prólogo	5
1. La perspectiva de la política y la gestión sanitaria ante la medicina de precisión	9
Salvador Peiró Moreno , <i>Fundación Instituto de Investigación en Servicios de Salud FISS, València. Centre de Recerca en Economia i Salut, Universitat Pompeu Fabra CRES-UPF, Barcelona.</i>	
Juan del Llano Señaris , <i>Director, Fundación Gaspar Casal.</i>	
2. Los biomarcadores y la medicina de precisión	35
Pere Ibern Regàs , <i>CRES, Universitat Pompeu Fabra.</i>	
Carlos Campillo-Artero , <i>Servei de Salut Illes Balears, CRES/BSM/Universitat Pompeu Fabra.</i>	
3. Impacto de la medicina de precisión en la gerencia de un hospital universitario	53
Mónica Almiñana Riqué , <i>Ex-Gerente del Departamento Valencia la Fe.</i>	
4. El Laboratorio que precisa la medicina de precisión	67
Emilio José Laserna Mendieta , <i>Comité de Medicina Personalizada, Asociación Española de Biopatología Médica-Medicina de Laboratorio.</i>	
Maria Orera Clemente , <i>Comité de Medicina Personalizada, Asociación Española de Biopatología Médica-Medicina de Laboratorio.</i>	
Concepción Alonso Cerezo , <i>Comité de Medicina Personalizada, Asociación Española de Biopatología Médica-Medicina de Laboratorio.</i>	
Santiago Prieto Menchero , <i>Presidente de AEBM-ML, Asociación Española Biopatología Médica- Medicina de Laboratorio.</i>	
5. La Imagen Médica ante la medicina de precisión	93
Luis Martí-Bonmatí , <i>Grupo de Investigación Biomédica en Imagen GIBI230 y Plataforma de Radiología Experimental y Biomarcadores de Imagen PREBI. Hospital Universitario y Politécnico, e Instituto de Investigación Sanitaria La Fe. Valencia. Servicio de Radiología Hospital Quirónsalud Valencia.</i>	
Ángel Alberich-Bayarri , <i>Grupo de Investigación Biomédica en Imagen GIBI230 y Plataforma de Radiología Experimental y Biomarcadores de Imagen PREBI. Hospital Universitario y Politécnico, e Instituto de Investigación Sanitaria La Fe. Valencia. QUIBIM SL.</i>	

6. Desde la investigación a la práctica clínica de precisión en oncología médica	115
Ruth Vera García, Jefa de servicio de oncología médica, Complejo Hospitalario de Navarra y Presi- denta de SEOM.	
7. El papel del Big Data en la medicina de precisión	131
Joaquin Dopazo Blázquez, Área de Bioinformática, Fundación Progreso y Salud, Sevilla.	
8. Medicina de precisión: legislar para hacer	153
José Martínez Olmos, Profesor, Escuela Andaluza de Salud Pública.	
9. Medicina de precisión, ¿somos precisos al hablar?	175
Daniel-Aníbal García Diego, Presidente, Federación Española de Hemofilia FEDHEMO.	

PRÓLOGO

Los sistemas sanitarios siempre están en crisis. Unas veces más y otras menos, pero la demanda desborda a la oferta. Las necesidades de salud superan los recursos disponibles. La economía y la salud van de la mano. Si una sufre, la otra también. Los determinantes de salud extrasanitarios son los que explican la mayor parte de la varianza en las principales causas de enfermar y de morir, tanto en países desarrollados como en desarrollo. Por ello, las sociedades necesitamos políticas transversales que aborden educación, servicios sociales, medio ambiente, ciencia, innovación, etcétera. Esta tarea requiere que la sanidad ocupe una posición elevada en la agenda de prioridades de la política general.

La evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) es la disciplina llamada a informar a la política sanitaria acerca de la incorporación al mercado de las distintas tecnologías sanitarias que llaman a las puertas de la autorización de comercialización, de la inclusión en la cartera de servicios del aseguramiento público (o privado) o del reembolso que se debería pagar por ellas. Especial atención se da en aquellas que, como muchos de los nuevos medicamentos de base “ómica”, solicitan precios altos con la consecuente tensión en las finanzas públicas. Más allá de las terapias avanzadas, hay tres tipos de tecnologías relacionadas con la medicina de precisión ya extendidas a la práctica clínica: los biomarcadores de base ómica, los algoritmos basados en Inteligencia Artificial y las aplicaciones de salud digital. Todas estas innovaciones requieren de las valoraciones de las agencias de ETS y de la producción de guías clínicas que tienen que adaptar los métodos y procesos previos al nuevo uso. La innovación tecnológica asociada a la medicina de precisión requiere que las vías de manejo de pacientes de estos potenciales y complejos tratamientos, algunos con muchas incertidumbres, estén en el centro de los desafíos en curso.

Entendemos por medicina de precisión el uso de herramientas diagnósticas y de tratamientos dirigidos a las necesidades de los pacientes individuales sobre la base de sus características genéticas, de biomarcadores y psicosociales. Progresar en este revolucionario modelo de asistencia médica requiere integrar recursos entre grupos no siempre alineados en intereses y metas: la industria biofarmacéutica y electromédica, los investigadores biomédicos, los clínicos, las agencias de ETS y los pagadores. Por último, se necesita más evidencia y tiempo para evaluar el impacto de muchas de las tecnologías personalizadas para que demuestren beneficio sobre la salud poblacional y en el mantenimiento de conductas saludables.

El libro que tienen en sus manos, **“El Sistema Nacional de Salud ante la medicina de precisión”**, arranca con un primer capítulo sobre **“La perspectiva de la política y la gestión sanitaria ante la medicina de precisión”** que aborda el cambio de paradigma: de la talla única, al *pret-a-porter* y al sastre; resitúa promesas y realidades de la medicina de precisión, señala la problemática regulatoria en términos de eficacia, seguridad y coste-efectividad y cómo se está implementando la MP en distintos sistemas sanitarios del mundo. Finaliza con una llamada para que España tenga una estrategia de País en este asunto.

El segundo capítulo, **“Los biomarcadores y la medicina de precisión”**, entra de lleno en la nueva regulación requerida dada la confusión en la valoración de factores de riesgo, las implicaciones sobre cobertura, precio y reembolso, finalizando con los próximos pasos necesarios a través de la descripción de cuatro escenarios.

Un tercer capítulo, **“Impacto de la medicina de precisión en la gerencia de un hospital universitario”**, aborda utilizando como hilo conductor las neoplasias hematológicas y su nuevo manejo diagnóstico y terapéutico, las consecuencias en términos de valor que está teniendo para clínicos, pacientes y gestores.

El cuarto capítulo, **“El laboratorio que precisa la medicina de precisión”**, remite al lector al papel integrador de la medicina de laboratorio y a la colaboración interdepartamental que requiere la medicina de precisión. Se aproxima a todas las “ómicas” que se emplean en la medicina de precisión, valora los biomarcadores existentes en términos de validez analítica, validez clínica y utilidad clínica. Dibuja la emisión de informes para cada paciente desde los laboratorios clínicos que incluyan dato, método e interpretación y, por último enumera los requerimientos en conocimientos que ha de incorporar el profesional del laboratorio clínico.

El quinto capítulo **“La imagen médica ante la medicina de precisión”** arranca con la transformación que está operando la incorporación de la imagen médica computacional y los biomarcadores de imagen sobre los servicios de diagnóstico por la imagen, aborda asuntos tan imprescindibles como la evidencia médica y la inferencia causal, cómo elaborar informes estructurados con biomarcadores, el papel decisivo de los biobancos de imagen y los datos de vida real, para terminar con lo que se avecina desde la inteligencia artificial y el empleo de algoritmos que, sin duda, revolucionará la práctica clínica.

El sexto capítulo, **“Desde la investigación a la práctica clínica de precisión en oncología médica”**, tras remarcar la necesidad de una estrategia y las oportunidades que supondría tenerla bien definida y acordada, se adentra en cómo se implanta la medicina de precisión en la práctica clínica oncológica, en términos de sistemas informáticos, soporte legal, formación, control de calidad, centros de referencia, actualización de guías clínicas, investigación básica, investigación clínica y, evaluación de resultados en salud con el imperativo de añadir valor a lo que ya se hace.

El séptimo capítulo, **“El papel del Big data en la medicina de precisión”**, aborda desde la perspectiva de la paulatina digitalización de los sistemas de salud el papel del Big Data como principal aliado de la medicina de precisión y los desarrollos que ha permitido en imagen médica, revolución genómica y su uso hospitalario. Además define la medicina de sistemas y la reusabilidad del dato clínico como clave para el desarrollo saludable de la innovación en sanidad.

Un octavo capítulo, **“Medicina de precisión: legislar para hacer”**, tomando como eje la ponencia del Senado sobre medicina de precisión, sitúa al lector en el Sistema Nacional de Salud, en un aquí y ahora, para presentar las principales variables que permiten entender el contexto de política sanitaria en el que nos desenvolvemos con el desciframiento del genoma humano como vector sustantivo y emprender las tareas necesarias para avanzar en este terreno: legislar para hacer y planificar para acertar.

Finalmente, el noveno -y último- capítulo **“Medicina de precisión: ¿somos precisos al hablar?”** cierra con la importancia del lenguaje, de hacer abogacía en definiciones y estrategias que consideren la perspectiva del paciente y, la participación de la sociedad civil en la fijación de los objetivos de la medicina de precisión que atenúe la tensión entre lo comunitario y lo individual.

Los editores hemos pretendido que estas páginas contengan una foto nítida de cómo estamos y hacia dónde vamos en un asunto –la medicina de precisión– que, presumiblemente, cambiará la morfología del Sistema Nacional de Salud. Un cambio disruptivo que requiere de un exquisito esfuerzo de didáctica y prudencia. Que lo disfruten tanto como nosotros lo hemos hecho durante su elaboración.

Dr. Juan E. del Llano Señarís, Fundación Gaspar Casal.
Dr. Salvador Peiró Moreno, FISABIO.

1. La perspectiva de la política y la gestión sanitaria ante la medicina de precisión

Salvador Peiró Moreno
Juan del Llano Señaris

SALVADOR PEIRÓ MORENO

Salvador Peiró es licenciado y doctor en Medicina, y especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública. Actualmente es investigador en el área de investigación en servicios de salud y farmacoepidemiología de FISABIO, una fundación de investigación biomédica dependiente de la Generalitat Valenciana, e investigador colaborador del Centre de Recerca en Economia i Salut de la Universitat Pompeu Fabra de Barcelona. Ha sido Subdirector de Investigación e Innovación en Salud de la Conselleria de Sanidad de la Generalitat. Su trabajo investigador se ha centrado en las líneas de: utilización de servicios sanitarios, cronicidad, sistemas de ajuste de riesgos y de clasificación de pacientes, utilización inadecuada y sobreutilización de servicios sanitarios, farmacoepidemiología y evaluación de la eficacia, efectividad y eficiencia de las tecnologías e intervenciones sanitarias y de la calidad y eficiencia de las organizaciones sanitarias.

JUAN DEL LLANO SEÑARÍS

Juan del Llano es Licenciado en Medicina y Cirugía (1981) y Doctor en Medicina (1990) por la Universidad Complutense de Madrid. Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública (MIR 1982-85, Hospital La Paz). M. Sc. Community Health, Usher Institute, University of Edinburgh (1985-86). European Healthcare Leadership Programme, INSEAD (1999-2000). Programa de Alta Dirección de Instituciones Sanitarias, IESE, Universidad de Navarra (2004). Advanced Health Leadership Forum, Universitat Pompeu Fabra, Barcelona y University of California, Berkeley (2005). Salzburg's Seminar (1994 y 2015). Desde 1997 es el director de la Fundación Gaspar Casal. Desde 1989 es Director Académico y profesor de Salud Pública y Gestión Clínica del Máster de Administración y Dirección de Servicios Sanitarios, Fundación Gaspar Casal y Universitat Pompeu Fabra (anterior al 2000, ICADE-UPCO). Presidente de la Asociación Española de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, desde 2003. Editor Asociado de Gestión Clínica y Sanitaria, desde 1999. Investigador Asociado del Centro de Investigación en Economía y Salud (CRES), Universitat Pompeu Fabra, desde 2000. Evaluador del Área de Biomedicina, Agencia Nacional de Evaluación y Prospectiva. Profesor Ayudante Doctor, Agencia Nacional de Evaluación, Calidad y Acreditación (PAD: 2012-7582).

De la talla única al pret-a-porter y al sastre

El concepto de medicina de precisión se ha hecho muy popular en la última década, especialmente tras el discurso de presentación por el propio Obama de la *Precision Medicine Initiative* [1], liderada por los *National Institutes of Health* (NIH) de Estados Unidos [2]. Existen muchas definiciones de medicina de precisión, a veces confusas, pero la más extendida, la de los propios NIH, la caracteriza como *“un abordaje emergente para la prevención y tratamiento de la enfermedad que tiene en cuenta la variabilidad individual, ambiental y en estilos de vida de cada persona”*.

Muchos autores contraponen la “medicina de precisión” a la “medicina convencional” que, supuestamente, utilizaría una aproximación tipo *one-size-fits-all*. El ejemplo más típico sería la frecuente confrontación –presente todavía hoy en muchos artículos y documentos– entre la quimioterapia citotóxica (que se presume “exclusivamente” basada en la localización del cáncer primario, poco selectiva y con importantes efectos adversos), y el abordaje con fármacos dirigidos, emparejados con las alteraciones del tumor identificadas mediante su caracterización molecular (que se presenta como garantía de “eficacia” –asumiendo que la selectividad implica siempre mayor eficacia– y menos agresivo para los pacientes).

Matizando el tópico (que tan desenfadadamente contrapone dos aproximaciones que en la práctica diaria conviven con una gran naturalidad), la quimioterapia citotóxica original ha experimentado notables mejoras iterativas a lo largo del tiempo, su base –antes que la localización del tumor– es una fuerte evidencia empírica sustentada por miles de ensayos clínicos aleatorizados (ECA), muchos de los actuales regímenes pueden ser administrados extrahospitalariamente con un perfil de efectos adversos manejable y (relativamente) buenos resultados y, solos, en combinación o en combinaciones con las terapias dirigidas, suponen todavía la mayor parte de nuestro arsenal efectivo frente al cáncer, sobre todo en tumores sólidos. Y, aunque los casos de éxito sean muy apreciables, no siempre los fármacos dirigidos son más eficaces que los convencionales en supervivencia global, ni están exentos de efectos adversos relevantes. Esta contraposición olvida que, tanto para la medicina tradicional como para la de precisión, en el mundo actual la “base” de la atención a los pacientes no es tanto una “filosofía” general sobre la bondad de las terapias en función de la plausibilidad biológica de sus mecanismos de acción como la demostración empírica (grupo a grupo de pacientes, tratamiento a tratamiento) de su eficacia en ensayos clínicos controlados y bien realizados que demuestren beneficios en *endpoints* relevantes para los pacientes.

Por lo demás, el conocimiento de la variabilidad en la respuesta individual de los pacientes y la adaptación de la práctica clínica a esta realidad variable puede reconocerse en la medicina de todos los tiempos [3,4]. Siempre se han “individualizado” los tratamientos en función de muchas de características de los pacientes como la edad, el peso, la presencia de comorbilidades, de insuficiencia renal o hepática, de los tratamientos concomitantes o de la propia respuesta al fármaco. Pero tras la secuenciación del genoma humano en 2003, y aunque el concepto del abordaje diferencial de los pacientes diferentes no sea una novedad en medicina, las reducciones en coste y tiempo de secuenciación por las metodologías de secuenciación de última generación (next generation sequencing; NGS) y los desarrollos bioinformáticos que la acompañan, han permitido entender mejor la heterogeneidad biológica interindividual e incrementar enormemente las posibilidades de “individualizar” a los pacientes: la medicina de precisión no es novedosa por ser una “medicina individualizada” o una “medicina estratificada”, sino por ser una medicina que –aunque puede utilizar información del exposoma e información clínica y epidemiológica– basa la individualización en la genómica, en una genómica que ha salido de los laboratorios universitarios y es factible y accesible en la práctica diaria de muchos centros asistenciales.

Las metodologías NGS han facilitado el análisis del genoma de cientos de tumores. También de otros tejidos en otras patologías, aunque por el momento –y pese a algunos avances en asma, hipertensión y alguna otra patología y la importancia de algunos hallazgos farmacogenómicos de interés para ajustar la dosificación de algunos medicamentos– el “nicho” de la genómica parece situarse en la oncología y las enfermedades raras, especialmente las “ultra-raras”. Los métodos NGS han permitido examinar sistemáticamente las aberraciones moleculares que participan causalmente en el desarrollo tumoral y que, al menos en potencia, son dianas terapéuticas para nuevos fármacos dirigidos, basados en la identificación por algún biomarcador de aquellos pacientes que se beneficiarían de los mismos (o que no se beneficiarían de un tratamiento determinado o incluso que sufrirían algún evento adverso con ese tratamiento). Nótese que el biomarcador (genético, bioquímico, de imagen, etc.) no necesita estar implicado causalmente en la patogenia del tumor: sólo requiere predecir el resultado del tratamiento.

Bajo el concepto de medicina de precisión, además de la genómica propiamente dicha y siempre con un enorme componente de biocomputación, se incluye la transcriptómica (análisis del ARN mensajero y no codificante), la proteómica (análisis de las proteínas expresadas por un genoma, célula, tejido u organismo), la epigenómica (análisis de los compuestos químicos que marcan el genoma se-

ñalando qué debe hacer, dónde y cuándo), el análisis del microbioma (material genético de los microbios) y la metabolómica (análisis de los metabolitos que se encuentran en una muestra biológica o un organismo), todo ello encajado en un intento de redefinición taxonómica de las enfermedades humanas en base a estos perfiles moleculares [5]. Por extensión, en el concepto de medicina de precisión se incluye la inmunoterapia actual y el análisis genómico de micro-organismos, por ejemplo en el estudio de las resistencias bacterianas a los antibióticos [6].

Aunque los conceptos de medicina de precisión, estratificada, individualizada o personalizada se emplean muchas veces de forma intercambiable (y así lo hacemos en este capítulo, en el que en adelante emplearemos el término “medicina de precisión y personalizada”; MPP), por grado de personalización podemos diferenciar 3 modalidades de medicina de precisión [7]:

- **Medicina estratificada.** Se caracteriza por la segmentación de la población de pacientes con un determinado tipo tumoral anatómico-histológico (u otra patología) en estratos definidos por biomarcadores (perfil molecular del tumor). Un ejemplo de este tipo sería la estratificación de pacientes con cáncer de mama por la expresión del HER2, y la administración en los HER2+ de trastuzumab u otros fármacos similares (anticuerpos monoclonales que se acopla a los receptores HER2 permitiendo que los linfocitos B reconozcan y ataquen las células cancerígenas).
- **Medicina personalizada.** En teoría, combinaría el análisis de los factores clínicos convencionales, de exposición ambiental (influencias ambientales y estilo de vida) y el perfil molecular completo del tumor (genómico, proteómico, ...) usando análisis bioinformáticos, algoritmos y modelización *in silico*, para discriminar la relevancia de las cientos (o miles) de mutaciones detectadas y generar recomendaciones para el tratamiento específico de cada paciente dirigido a mutaciones accionables. Se trata de una aproximación “empírica” que, casi sistemáticamente, resultará en el uso de varios antitumorales combinados y fuera de las indicaciones autorizadas por las Agencias de Medicamentos (*off-label*).
- **Medicina individualizada.** Son medicamentos fabricados para un paciente único. Un ejemplo sería la inmunoterapia celular autóloga con sipuleucel-T en cáncer de próstata metastásico. El sipuleucel-T se elabora con células del sistema inmunitario del paciente tratadas en el laboratorio con GM-CSF (un factor de crecimiento) y una proteína (antígeno tumoral) que se encuentra en las células de su cáncer de próstata.

En todo caso, la frontera entre MPP y medicina convencional no es rígida. Un mismo medicamento puede tener indicaciones no dirigidas y otras guiadas por un biomarcador; un medicamento desarrollado en y para poblaciones no seleccionadas puede tamizar su utilización con biomarcadores desarrollados a partir de la observación de la respuesta en subgrupos específicos de pacientes o puede recibir una restricción post-autorización de la población elegible. Incluso medicamentos tradicionales de amplio uso, como los anticoagulantes orales del grupo de los anti-vitamina K pueden ver orientada su dosificación en función de la presencia de variantes genéticas en dos genes (CYP2C9 y VKORC1), responsables de su metabolismo y actividad, aunque el uso de esta dosificación individualizada sólo tenga interés para un limitado grupo de pacientes [8].

El interés primario de la MPP para la política y la gestión sanitaria es obvio: la medicina de precisión ha venido para quedarse, para instalarse en la práctica asistencial de las organizaciones sanitarias y muchos pacientes son (actualmente) y serán (en un futuro a corto, medio y largo plazo) candidatos a beneficiarse de pruebas diagnósticas moleculares y terapias dirigidas. Pero la política y la gestión sanitaria se desarrollan con recursos limitados y tienen –explícita o implícitamente– que priorizar en mayor o menor medida unas estrategias sobre otras [9]. En esa priorización se juega la equidad del sistema sanitario, pero también su efectividad y su eficiencia.

La política y la gestión sanitaria no sólo tienen interés en el qué hacer y a quién hacérselo, sino también en el cómo y el por quién: la equidad, efectividad y eficiencia del Sistema Nacional de Salud (SNS) también se juega en sus propios desarrollos organizativos, en su coordinación para no despilfarrar recursos, en su calidad asistencial, en su rendimiento y productividad. Existe en España, y con cierto predicamento, un populismo político que intenta afianzar una suerte de “derecho a una distribución igualitaria del despilfarro”, de modo que cada recurso innecesario en un lugar conlleva el derecho de otros lugares a su propio recurso innecesario, y cada decisión de prestar servicios de escasa efectividad justifica la prestación del siguiente servicio inefectivo. Sin embargo, el despilfarro de recursos no es sólo ineficiente, es injusto en si mismo. Otras personas (o las mismas) con otras (o las mismas) enfermedades son desatendidas cada vez que distribuimos inadecuadamente los recursos sanitarios o cuando prestamos servicios innecesarios. Todos, en conjunto, perdemos bienestar con el despilfarro y, adicionalmente y en muchas ocasiones, el despilfarro en este tipo de recursos y prestaciones de alta complejidad se acompaña de una baja calidad asistencial en perjuicio de sus propios usuarios.

En este capítulo se abordan tres temas de interés para la política y gestión sanitaria en relación a la medicina de precisión: 1) la resituación de la MPP en el conjunto de la atención sanitaria, 2) algunos aspectos de regulación y precio de las terapias dirigidas, y 3) la organización de la asistencia sanitaria de precisión.

Resituando las promesas y las realidades de la medicina de precisión en las estrategias de política y gestión sanitaria

Mientras los trabajos fundacionales de la MPP prometían que en los 10-15 primeros años de siglo veríamos una “completa transformación de la medicina terapéutica” [10] con mejores resultados (por sus terapias selectivas) e importantes ahorros (por la minimización de los efectos adversos), la MPP -pese a importantes excepciones- anda todavía madurando las evidencias empíricas que muestren su superioridad en resultados clínicos sobre las aproximaciones convencionales [11] y los supuestos ahorros son difíciles de ver escondidos en el “elevad(isim)o” precio de la mayor parte de las nuevas terapias de precisión.

En lo que se refiere al diagnóstico, y aunque la MPP se ha mostrado útil en el diagnóstico de diversas enfermedades raras, la penetrancia de los genes patogénicos parece declinar conforme se evalúan familiares asintomáticos y la categorización de las variantes como patógenas está sujeta a constante reclasificación, hasta el punto que se ha apuntado que estas categorizaciones deberían revisarse cada 2 años [12]. Por otro lado, los estudios de asociación del genoma completo (*Genome-wide association study*, GWAS) han mostrado que los problemas de salud que mayor carga de enfermedad suponen (hipertensión, diabetes, coronariopatías, depresión, la mayor parte de los cánceres, etc.) y sus factores de riesgo (obesidad, tabaquismo, sedentarismo, ...) están asociados a centenares de genes que, en conjunto, sólo explican una pequeña fracción de la varianza en su incidencia, mucho menos que la explicada por la historia familiar, el vecindario de residencia o el nivel socioeconómico [13,14]. Las propuestas de utilización de escalas de riesgo poligénicas (que, paradójicamente, son modelizaciones probabilísticas tradicionales, no de precisión) no han mostrado una gran utilidad mientras son sospechosas de un importante riesgo de sobrediagnóstico y sobreutilización [15,16].

Respecto a los tratamientos, la naturaleza policlonal y adaptativa de la mayor parte de los tumores está mostrando una gran resistencia a los abordajes dirigidos y, a pesar de algunos éxitos, el porcentaje de pacientes abordable

actualmente mediante dianas accionables es todavía pequeño [17,18,19]. En prevención, la idea de que la comunicación de los riesgos genéticos producirá modificaciones en los estilos de vida no ha sido respaldada por los estudios que la han explorado [20] y, adicionalmente, algunas de las propuestas de “personalización” para abordar las actividades preventivas podrían minar los esfuerzos poblacionales de protección y promoción de la salud para abordar problemas como la obesidad, el tabaquismo o el sedentarismo, así como generar un incremento de las desigualdades [21]. Por otra parte, muchas de las aproximaciones preventivas, combinadas con los avances en *big data* y desarrolladas desde ópticas reduccionistas y modelos de causalidad simples, tienen un gran potencial para incrementar el sobrediagnóstico y las cascadas diagnósticas y terapéuticas [22] (sin que ello obste para que la caracterización molecular pueda evitar tratamientos innecesarios en algunos tumores, como en algunos tipos de cáncer de mama [23,24]).

Obviamente, estas limitaciones no restan valor a la MPP en aquellos casos de variantes de alta penetrancia que se han mostrado extraordinariamente útiles en el diagnóstico y estratificación de algunas enfermedades (por ejemplo, las variantes BRCA en cáncer de mama) o a los avances en el tratamiento de determinadas condiciones accionables. Por ejemplo, la traslocación del gen BCR-ABL, presente en casi todos los pacientes de leucemia mieloide crónica y en algunos con otras formas de leucemia, que los señala como sensibles al tratamiento con imatinib, mucho mejor tolerado que los tratamientos citotóxicos; o la mutación del gen G551D en un limitado (aunque cada vez mayor) porcentaje de pacientes con fibrosis quística, en los que el ivacaftor ha mostrado mejoría de la función pulmonar. Nadie duda de que la MPP tiene mucho que aportar a muchos grupos de pacientes, incluso más allá de su actual nicho en subgrupos de cánceres relativamente poco frecuentes y enfermedades raras.

Desde la perspectiva de la política y gestión es importante situarse en la realidad: las evidencias actuales no permiten generalizar el discurso de una MPP apoteósica que a medio-corto plazo cambiará de forma generalizada la medicina tal y como la hemos conocido hasta ahora para situarnos en nueva época donde la genómica solucionará todos nuestros problemas de salud y nuestros genes acabarán por revelar los arcanos de nuestro futuro individual y las soluciones para construirlo a la medida de nuestros sueños. Ni siquiera puede sostenerse, sin rebajar mucho las expectativas, la mayor parte de los paradigmas de la medicina de precisión [25], especialmente en los aspectos relacionados con la salud poblacional [17].

La política sanitaria, sin renunciar a la visión de un cambio radical, no tiene por qué entregarse al entusiasmo no basado en evidencias. Tampoco olvidar que la MPP no resolverá los grandes problemas de salud asociados a la hipertensión, la obesidad, el sedentarismo, tabaquismo, la violencia, las carencias de agua potable, saneamiento y alimentos en los países más pobres, la polución del aire, los riesgos derivados del cambio climático y muchos otros problemas de salud [26] que son los que realmente están reduciendo la duración y calidad de vida de las personas y que, usando la terminología genómica, son actualmente “accionables” mediante políticas de salud sanitarias y no sanitarias.

La MPP beneficia ya a muchos pacientes y tiene enormes posibilidades de beneficiar a muchos más en un futuro más o menos cercano. Ninguna de esas posibilidades pasa por el abordaje individualizado de los problemas de salud colectivos, ni por distraer la política y la gestión sanitaria (y los precarios fondos de investigación) de sus objetivos más importantes. Esto no es motivo para abandonar los caminos emprendidos que, en muchos casos, están mejorando resultados en tumores, enfermedades raras y en algunos grupos de pacientes con enfermedades crónicas. Todo lo contrario. Se trata simplemente de no descuidar las prioridades actuales de las políticas de salud colectivas por el frenesí tecnológico, de no contraponer todas las esperanzas que tenemos en una medicina con más soluciones a las soluciones que tenemos actualmente (y que, todo sea dicho, tan negligentemente abordamos en muchas ocasiones).

Problemática regulatoria: eficacia, seguridad y coste-efectividad.

La MPP no es “excitante” sólo por su potencial efectividad. También por el coste elevado (-ísimo) de la casi totalidad de los nuevos medicamentos y la perspectiva de que este fenómeno se agravará. Más de 1000 nuevos antineoplásicos están en desarrollo, la mayoría asociados a biomarcadores, y también existen desarrollos importantes en otras patologías (fundamentalmente enfermedades raras y autoinmunes) con un impacto presupuestario previsiblemente demoleador sobre los sistemas sanitarios. Además, también existe preocupación por la efectividad y coste-efectividad de estos fármacos en muchas de las indicaciones aprobadas tanto por la *European Medicines Agency* (EMA) como –y sobre todo– por la *Food and Drug Administration* (FDA), y por el acceso de los pacientes a estas terapias.

La I+D+i en terapias innovadoras tiene varias particularidades con respecto a los desarrollos en el siglo pasado. Se trata de una I+D+i extremadamente competitiva (ya se ha comentado que hay más de 1000 antineoplásicos en desarrollo)

con elevadas tasas de deserción, alta rivalidad en el reclutamiento de pacientes para ensayos clínicos (sobre todo tumores o subgrupos poco frecuentes), el “enriquecimiento” de las poblaciones seleccionadas en los ECA (con perfiles moleculares definidos y, por tanto, con poblaciones más homogéneas y mayor probabilidad de buena respuesta) y tamaños poblacionales usualmente insuficientes para los ECA convencionales.

En realidad, los ECA de la medicina de precisión (buscando un balance entre el acceso rápido a terapias prometedoras, la incertidumbre tolerable por el regulador, la factibilidad de la investigación clínica en subpoblaciones de tamaño reducido y la reducción de los costes del ensayo) se han hecho más complejos y de más difícil interpretación. Hoy encontramos redes internacionales de colaboración para el reclutamiento, plataformas centralizadas de genotipado múltiple, enriquecimiento de los candidatos (sólo pacientes con mayor probabilidad de respuesta), nuevos *surrogate endpoints* (*Time To Progression Ratio*, enfermedad residual mínima, carga tumoral circulante, etc.) en buena parte no validados en muchas de las patologías en que se usan, nuevos diseños (multi-brazo multi-etapa con varios tratamientos vs. un solo grupo control, secuenciales en grupo, adaptativos bayesianos, *n-of-1*, ...) y diseños específicos (*basket*, *umbrella*, algoritmos de *matching*, ...), además de estudios de autorización regulatoria con un solo brazo, estudios retrospectivos (*Real World Data*) basados en historias electrónicas, registros o protocolos de uso *off-label* y diseños específicos para la validación de biomarcadores y companion diagnostics.

Tanto la FDA (*fast-track*, *breakthrough designation*, aprobación acelerada y revisión prioritaria) como la EMA (autorización condicional [CMA] y en circunstancias excepcionales, evaluación acelerada) han desarrollado instrumentos regulatorios de acceso temprano, un mecanismo clave cuando se considera que el potencial beneficio terapéutico justifica asumir un mayor grado de incertidumbre en la aprobación, además de nuevos enfoques de autorización adaptativa. Aun siendo la FDA mucho más rápida en la carrera por la aprobación de nuevas terapias [27], la EMA ha aprobado numerosos fármacos bajo CMA en los últimos años [28]. Estas aprobaciones no han estado exentas de polémica en cuanto al beneficio incremental que aportan los fármacos autorizados y la calidad de la evidencia que los soporta [29]: De los 48 fármacos oncológicos aprobados por la FDA para 68 indicaciones diferentes entre 2009 y 2013, 8 indicaciones (12%) fueron aprobadas con estudios de un solo brazo, la prolongación de supervivencia no fue significativa respecto al control en 24 de las 68 (35%) aprobaciones, el

beneficio medio en supervivencia global fue de sólo 2,7 meses (rango 1,0 a 5,8 meses) y sólo en 7 de las 68 indicaciones (10%) se reportaron mejoras en calidad de vida. De las 44 indicaciones sin evidencia de mejora de supervivencia, solo 3 (7%) la aportaron en el periodo postmarketing y para las 68 indicaciones, y con una mediana de 5,4 años de seguimiento, solo 35 (51%) han demostrado mejoras significativas en supervivencia y/o calidad de vida [29].

Respecto al coste-efectividad, a partir de un trabajo que mostraba el coste incremental por mes adicional de supervivencia de los tratamientos oncológicos incorporados a la cartera de servicios del SNS [30] comparando efectividad y costes de los nuevos regímenes autorizados vs. el comparador utilizado en el ensayo pivotal de autorización (ver **Tabla 1** para algunos casos seleccionados en tumores sólidos), es fácil deducir que en algunos casos la aportación en supervivencia de algunos de los nuevos regímenes aprobados es mínima, mientras que los costes por año de vida ganado (AVG) o por año de vida ajustado por calidad (AVAC) ganado pueden ser astronómicamente superiores a los 25.000 a 60.000 euros por AVAC en los se sitúa el dintel de disponibilidad a pagar en España [31].

Tabla 1. Coste incremental por mes adicional de supervivencia de algunos medicamentos para el tratamiento de los tumores sólidos incorporados a la cartera de servicios del Sistema Nacional de Salud.

Localización	Esquema nuevo	Comparador	Supervivencia adicional (en meses)	Coste Incremental (€)	Coste (€) incremental por mes adicional supervivencia	Coste (€) incremental por AVG y AVAC adicional
En primera línea						
Colorrectal	Bevazizumab + FOLFOX4	FOLFOX4	0,9	12.846	14.274	AVG: 171.288 AVAC: 856.440
Colorrectal	Cetuximab + FOLFIRI	FOLFIRI	1,3	20.305	15.619	AVG: 187.428 AVAC: 937.140
Mama	Bevazizumab + Paclitaxel	Paclitaxel	1,5	49.818	33.212	AVG: 398.544 AVAC: 1.992.720
Mama	Lepatinib + Letrozol	Placebo + Letrozol	1,0	22.545	22.545	AVG: 270.540 AVAC: 1.352.700
En segunda línea						
Células renales	Everolimus + BSC	Placebo + BSC	0,4	18.878	46.680	AVG: 560.160 AVAC: 2.800.800
Mama	Lapatinib + Capecitabina	Capecitabina	0,3	18.298	60.996	AVG: 731.592 AVAC: 3.659.760

AVG: año de vida ganado; AVAC: año de vida ganado ajustado por calidad; FOLFOX4: pauta de ácido folínico, fluorouracilo y oxipatino habitual en cánceres digestivos; FOLFIRI: pauta de ácido folínico, fluorouracilo e irinotecan habitual en cánceres digestivos, BSC: *Best Supportive Treatment*. Los AVG se han calculado multiplicando por 12 (meses) el coste incremental por mes adicional de supervivencia. Los AVAC se han calculado asumiendo que la calidad de vida en el último mes de vida de un paciente oncológico es de 0,20.

Fuente: modificado de Oyagüez I et al, 2013.^[30]

En estas circunstancias no es de extrañar que la mayor presión para acelerar la revisión y mejorar la accesibilidad a los nuevos fármacos (derivadas de las estrategias de competitividad de la Unión Europea y la actividades lobistas de los innovadores y las propias asociaciones de pacientes y de profesionales) y las mayores dificultades para la evaluación del riesgo/beneficio (por diseños hiper-complejos, fuera de los paradigmas frecuentistas de las Agencias de Medicamentos), vengán acompañadas de una mayor preocupación –de los gobiernos, pero también de los propios pacientes y los profesionales sanitarios– por el impacto presupuestario de las terapias dirigidas y la sostenibilidad de los sistemas de atención de salud, preocupación que viene acentuada por la discreta correlación entre el “tamaño” del valor terapéutico añadido de muchos de estos fármacos (o la alta incertidumbre sobre su valor añadido) y el “tamaño” del precio.

Casi todos los países de la Unión Europea cuentan con mecanismos, más o menos directos, de regulación de precios y de financiación selectiva de me-

dicamentos, que en los últimos años se han visto más o menos modificados para incorporar aspectos de impacto presupuestario, valor terapéutico añadido, coste-efectividad (valor social) y otros. Las agencias de evaluación de tecnologías nacionales (sin función regulatoria en el sentido de autorización del medicamento), van incrementando su papel y no solo evalúan la relación riesgo-beneficio de un tratamiento sino también su coste-efectividad e impacto presupuestario para informar sobre la incorporación a la cartera de servicios pública y/o el precio.

El *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) en UK, la *Agenzia Italiana del Farmaco* (AIFA) en Italia, el *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG) en Alemania, la *Haute Autorité de Santé* (HAS) en Francia, la *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) en Canadá, etc., han ido ganando capacidad evaluativa y peso en las decisiones de financiación de nuevas terapias. En el caso de España las agencias de evaluación de tecnologías tienen un papel limitado en la evaluación de medicamentos y este rol se desempeña (parcialmente) por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) mediante informes de posicionamiento terapéutico (que formalmente no consideran aspectos económicos) y la propia Dirección General de Cartera de Servicios del Ministerio de Sanidad, para saltar al ámbito autonómico y hospitalario (comisiones fármaco-terapéuticas, programa Génesis, ...) y en muchos casos sólo aborda a algunos medicamentos de precio elevado o de impacto presupuestario elevado. En general, las agencias de evaluación de tecnologías utilizan estrategias de evaluación *EBM-like*, usando criterios similares para los medicamentos convencionales y los de precisión, y basadas en la revisión sistemática de la evidencia, y en análisis económicos, aunque la información disponible en el momento de la evaluación, cercano a la autorización, suele ser muy discreta más allá de los ensayos pivotaes y la información aportada por el fabricante.

El precio de los medicamentos en los diferentes países se establece por 3 “metodologías” principales que, no obstante, pueden combinarse con diferente peso: 1) precio libre (en Estados Unidos), 2) por referencia interna (a otros fármacos con similar indicación) o externa (mismo fármaco en otros países), y 3) basado en el valor determinado por métodos de evaluación de tecnologías, con esquemas vigentes en Suecia, Canadá, Australia (en UK se pospuso la entrada en vigor de un esquema de fijación de precios basado en el valor del medicamento que debería haber sustituido al *Pharmaceutical Price Regulation Scheme*).

Los esquemas de precio basado en valor tienen importantes ventajas teóricas (incorporan incentivos a la innovación real señalizando el interés social por fármacos innovadores en efectividad, reducen demoras en el acceso e integran objetivos entre la industria innovadora y el financiador público), pero también limitaciones como el comercio paralelo si los precios son diferentes entre países, la validez de las métricas para medir el valor, dinámicas muy complejas en fármacos con varias indicaciones en las que el valor puede ser diferente, necesidad de constante reevaluación por la incorporación de nuevo conocimiento o nuevos fármacos que resitúan el valor del previo y otros factores). Pero en la práctica, los precios son muy parecidos en todos los países de la Unión Europea sea cual sea el sistema que utilicen [7,32,33], en buena parte porque la industria intenta fijar precios altos iniciales en los países de precio no regulado y mantenerlo en el resto de países para evitar el comercio paralelo.

En todo caso, ni los costes de desarrollo y recuperación de la inversión [34,35], ni la complejidad de fabricación [34] o los costes de la promoción [36], ni el valor añadido respecto a la terapia previa [37], o el sistema formal de fijación de precios de cada país [32,33], parecen explicar los elevados precios de las terapias dirigidas. Más capacidad explicativa tiene el tamaño del mercado (con precios más altos cuando se trata de enfermedades ultra-raras o subgrupos de tumores de muy baja prevalencia [37,38,39]) y, sobre todo, la ausencia de competencia derivada del sistema de patentes y, probablemente, un mal diseño social de los incentivos a la innovación [40,41,42].

Actualmente, las dificultades de acceso a las terapias dirigidas, y más allá de la incertidumbre sobre su efectividad, empiezan en sus elevados precios, lo que tiene su réplica en las políticas de los gobiernos limitando las indicaciones financiadas. Sorprendentemente, el valor terapéutico añadido (los beneficios adicionales que el nuevo esquema de tratamiento aporta sobre el manejo previo), la clave del valor social de un medicamento, no parece pesar excesivamente en la fijación de precios. Más allá del tamaño del mercado potencial (prevalencia), no parece haber otra razón que justifique los elevados precios actuales que un mercado muy distorsionado (monopolístico) en el que la “exclusividad” se acompaña de estrategias empresariales de fijación de precios que pueden resumirse en obtener el precio máximo tolerable y durante el máximo tiempo posible tomando como referencia el fármaco más caro previamente incluido en la cobertura [43].

La principal respuesta a esta situación de tensión entre los altos precios y las restricciones de acceso a las terapias innovadoras ha sido la transferencia parcial a la industria de los riesgos asociados a la incertidumbre sobre el impacto clínico y presupuestario y la negociación de descuentos vinculada a la efectividad del tratamiento. Los *managed entry schemes* limitan (parcialmente) la exposición del financiador, asociando descuentos a determinados riesgos, bien financieros (acuerdos precio-volumen, *caps*), bien clínicos (*coverage with evidence development*, *patient access schemes*, *risk sharing agreements/schemes*, *conditional reimbursement* y *payment by results/performance*). Las tipologías más frecuentemente empleadas son los acuerdos precio volumen (40%), los acuerdos que incluyen generación de nueva evidencia (29%), y los programas de acceso restringido (13%) [44].

Las ventajas de este tipo de acuerdos pasan por enfocar la utilización inicial en las subpoblaciones con mayor beneficio potencial (vinculando la financiación a criterios de inclusión), la minimización del uso off-label, la generación de evidencia adicional en condiciones reales, la reducción de costes promocionales u ofrecer un marco predecible de ventas. Entre las desventajas se incluye una implementación práctica compleja con elevados requerimientos informativos y problemas de confidencialidad, el traslado de parte de los costes de desarrollo (investigación clínica) desde la industria al propio sistema de salud [44] y, sobre todo, que su eficacia real para contener los precios es muy limitada.

En conjunto, la capacidad de los países europeos (y no digamos de Estados Unidos) para contener los precios de las nuevas terapias es muy precaria y, más allá de los acuerdos de descuento bajo diferentes fórmulas, las limitaciones de acceso están siendo la principal respuesta de los gobiernos. La situación es de práctico enfrentamiento entre unos monopolios globales y los sistemas sanitarios de cada país buscando soluciones aisladas (muchas veces, en oposición a sus propios departamentos de economía e industria que tienden a apoyar los altos precios en un esfuerzo por mantener los incentivos a la innovación farmacéutica y el empleo de alta cualificación). En este mercado tan internacionalizado, la posición negociadora de España es muy débil para imponer alguna posición (si es que la tiene) y, además, España se ha opuesto a los intentos de negociar un precio europeo común en el caso de los antivirales directos para el tratamiento de la hepatitis C y, más recientemente, a una evaluación de tecnologías sanitarias común.

Pero un incremento de precios tan elevado y tan rápido está generando problemas de sostenibilidad a todos los sistemas sanitarios, con muchas dificultades para acompañar este crecimiento en la factura farmacéutica en los países europeos con problemas de déficit fiscal. Adicionalmente, las subidas de precios están generando un enorme descontento entre la población estadounidense, entre las asociaciones de pacientes de todo el mundo (tradicionalmente aliadas de la industria en apoyo de la investigación y la accesibilidad a los nuevos medicamentos) y deteriorando extraordinariamente la imagen de la industria farmacéutica. Esta situación alimenta reacciones (ej. la autorización de importaciones desde Canadá en Estados Unidos) y propuestas de ruptura del status quo actual (desde modificaciones radicales del sistema de patentes a la aplicación al sector de las leyes antimonopolio). En conjunto una situación muy compleja para todas las partes implicadas en la que la innovación, la accesibilidad a los nuevos tratamientos y la sostenibilidad de los sistemas sanitarios se están comprometiendo mutuamente [45].

La implementación de la medicina de precisión en el Sistema Nacional de Salud

Numerosos sistemas sanitarios –incluyendo Estados Unidos, Reino Unido, Alemania, Francia, Canadá, Australia, China o India– han impulsado diversas iniciativas de desarrollo de la MPP así como estrategias nacionales para su implementación en la práctica asistencial. En Europa vale la pena citar *The 100,000 Genomes Project*, la *NHS England Personalised Medicine Strategy* o el *Scotland's Precision Medicine Ecosystem* en Reino Unido, el *Personalised Medicine Action Plan* de Alemania o *Médecine Génomique 2025* en Francia y, también, algunos proyectos europeos.

Típicamente, aunque no siempre, una estrategia nacional de MPP suele incluir:

- Un gran proyecto de investigación con una importante financiación pública que incorpora el análisis de un importante volumen de genomas (ej.: *The 100,000 Genomes Project* en Reino Unido) y/o la incorporación a proyectos transnacionales como la *European '1+ Million Genomes' Initiative* que actualmente incorpora unos 20 países, incluida España.
- Importantes inversiones en centros de investigación, universitarios y vinculados al entorno asistencial, con la adquisición equipamientos de

laboratorio y de bioinformática y la incorporación de recursos humanos especializados.

- El despliegue de la MPP en, al menos, el abordaje de la atención oncológica y las enfermedades raras, habitualmente mediante la centralización y regionalización del análisis genómico en unos pocos laboratorios especializados (con procedimientos de acreditación y estandarización de los procesos) y la atención concentrada en unidades especializadas que se coordinan entre ellas y coordinan el resto de centros sanitarios.
- Algún tipo de unidad central ubicada en el Departamento de Salud que, apoyado por grupos de expertos, supervisa y coordina los planes generales y establece las líneas maestras de la planificación y la inversión en los centros asistenciales.

Por ejemplo, en el NHS *England* (y para más de 50 millones de habitantes): 1) sólo 7 *laboratory hubs* conforman el laboratorio genómico “nacional” y son responsables de coordinar sectorizadamente los servicios de análisis en las diferentes regiones de Inglaterra; 2) se ofrecen los servicios de secuenciación de genoma completo y bioinformática de soporte a través de *Genomics England*, la empresa pública dependiente del UK *Department of Health & Social Care* que desarrolló el *100,000 Genomes Project*; 3) los servicios clínicos de medicina genómica se han transformado en el *Genomic Medicine Centre Service* desarrollando una importante regionalización y coordinación; 4) la *NHS Genomics Unit* supervisa y coordina todas estas actividades (siempre para Inglaterra; Gales y Escocia, aun adheridas a algunas de estas actuaciones, tienen sus propias estrategias).

Algunas de estas características organizativas están contenidas en las recomendaciones de la ponencia del Senado español sobre medicina de precisión [46] o en las realizadas por las sociedades científicas [47] y las firmas farmacéuticas más implicadas en el sector de la medicina de precisión [48,49]. Sin embargo, la situación de la asistencia sanitaria en medicina de precisión en el Sistema Nacional de Salud –a comienzos del 2020– dista mucho de ser ideal.

En el ámbito investigador, y aun con una gran heterogeneidad entre Comunidades Autónomas (CCAA) [50], existen (muchas) iniciativas apreciables, algunas formando parte de grandes proyectos europeos. Las iniciativas cofinanciadas por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER) y enmarcadas en

las Estrategias regionales de Especialización Inteligente (RIS3), junto a alguna financiación específica de proyectos del Instituto de Salud Carlos III u otros programas del Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades (en sus variadas denominaciones en los últimos años, y también cofinanciadas por fondos FEDER plurirregionales) han permitido adquirir equipamientos de última generación a muchos (quizás demasiados) centros de investigación.

Usualmente estas iniciativas no contemplan la financiación de recursos humanos que –como es angustiosamente habitual en la investigación sanitaria en España– acaba dependiendo de la obtención de proyectos competitivos, con la precariedad que esto implica para los grupos y centros de investigación. Y, por descontado, para los investigadores que subsisten con salarios prácticamente pre-doctorales a lo largo del tiempo y mantienen una enorme temporalidad (que en algunos centros afecta a más del 90% de sus investigadores en activo). A su vez, estos aspectos conducen a una alta tasa de deserción del personal investigador más cualificado y dificulta el rendimiento de los equipos. Aun en conjunto positiva, la adquisición aislada y descoordinada de equipamientos por grupos de investigación con cargo a proyectos crea duplicidades, dificulta la coordinación y el rendimiento de los equipos (utilizados en proyectos aislados), y también la acreditación y estandarización de los procesos de laboratorio y bioinformática, un aspecto que –aun explicable en el ámbito investigador– no es admisible en el ámbito asistencial.

En este segundo ámbito, el asistencial, y pese a algunas experiencias asistenciales de interés [51], también existe una gran heterogeneidad entre CCAA [50] y una notable ausencia de estrategias globales del SNS. La caracterización molecular de los tumores y otras enfermedades es compleja y requiere el cumplimiento de estándares (en muchos casos, en desarrollo) en cada uno de sus pasos para ofrecer resultados confiables y garantizar la calidad de la atención [52].

Los procesos a estandarizar incluyen la toma y conservación de la muestra de tejido, la extracción del DNA, la preparación de la librería, la elección de las estrategias de secuenciación (usar un panel de genes conocidos, codificar una región completa [*whole-exome sequencing*, WES], la WGS o la secuenciación completa del transcriptoma [RNA-seq]), evaluar la contaminación del tumor por DNA no tumoral y ajustar el procesamiento bioinformático a este efecto, valorar la heterogeneidad tumoral mediante la identificación de las mutaciones presentes en los subclones, un aspecto relevante en la resistencia del tumor y en la elección de tratamientos, interpretar el genoma tumoral mediante complejos

procesos bioinformáticos y una comparación con otros genomas tumorales y no-tumorales para identificar la mutación (o las pocas mutaciones) de interés, identificar las mutaciones oncogénicas de las pasajeras y evaluar si son “accionables” mediante algún agente terapéutico. Si la mutación es accionable y existe un agente terapéutico específico, la decisión de utilización depende de varios factores. Si hay suerte, existe un tratamiento dirigido y ha sido aprobado por la respectiva Agencia de Medicamentos para su uso en ese tipo de tumor. Pero otras situaciones posibles, en realidad más frecuentes, son que el tratamiento haya sido aprobado para otra indicación (u otro grupo de edad como suele suceder en pediatría). En este supuesto el oncólogo tendrá que optar entre usar el tratamiento “*off-label*” o intentar incluir al paciente en algún ensayo clínico en curso con tal fármaco, para lo que deberá tener acceso a información sobre los ensayos clínicos en curso [52].

Esta complejidad es una fuente de variabilidad en cada uno de sus pasos y para la atención sanitaria es inaceptable que un paciente pueda ser o no candidato a un tratamiento dirigido (o a uno u otro tratamiento dirigido) en función de los procedimientos seguidos en cada centro asistencial. Sin embargo, y pese a experiencias de planificación de interés en algunos campos, la situación global en el SNS es todavía muy desordenada. En algunos centros, singularmente en los grandes hospitales con Instituto de Investigación Sanitaria asociado, parte de los análisis genómicos son realizados por el propio Instituto mientras que otra parte se remiten a laboratorios privados o siguen caminos más complejos aun (como el análisis de biomarcadores por la firma fabricante del tratamiento dirigido). Los laboratorios genómicos de los Institutos pueden no mantener ningún tipo de acreditación para la realización de pruebas genómicas (en España no existen programas de control de calidad de los laboratorios al estilo del *Clinical Laboratory Improvement Amendments Act* (CLIA) de Estados Unidos, aunque pueden adherirse a programas nacionales o internacionales, como el Programa de calidad de la Sociedad Española de Anatomía Patológica o el de la European Molecular Genetics Quality Network) e incluso no disponer de la autorización administrativa para esta actividad sanitaria (innecesaria en los centros de investigación pero requerida cuando se trata de actividad asistencial).

Los datos crudos de los genomas analizados, un auténtico tesoro, pueden no ser recuperados y conservados sólo en los laboratorios privados (sin que sea obvio que puedan ser reutilizados sin consentimiento expreso del paciente), pueden conservarse en los institutos, en los servicios de oncología u otros servicios o incluso no conservarse. En todo caso, raramente se incorporan a

la historia clínica. Aunque algunas CCAA (Andalucía, Cataluña, Navarra) tienen proyectos avanzados en este sentido, junto al desarrollo de las capacidades en bioinformática la conservación y explotación de estos datos es una de las medidas clave para el desarrollo de la MPP (que debería ser una ventaja competitiva en un entorno de aseguramiento poblacional casi universal).

Finalmente, y a diferencia de la acreditación para terapias avanzadas (CAR-T) o incluso la de unidades de referencia para enfermedades raras, las estructuras asistenciales que practican la medicina genómica no están siendo planificadas y acreditadas dentro de un esquema que combine especialización, calidad, coordinación y descentralización. Salvando siempre experiencias de interés, otro aspecto necesario para un desarrollo eficiente y de alta calidad de la MPP en el que el SNS se muestra desorientado y ni siquiera está encajando en los Estatutos de personal las nuevas titulaciones y especializaciones que requiere la MPP.

En conjunto, y como ha señalado el propio Senado, la MPP en España requiere un plan, una estrategia de País. Los problemas de la MPP no se limitan al precio de los fármacos sino, y fundamentalmente, al acceso de los pacientes candidatos a una atención de alta calidad. Esto implica el desarrollo de estrategias, operativas y recursos (financieros, humanos, regulatorios) para la transformación organizativa del SNS. Sin duda hay avances, pero se avanza mucho más despacio que la propia disciplina y es tiempo de establecer los marcos en que la MPP ha de desenvolverse en el SNS para prestar una atención accesible y de alta calidad a los candidatos a tratamientos de precisión.

Referencias

- [1] The White House. The Precision Medicine Initiative [internet]. Washington, DC: **The White House; 2013**. Disponible en: <https://obamawhitehouse.archives.gov/precision-medicine>.
- [2] Collins FS, Varmus H. A new initiative on precision medicine. **N Engl J Med.** 2015;372(9):793-5.
- [3] Jameson JL, Longo DL. Precision medicine--personalized, problematic, and promising. **N Engl J Med.** 2015;372(23):2229-34.
- [4] Verstegen RHJ, Ito S. The Future of Precision Medicine. **Clin Pharmacol Ther.** 2019;106(5):903-6.
- [5] National Research Council (US) Committee on A Framework for Developing a New Taxonomy of Disease. Toward Precision Medicine: Building a Knowledge Network for Biomedical Research and a New Taxonomy of Disease. Washington (DC): **National Academies Press (US); 2011**.
- [6] Martínez JL, Coque TM, Lanza VF, de la Cruz F, Baquero F. Genomic and metagenomic technologies to explore the antibiotic resistance mobilome. **Ann N Y Acad Sci.** 2017;1388(1):26-41.
- [7] Martinalbo Flores JA. Desarrollo y acceso al mercado de medicamentos oncológicos personalizados (Tesis doctoral). **Universidad Nacional de Educación a Distancia; 2015**.
- [8] Dhanda DS, Guzauskas GF, Carlson JJ, Basu A, Veenstra DL. Are Evidence Standards Different for Genomic- vs. Clinical-Based Precision Medicine? A Quantitative Analysis of Individualized Warfarin Therapy. **Clin Pharmacol Ther.** 2017;102(5):805-14.
- [9] Peiró S, del Llano J. Should the Spanish NHS be more explicit in the prioritisation of health services? In: prioritising health services or muddling through. Del Llano J, Peiró S, eds. Madrid: **Springer Healthcare Ibérica; 2018**. pp 93-108.
- [10] Collins FS. Shattuck lecture--medical and societal consequences of the Human Genome Project. **N Engl J Med.** 1999;341(1):28-37.
- [11] Nadauld LD, Ford JM, Pritchard D, Brown T. Strategies For Clinical Implementation: Precision Oncology At Three Distinct Institutions. **Health Aff (Millwood).** 2018;37(5):751-6.

- [12] SoRelle JA, Thodeson DM, Arnold S, Gotway G, Park JY. Clinical Utility of Reinterpreting Previously Reported Genomic Epilepsy Test Results for Pediatric Patients. **JAMA Pediatr.** **2019**;173(1):e182302.
- [13] Joyner MJ, Paneth N. Promises, promises, and precision medicine. **J Clin Invest.** **2019**;129(3):946-8.
- [14] Joyner MJ, Boros LG, Fink G. Biological Reductionism versus Redundancy in a Degenerate World. **Perspect Biol Med.** **2018**;61(4):517-26.
- [15] Janssens ACJW, Joyner MJ. Polygenic Risk Scores That Predict Common Diseases Using Millions of Single Nucleotide Polymorphisms: Is More, Better? **Clin Chem.** **2019**;65(5):609-11.
- [16] Baverstock K. Polygenic scores: Are they a public health hazard? **Prog Biophys Mol Biol.** **2019**. pii: S0079-6107(19)30181-6..
- [17] Haslam A, Prasad V. Estimation of the Percentage of US Patients With Cancer Who Are Eligible for and Respond to Checkpoint Inhibitor Immunotherapy Drugs. **JAMA Netw Open.** **2019**;2(5):e192535.
- [18] Marquart J, Chen EY, Prasad V. Estimation of the Percentage of US Patients With Cancer Who Benefit From Genome-Driven Oncology. **JAMA Oncol.** **2018**;4(8):1093-8.
- [19] Beltran H, Eng K, Mosquera JM, Sigaras A, Romanel A, Rennert H, et al. Whole-Exome Sequencing of Metastatic Cancer and Biomarkers of Treatment Response. **JAMA Oncol.** **2015**;1(4):466-74.
- [20] Hollands GJ, French DP, Griffin SJ, Prevost AT, Sutton S, King S, et al. The impact of communicating genetic risks of disease on risk-reducing health behaviour: systematic review with meta-analysis. **BMJ.** **2016**;352:i1102.
- [21] Rey-Lopez JP, Lumbreras B, Ponce-Lorenzo JJ, Campillo-Artero C, Pastor-Valero M. Precision medicine: Will technology be leveraged to improve population health? Regulation of biomarkers. In: Faintuch J, Faintuch S, eds. Precision medicine for investigators, practitioners and providers. New York: **Elsevier**; **2019**. In press.
- [22] Vogt H, Green S, Ekstrøm CT, Brodersen J. How precision medicine and screening with big data could increase overdiagnosis. **BMJ.** **2019**;366:l5270.
- [23] Katz SJ, Jagsi R, Morrow M. Reducing Overtreatment of Cancer With Precision Medicine: Just What the Doctor Ordered. **JAMA.** **2018**;319(11):1091-2.

- [24] Harbeck N, Wuerstlein R. Truly personalized therapy - an end to the era of one size fits all. **Nat Rev Clin Oncol.** **2019**;16(2):77-8.
- [25] Joyner MJ. Precision Medicine, Cardiovascular Disease and Hunting Elephants. **Prog Cardiovasc Dis.** **2016**;58(6):651-60.
- [26] GBD 2017 Risk Factor Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. **Lancet.** **2018**;392(10159):1923-94.
- [27] Hoekman J, Boon WP, Bouvy JC, Ebbers HC, de Jong JP, De Bruin ML. Use of the conditional marketing authorization pathway for oncology medicines in Europe. **Clin Pharmacol Ther.** **2015** ;98(5):534-41.
- [28] Martinalbo J, Bowen D, Camarero J, Chapelin M, Démolis P, Foggi P, et al. Early market access of cancer drugs in the EU. **Ann Oncol.** **2016** ;27(1):96-105.
- [29] Davis C, Naci H, Gurpinar E, Poplavska E, Pinto A, Aggarwal A. Availability of evidence of benefits on overall survival and quality of life of cancer drugs approved by European Medicines Agency: retrospective cohort study of drug approvals 2009-13. **BMJ.** **2017**;359:j4530.
- [30] Oyagüez I, Frías C, Seguí MÁ, Gómez-Barrera M, Casado MÁ, Queralt Gorgas M. Efficiency of oncologic treatments for solid tumours in Spain. **Farm Hosp.** **2013**;37(3):240-59.
- [31] Sacristán JA, Oliva J, Campillo-Artero C, Puig-Junoy J, Pinto-Prades JL, Dilla T, et al. ¿Que es una intervencion sanitaria eficiente en Espana en 2020?. **Gac Sanit.** **2019**. pii: S0213-9111(19)30175-X.
- [32] Young KE, Soussi I, Toumi M. The perverse impact of external reference pricing (ERP): a comparison of orphan drugs affordability in 12 European countries. A call for policy change. **J Mark Access Health Policy.** **2017**;5(1):1369817.
- [33] Young KE, Soussi I, Hemels M, Toumi M. A comparative study of orphan drug prices in Europe. **J Mark Access Health Policy.** **2017** ;5(1):1297886.
- [34] Picavet E, Cassiman D, Simoens S. Do ultra-orphan medicinal products warrant ultra-high prices? a review. **Orphan Drugs Res Rev.** **2013**;3:23-31
- [35] Jayasundara K, Hollis A, Krahn M, Mamdani M, Hoch JS, Grootendorst P. Estimating the clinical cost of drug development for orphan versus non-orphan drugs. **Orphanet J Rare Dis.** **2019** ;14(1):12.

- [36] Phillips MI. Big Pharma's new model in orphan drug and rare diseases. **Expert Opinion Orphan Drugs**. 2013;1(1):1-3
- [37] Onakpoya IJ, Spencer EA, Thompson MJ, Heneghan CJ. Effectiveness, safety and costs of orphan drugs: an evidence-based review. **BMJ Open**. 2015;5(6):e007199.
- [38] Messori A, Cicchetti A, Patregani L. Orphan drugs. Relating price determination to disease prevalence. **BMJ**. 2010;341:c4615.
- [39] Drummond MF, Wilson DA, Kanavos P, Ubel P, Rovira J. Assessing the economic challenges posed by orphan drugs. **Int J Technol Assess Health Care**. 2007;23(1):36-42.
- [40] Roos JC, Hyry HI, Cox TM. Orphan drug pricing may warrant a competition law investigation. **BMJ**. 2010;341:c6471.
- [41] Cole AL, Dusetzina SB. Generic Price Competition For Specialty Drugs: Too Little, Too Late? **Health Aff (Millwood)**. 2018;37(5):738-42.
- [42] Ramsey SD. How state and federal policies as well as advances in genome science contribute to the high cost of cancer drugs. **Health Aff (Millwood)**. 2015;34(4):571-5.
- [43] Peiró S. ¿Por qué son tan caros los medicamentos? (Ponencia). II Congreso EconSaludSur. Evaluación económica en salud. **Málaga: Rectorado de la Universidad de Málaga; 27- 28 de septiembre, 2019**.
- [44] Ferrario A, Kanavos P. Dealing with uncertainty and high prices of new medicines: a comparative analysis of the use of managed entry agreements in Belgium, England, the Netherlands and Sweden. **Soc Sci Med**. 2015;124:39-47.
- [45] Peiró S. La incorporación de nuevos medicamentos al SNS: innovación, accesibilidad y sostenibilidad. **Gest Clin Sanit**. 2015;17(1):5-6.
- [46] Ponencia de estudio sobre genómica, constituida en el seno de la Comisión de Sanidad, Consumo y Bienestar Social (antes denominada Comisión de Sanidad y Servicios Sociales). Informe de la Ponencia. Boletín Oficial de las Cortes Generales. Senado. Núm. 341 de 13 de febrero, 2019. Accesible en: http://www.senado.es/legis12/publicaciones/pdf/senado/bocg/BOCG_D_12_341_2574.PDF
- [47] Garrido P, Aldaz A, Vera R, Calleja MA, de Álava E, Martín M, et al. Proposal for the creation of a national strategy for precision medicine in cancer: a position statement of SEOM, SEAP, and SEFH. **Clin Transl Oncol**. 2018;20(4):443-7.

[48] Instituto Roche. Propuestas para un Modelo Organizativo de Medicina Personalizada Medicina en la era genómica. Madrid: **Instituto Roche; 2012**. Accesible en: https://s3-eu-west-1.amazonaws.com/contenidos.institutoroche.es/pdf/2013/propuestas_modelo_mp.pdf

[49] Instituto Roche. Propuesta de Recomendaciones para una Estrategia Estatal de Medicina Personalizada de Precisión Anticipando el futuro. Acelerando los cambios. Madrid: **Fundación Instituto Roche; 2017**. Accesible en: https://www.institutoroche.es/static/pdfs/Propuesta_de_Recomendaciones_MPP.pdf

[50] Instituto Roche. Medicina personalizada de precisión en España. Mapa de Comunidades. Madrid: **Instituto Roche; 2019**. Accesible en: https://www.institutoroche.es/static/pdfs/MPP_EN_ESPANA_MAPA_DE_CCAA.pdf .

[51] Borobia AM, Dapia I, Tong HY, Arias P, Muñoz M, Tenorio J, et al. Clinical Implementation of Pharmacogenetic Testing in a Hospital of the Spanish National Health System: Strategy and Experience Over 3 Years. **Clin Transl Sci.** **2018**;11(2):189-99.

[52] Bertier G, Carrot-Zhang J, Ragoussis V, Joly Y. Integrating precision cancer medicine into healthcare-policy, practice, and research challenges. **Genome Med.** **2016**;8(1):108.

2. Los biomarcadores y la medicina de precisión

Pere Ibern Regàs
Carlos Campillo-Artero

PERE IBERN REGÀS

Pere Ibern es Economista. Doctor por la Universidad Ramon Llull (1994), MBA por ESADE (1983), Executive Program in Advanced Management Studies in Health Services (1987) de Yale University, Certificate in Corporate Governance (2013) de Insead. Investigador del Centre de Recerca en Economia i Salut (CRES) de la Universitat Pompeu Fabra. Ha sido consultor del Banco Mundial, BID, OPS y OCDE, gerente de hospitales y en la actualidad Director de Desarrollo Estratégico en DKV Seguros. Ha sido asimismo Presidente de la Asociación de Economía de la Salud.

CARLOS CAMPILLO-ARTERO

Carlos Campillo es Doctor en Medicina y cirugía, Master in Public Health (Johns Hopkins University), Especialista en Medicina preventiva y salud pública. Ex-funcionario y actual consultor de la OMS, responsable de evaluación clínica y de servicios de salud en el Servei de Salut de les Illes Balears, miembro del Comité Técnico Institucional de Seguridad del Paciente, Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, Codirector académico del Máster en Economía de la Salud y Farmacoeconomía e investigador asociado en el Centro de Investigación en Economía y Salud (CRES, BSM, UPF).

La nueva regulación de los biomarcadores

Según las dos más recientes regulaciones de los dispositivos médicos y pruebas diagnósticas *in vitro*, aprobadas en los Estados Unidos y en Europa (2012 *FDA Safety and Innovation Act*, 2016 *21st Century Cures Act*, *Regulation* (EU) 2017/746 *on in vitro diagnostic medical devices*), la autorización de los biomarcadores debe basarse en tres criterios o estándares regulatorios esenciales [1-5].

Primero, la validez analítica (*analytical validity* o *scientific validity* en el léxico utilizado en la Unión Europea): la exactitud y reproducibilidad con que un biomarcador mide lo que con él se pretende medir. Segundo, la validez clínica (*clinical validity* o *analytical performance* en los términos europeos): su capacidad para identificar un metabolito o una enfermedad mediante parámetros sobradamente conocidos: sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo, y razones de verosimilitud positiva y negativa. Y tercero, la utilidad clínica, (*clinical utility* o *clinical performance* en Europa): su capacidad para ofrecer información útil y segura (alta razón beneficio/riesgo) sobre diagnóstico, tratamiento, gestión o prevención de una enfermedad. La utilidad clínica debe entenderse como la variable de resultado final en salud, el beneficio en salud añadido que aporta el uso clínico del biomarcador o la prueba diagnóstica [1-14].

Dos matices importantes. Por un lado, traducir los resultados intermedios — *surrogate*, resumidos en la validez clínica— en conocimiento práctico sobre la utilidad clínica (la contribución de la prueba diagnóstica o biomarcador a la mejora de los resultados en salud) ha de ser un requisito regulatorio inapelable. Por otro, relajar estándares en las autorizaciones sobre alguno de estos estándares regulatorios o, peor aún, omitir alguno, convierte a su valoración (*assessment*) en una base inadecuada para tomar decisiones regulatorias y aumenta el riesgo de incurrir en errores regulatorios: tipo I, daño resultante de una autorización basada en pruebas científicas insuficientes, tipo II, daño causado por retrasar la autorización de una tecnología que a la postre es eficaz y segura, privando así de su beneficio a los pacientes, y tipo III, los costes de oportunidad asociados con los dos anteriores [1, 15-17].

Deficiencias que justifican la nueva regulación

Un elemento clave para entender por qué se han producido cambios de este calado en la regulación de las pruebas diagnósticas, y especialmente de los biomarcadores, tanto en Estados Unidos como en Europa, es que la razón entre los biomarcadores evaluados y considerados clínicamente útiles y los que inicialmente se presentan para autorización como tales es considerablemente baja.

La revisión de los estudios realizados para identificar biomarcadores diagnósticos, pronósticos, predictivos, de respuesta y de toxicidad a medicamentos aplicando estos nuevos estándares regulatorios muestra que una fracción importante de ellos son expediciones de pesca (*fishing expeditions*) y que proponen nuevos biomarcadores sobre la base de resultados muy seleccionados (sesgados). Un porcentaje importante de estos estudios contienen errores metodológicos que desembocan en estimaciones sesgadas (generalmente sobreestimaciones) de los parámetros de validez clínica, en ellos esta validez se supone sin fundamento como sinónimo de utilidad clínica, y carecen de validación posterior en estudios pivotales. En el mejor de los casos, algunos estudios demuestran validez clínica sin estimar la utilidad clínica [1, 6, 7].

Otra limitación de los estudios de validación de biomarcadores es que también tienden a sobreestimar su aplicabilidad clínica, porque habitualmente se centran en la prueba aislada omitiendo elementos de infraestructura y organizativos imprescindibles para asegurar su correcta realización y utilización [1, 18-21].

Además, la utilización en fases tempranas de ensayos clínicos de biomarcadores sin cualificación (*qualification*) suficiente (sin suficientes pruebas que demuestren su asociación con los procesos biológicos y resultados clínicos esperados) también puede desembocar en sobreestimación de su validez y utilidad clínicas y, en ciertas situaciones, causar daño e ineficiencia como consecuencia de los resultados positivos y negativos falsos, lo cual puede empeorar si el biomarcador alcanza la fase III de los ensayos, se autoriza y llega al mercado [1, 2, 22].

Una mejor regulación debe garantizar, entre otras cosas, que los nuevos biomarcadores reciente y adecuadamente cualificados se utilizan en los ensayos con seguridad, se dirigen a objetivos y contextos clínicos muy específicos y bien

definidos, su utilidad clínica no se extrapola más allá de la observada en la cualificación inicial del biomarcador hasta que se haya acumulado más evidencia, y que aquellos que se acaban de cualificar no se empiezan a utilizar en la práctica clínica de forma prematura y arriesgada [1, 22].

Una confusión importante en la valoración de factores de riesgo y biomarcadores

Frecuentemente se ignora que las medidas promedio de asociación (*average measures of association*), como los odds ratios (OR) o los riesgos relativos (RR), entre supuestos factores de riesgo o biomarcadores y las medidas de resultado son inadecuadas para evaluar su rendimiento. Incluso las asociaciones relativamente fuertes (con OR o RR > 10) se relacionan con una baja capacidad individual de dichos factores de riesgo o biomarcadores para *discriminar* entre casos (con la enfermedad, con cierto pronóstico, en quienes el medicamento será tóxico, que responderán a él) y no casos (sin ellos) en la población. Incluso las exposiciones con alto riesgo de enfermedad (por ejemplo, las expresadas por factores de riesgo utilizados como pruebas de cribado o ciertas mutaciones genéticas) tiene una baja prevalencia en la población general y sólo explican una fracción pequeña de casos. Esta es la razón fundamental por la cual las medidas promedio de asociación deben interpretarse siempre junto con medidas de la capacidad discriminante (*discriminatory accuracy*), como el área bajo la curva (ABC) o estadístico C, de los factores de riesgo o biomarcadores, un hecho que con mucha frecuencia se desconoce u omite en los estudios de validación de los biomarcadores y de los factores de riesgo [6-10].

Una capacidad discriminante baja traduce nuestro conocimiento insuficiente de los mecanismos de causalidad y nuestra capacidad limitada para capturar, entender, explicar o predecir respuestas observadas a nivel individual. Habitualmente, se estiman respuestas o efectos medios, a nivel de grupo, pero todavía no podemos estimar en la mayoría de los casos efectos o respuestas a nivel individual. Este hecho de capital importancia explica en parte que el avance de la medicina de precisión sea más lento del esperado. Más aún, si se revisa la capacidad discriminante incremental (la capacidad discriminante relativa, es decir, la comparada con la del biomarcador ya disponible que mejor discrimina) de los nuevos biomarcadores que van apareciendo en el mercado (por ej., tumorales, de preeclampsia, sepsis, cardiovasculares), se comprueba que, salvo excepciones, es baja o muy baja [6-10].

Implicaciones en las decisiones de cobertura, precio y reembolso

Los criterios de estas decisiones respecto a los medicamentos también son (y deben ser) aplicables a las pruebas diagnósticas y a los biomarcadores. A los estándares regulatorios descritos (validez analítica y clínica y utilidad clínica), que son específicos de estas tecnologías, debería añadirse su valor incremental, frente a su valor absoluto. Una medida que lo expresa es su capacidad discriminante incremental (la diferencia entre el ABC del nuevo biomarcador y la del mejor disponible). Tampoco hay razones teóricas ni prácticas que inváliden la aplicación de la evaluación económica y la razón de coste efectividad incremental como cuarta barrera, aunque sus respectivos desarrollos teóricos y prácticos sean menores que los de los medicamentos [1, 23-26]. Diversos aspectos del mercado de los biomarcadores se abordan más adelante en este capítulo.

En cuanto a los biomarcadores asociados con medicamentos (*companion diagnostics*) debe tenerse en cuenta que su valor estriba en la combinación de ambos; se trata de un producto conjunto. Tanto los estándares regulatorios como los procesos de fijación de su precio y reembolso varían entre países. Un área regulatoria menos desarrollada como la de estas tecnologías necesita promover la generación de pruebas científicas robustas de validez y utilidad clínicas y de estándares regulatorios inequívocos, adecuados y armonizados entre países y, además, enviar señales congruentes con ellos a los responsables de su I+D y fabricantes en relación con el valor diagnóstico y terapéutico añadido o incremental de la combinación, reconociendo que la fijación de su precio es aún un tema no resuelto [1, 23-26].

Próximos pasos

La adecuación con que se implanten y mantengan los nuevos modelos regulatorios condicionará en buena medida la reducción de los efectos indeseables de la deficiente regulación: los derivados de los errores regulatorios tipo I, II y III, la insuficiente información y formación de los profesionales, las incongruencias entre estándares de las agencias regulatorias, su bajo cumplimiento, la captura del regulador, los conflictos de interés, y las interacciones entre ellos. El éxito que pueda alcanzar la nueva regulación europea dependerá, además y entre otros factores, de la capacidad de ofrecer suficiente información a todos los agentes sobre la reforma regulatoria, de garantizar un registro centralizado

de pruebas diagnósticas, de la transparencia y, en definitiva, del buen gobierno de los procesos de autorización, cobertura, precio y reembolso [1, 27-31].

Las definiciones imprecisas de los estándares regulatorios que contiene la nueva normativa europea pueden entorpecer los avances. Además, como los organismos notificados (*Notified Bodies*) son organizaciones privadas e independientes de las autoridades nacionales (con algunas excepciones como España y Francia, donde la regulación de las pruebas diagnósticas corre a cargo de los ministerios de sanidad) y cada organismo notificado aplica criterios de valoración y requisitos propios, debe alcanzarse un nivel óptimo de armonización entre ellos y sus actuaciones han de ser supervisadas regularmente por las autoridades nacionales. No menos importantes son la necesidad de reforzar la vigilancia postcomercialización, de evitar la introducción de los cambios regulatorios previstos de forma incompleta y fragmentada, y de retrasar más el despliegue del nuevo modelo regulatorio. El notable retraso en la entrada en vigor de la nueva Directiva Europea se ha analizado en otros estudios desde la perspectiva de la teoría de la elección pública [1, 27-31].

A todo ello se añade que muchos países con programas establecidos de evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) carecen de programas específicos nacionales para regular, evaluar y ofrecer guía específicamente sobre pruebas diagnósticas. Entre los que los tienen, hay una notable variabilidad respecto a los métodos, procesos, alcance y grado de implantación y cumplimiento de estándares. La diseminación y la adopción de recomendaciones de las agencias de ETS continúan afrontando serias dificultades en poder ser traducidas realmente en políticas [1, 27-30].

La definición del mercado de medicina estratificada a partir del punto de corte de los biomarcadores

La medicina estratificada se caracteriza por la estrecha relación y dependencia entre el diagnóstico y la terapia farmacológica. La elección del punto de corte de un biomarcador (*cut-off*) determina la población sujeta a tratamiento y ello afecta a la rentabilidad del fármaco. La empresa farmacéutica anticipará la situación y decidirá si vale la pena situar en el mercado un medicamento estratificado o no. Además, según sea la perspectiva (pacientes o industria), las preferencias por un punto de corte diferirán y también según el tratamiento.

Para algunos biomarcadores, hay disponibles distintas pruebas que a su vez muestran variaciones en sus resultados. Una explicación posible detrás de las variaciones entre pruebas es que un fabricante es libre de elegir el punto de corte. Con esta decisión el fabricante de la prueba influye en su “validez clínica”. En algunos casos ideales, el punto de corte de una prueba separa perfectamente a la población que responde a un medicamento de la población que no responde. Si los que no responden son eliminados en un ensayo clínico, el efecto terapéutico observado aumentará.

Sin embargo, otras distribuciones de población de pacientes no son dicotómicas y el punto de corte de una prueba diagnóstica no puede separar perfectamente a los que responden de los que no. Cuando las dos poblaciones se superponen, el punto de corte elegido determina el número de resultados falsos positivos y falsos negativos. En estos casos, la elección del punto de corte afecta al resultado final de un medicamento en la población tratada.

Trusheim y Berndt [32, 33], y también Rubin et al. [34], ilustran los incentivos económicos subyacentes para diferentes partes para elegir un punto de corte de una prueba diagnóstica. En la medida en que la elección del punto de corte afecta a los resultados, esto influye en los incentivos de los pacientes y proveedores para usar el medicamento, en los incentivos de los reguladores para aprobar la terapia, así como en los de los financiadores para reembolsar la terapia. Y finalmente cabe señalar que los inversores últimos en la industria farmacéutica y diagnóstica reciben el impacto en términos de rentabilidad de la decisión sobre el punto de corte de una prueba diagnóstica.

No hay una respuesta única a la pregunta de cuál es el punto de corte que prefieren las distintas partes. Más bien depende de múltiples factores que interesa identificar con claridad. Así pues, puede interesar revisar al menos 3 escenarios: medicamento estratificado o no estratificado, punto de corte bajo o punto de corte alto.

Escenario 1 “Punto de corte (A): escenario no estratificado”

El punto de corte A en la figura 1 representa el enfoque tradicional “no estratificado”. Todos los pacientes son tratados con un medicamento y no hay una prueba diagnóstica que separe a los que responden de los que no. A pesar de que no se utiliza una prueba diagnóstica, una prueba “no estratificada” tiene

100% de sensibilidad, ya que selecciona a todos los pacientes que podrían responder. Pero tiene 0% de especificidad porque no excluye a los que no responden.

Desde la perspectiva de los fabricantes de medicamentos, todos los pacientes con la afección son elegibles para tratamiento; por lo tanto, este enfoque permite la comercialización a la mayor base de pacientes posible sin la aplicación de una prueba diagnóstica. Sin embargo, con un valor predictivo positivo más bajo, la eficacia y el precio en comparación con los enfoques estratificados podría ser más bajo. Por lo tanto, un fabricante de medicamentos solo elegirá desarrollar un medicamento estratificado en aquellos casos en los que las ganancias aumentan con un precio más alto para compensar la pérdida debida a una menor cantidad de pacientes.

A diferencia de una compañía farmacéutica, la empresa de diagnóstico preferirá un enfoque estratificado con el uso de un biomarcador, pero solo en aquellos casos en los que permite a la empresa recuperar los costos de inversión.

Desde la perspectiva del financiador, el enfoque “no estratificado” tiene la ventaja de no tener que asumir el reembolso de un biomarcador. Sin embargo, en comparación con un enfoque estratificado, habrá ineficiencia debido a que un número significativo de pacientes reciben el medicamento a pesar de que no les beneficia.

Escenario 2 “Punto de corte bajo (B)”

Establecer un punto de corte bajo (es decir, el punto B en la figura 1) nos lleva a una baja especificidad clínica con falsos positivos y con un valor predictivo positivo relativamente bajo. El número de pacientes que no responden clasificados como positivos por la prueba y, por lo tanto, recibiendo el tratamiento ineficaz es relativamente alto. En cambio, el biomarcador tiene un nivel relativamente alto de sensibilidad clínica ya que se incluyen casi todos los pacientes que responden. Trusheim y Berndt plantean la hipótesis de que tal medicamento conduciría unos ingresos más limitados porque las mejoras en la velocidad de adopción, el precio y la cuota en el mercado serán también moderados en comparación con un escenario de corte alto [33]. El número de pacientes tratados será potencialmente mayor comparado con un escenario de punto de corte alto. Dependiendo de ese número, el resultado económico es posiblemente mayor que en el no estratificado y que en punto de corte alto.

Desde la perspectiva del paciente y del proveedor, el uso de una prueba diagnóstica podría resultar en un mayor interés para iniciar y adherirse al régimen de tratamiento. Si existe una prueba para recomendar una terapia, se incentivará a los pacientes a buscar el tratamiento y los médicos estarán más interesados en recomendar la terapia. Este efecto podría ampliar el número absoluto de pacientes y aumentar el tamaño del mercado.

Sin embargo, un número comparativamente tan alto de pacientes podría no ocurrir en el escenario de punto de corte bajo. Desde la perspectiva del paciente, un valor bajo podría no favorecer el interés de los pacientes en comparación con el escenario de punto de corte alto, porque comparado con un mayor número de pacientes falsos positivos podría reducir las expectativas de respuesta de un paciente individual. Un punto de corte bajo podría dar como resultado que menos pacientes siguieran el tratamiento en comparación a un escenario de punto de corte alto.

Desde la perspectiva del financiador, que se centra únicamente en el coste total neto, independientemente del beneficio clínico en la población, el escenario de punto de corte bajo podría preferirse a un escenario de punto de corte alto, en el caso de que menos pacientes siguieran el tratamiento. Sin embargo, en el caso de más personas que buscan el tratamiento en el escenario de punto de corte bajo, un financiador preferiría un punto de corte alto.

En este contexto, exponer a los pacientes a un tratamiento con efectos secundarios y demoras en el uso de otros tratamientos puede no ser deseable para los médicos. Especialmente para el caso de un medicamento con efectos adversos irreversibles, esto podría ser inaceptable, pero podría ser aceptable para un tratamiento con pocos efectos adversos o alternativas de tratamiento.

Para las empresas de diagnóstico, un punto de corte bajo podría generar ingresos superiores a los que podrían tener con un punto de corte más alto debido al mayor número de pacientes a los que se aplica la prueba. Pero debido a la menor velocidad de adopción que el escenario de punto de corte alto, los ingresos podrían crecer más y se alcanzarían con una velocidad menor. Por lo tanto, una empresa de diagnóstico podría no cumplir con las proyecciones de ingresos originales.

Escenario 3 “Punto de corte alto (C)”

Establecer un punto de corte alto (es decir, el punto C en la Figura 1) conduce a un valor clínico con alta especificidad y con menos falsos positivos. Esto favorecerá un valor predictivo positivo a expensas de un menor valor predictivo negativo. Un punto de corte alto excluye casi todos los que no responden y asegura que casi todos los pacientes seleccionados responderán al medicamento. Pocos pacientes que no responden estarán expuestos a posibles efectos adversos del tratamiento o al coste de oportunidad de un tratamiento ineficaz. Establecer un punto de corte alto también maximiza los resultados de eficacia de ensayos clínicos. Trusheim y Berndt muestran que podría lograrse una velocidad de adopción relativamente alta, así como precio y cuota de mercado notables en la subpoblación seleccionada [33].

Desde la perspectiva de un médico, un punto de corte alto puede ser inaceptable ya que niega el acceso a tratamiento de los falsos negativos, especialmente para afecciones graves con pocas alternativas.

Para las compañías farmacéuticas, un punto de corte alto podría reducir los ingresos por debajo de los que obtendrían con un punto de corte más bajo debido a la menor cantidad de pacientes seleccionados en este escenario. El precio más alto o la mayor penetración en el mercado podría no compensar los efectos de la población más reducida de pacientes tratados.

Desde la perspectiva del financiador, se podría favorecer un punto de corte alto porque esto restringiría el uso de una nueva terapia en unos pacientes que tendrían un gran beneficio clínico. La mayoría de los marcos regulatorios clasifican el uso de un tratamiento para pacientes que responden por debajo del punto de corte como uso fuera de indicación (*off-label*) y supone el riesgo de no ser reembolsado.

Los tres escenarios de punto de corte muestran enfoques estratégicos diferentes para comercializar un medicamento con un biomarcador. En los tres casos, el fármaco comercializado es idéntico y demuestra la misma eficacia en pacientes que responden, pero se comercializan de manera diferente. Los escenarios anteriores demuestran que los incentivos de las distintas partes para estratificar un producto farmacéutico dependen de múltiples factores que son diferentes de un tratamiento a otro. Cada actor podría preferir un punto de corte diferente. Las reglas generales para un punto de corte alto o bajo no pueden deducirse de las

ilustraciones y comentarios anteriores. Hay que precisar los detalles e hipótesis. Es por ello que en el MIT Center for Biomedical Innovation crearon un modelo que tiene en cuenta estas variables para ilustrar la decisión [35]. Este modelo está disponible en su web [36] y hay ejemplos para los medicamentos Herceptin y Vectibix.

Más allá del punto de corte

Desde un punto de vista estratégico, hay algunas cuestiones adicionales a tener en cuenta más allá del punto de corte. En realidad, podemos encontrarnos ante la posibilidad de que el fabricante del medicamento sea el mismo que el del biomarcador. Ante esta situación de integración vertical nos enfrentamos a un problema de maximización distinto. Incluso en la situación que no haya integración vertical en la propiedad, puede darse el caso que el fabricante del medicamento ofrezca gratis la prueba diagnóstica al médico u hospital. Este hecho ha sucedido en algunos casos y en algunos países como España.

Otra cuestión distinta es cuando se fija un punto de corte alto, pero al final la decisión de prescripción del tratamiento olvida las guías de práctica clínica y se aplica a pacientes que no alcanzan tal punto de corte. Esta estrategia también ha sido aplicada y cabe considerarla ya que acaba siendo exitosa para la velocidad de adopción, aunque en muchos casos se desconocen los efectos adversos.

Y finalmente, puede que ni se prescriba el test y se aplique el tratamiento. En una revisión de la práctica clínica relativa a HER-2 se mostró que el 66% de pacientes que debían tener el test disponible no constaba en los registros, hasta un 20% de pacientes recibiendo trastuzumab no habían recibido la prueba o no estaba documentado que fuera positiva, y 20% de los resultados HER-2 podían ser incorrectos [37].

Resumen y conclusiones

Toda la casuística mostrada anteriormente tiene que ver con las decisiones estratégicas de las compañías, con la regulación y con la práctica clínica. Al final se producen situaciones singulares de acuerdo con la innovación terapéutica del momento y cómo finalmente se implanta. Muchas de las predicciones sobre el impacto de la medicina de precisión realizadas hace una década

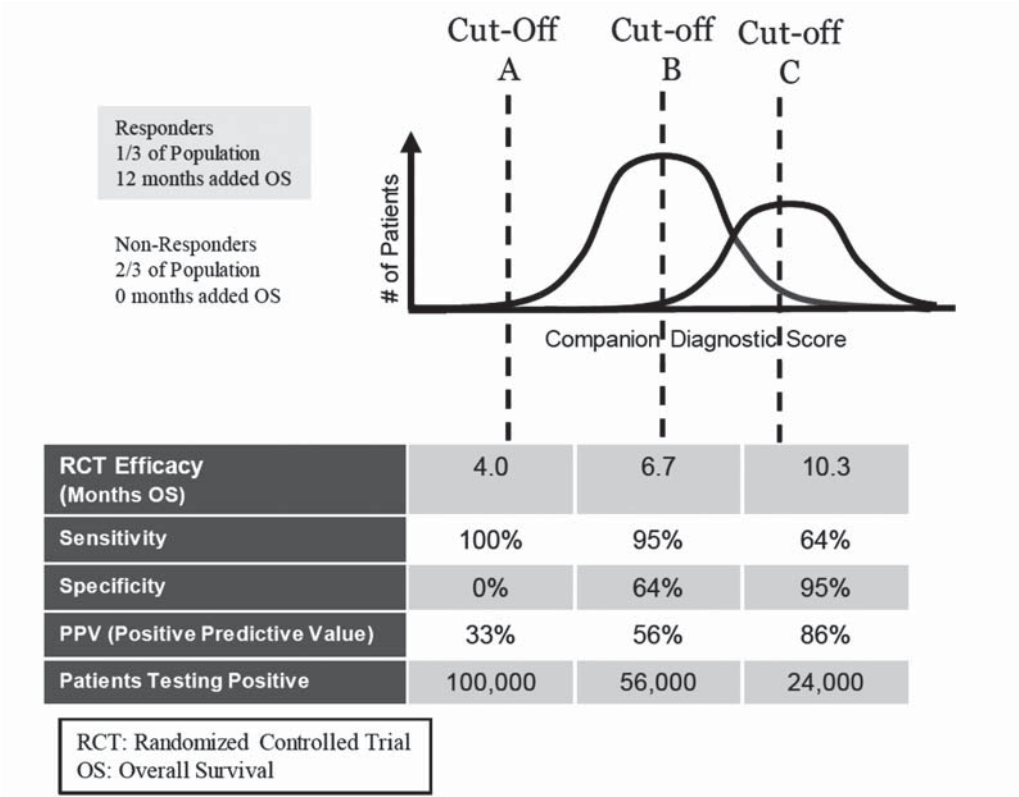
están todavía pendientes de realizarse efectivamente. Las dificultades en la adopción tienen que ver con la capacidad de alinear los distintos actores y sus estrategias [38]. La regulación y el reembolso de las terapias juegan un papel fundamental y la medicina estratificada cambia los esquemas conocidos.

En un capítulo reciente Berndt y Trusheim señalan que el recorrido que ha tenido la medicina estratificada ha sido reducido [39]. La causa cabría buscarla en la mejora en la comprensión de los mecanismos moleculares de la enfermedad y en la reducción de costes debida a la secuenciación de nueva generación. Estas innovaciones han cambiado el panorama. Aún y así, consideran que el resultado final de la medicina estratificada está pendiente de escribirse y todo dependerá de cómo los diferentes actores tomen decisiones en el mercado. Por ahora hay 22 medicamentos aprobados por la FDA con sus correspondientes pruebas diagnósticas [40]. La descripción de cómo se han establecido los puntos de corte es una información pendiente de conocerse.

Sería imprudente hacer predicciones sobre los avances que puedan lograrse con la nueva regulación de los biomarcadores y pruebas diagnósticas. Además de ella, se están produciendo cambios e innovaciones importantes en numerosas áreas, como en investigación molecular, genética, inmunología, biología de sistemas, bioinformática, inteligencia artificial (con capacidad de construir algoritmos con mayor capacidad discriminante que la de los métodos estadísticos convencionales), y un largo etcétera.

El principal reto que afrontan los organismos reguladores hoy es seguir el ritmo de dichos cambios y maximizar el cumplimiento de las nuevas directivas. Ahora no necesitamos más regulación, sino mejor regulación [1].

Figura 1. Los biomarcadores y la eficacia observada del medicamento.



Nota explicativa: En este caso hipotético de una indicación con 100,000 pacientes en total, un biomarcador imperfecto generalmente califica a los que responden más que a los que no responden pero con distribuciones superpuestas. El punto de corte A selecciona (aquellos a la derecha del punto de corte), es decir todos los pacientes. Esto sería equivalente a una población recién llegada sin diagnóstico. El punto de corte B selecciona a casi todos los pacientes que responderán (sensibilidad del 95%) y aumenta la eficacia observada en más del 50% a 6,7 meses de supervivencia al excluir a los que no responden. El punto de corte C excluye a casi todos los que no responden (especificidad del 95%), lo que eleva la eficacia observada a 10,3 meses de supervivencia.

Referencias

- [1] Campillo-Artero C. Regaining HTA from oblivion: Improving and integrating the regulation of drugs, devices, diagnostics and surgical innovations. In: Del Llano-Señarís J, Campillo-Artero C (Dirs). Health technology assessment and health policy today: a multifaceted view of their unstable crossroads. Barcelona: Springer Verlag Health Care; 2014.
- [2] Institute of Medicine. Genome-based diagnostics: Clarifying pathways to clinical use: Workshop Report. Washington, DC: The National Academies Press; 2012.
- [3] Food and Drug Administration. Food and Drug Administration Safety and Innovation Act. Bethesda: FDA; 2012.
- [4] Food and Drug Administration. 23rd Century Cures Act. Bethesda: FDA; 2016.
- [5] European Union. Regulation (EU) 2017/746 of the European Parliament and of the Council of 5 April 2017 on in vitro diagnostic medical devices and repealing Directive 98/79/EC and Commission Decision 2010/227/EU. Brussels; 2017.
- [6] Beckman RA, Clark J, Chen C. Integrating predictive biomarkers and classifiers into oncology clinical development programmes. *Nature Revs Drug Disc.* 2011;10:735-48.
- [7] Lumbreras B, Ibern P. La regulación de los biomarcadores y su papel en la medicina estratificada. *Gest Clín Sanit* 2010;12:122-5.
- [8] Merlo J. Multilevel Analysis of Individual Heterogeneity—A Fundamental Critique of the Current Probabilistic Risk Factor Epidemiology. *Am J Epidemiol.* 2014;180:208-12.
- [9] Pepe MS, Janes H, Longton G, et al. Limitations of the odds ratio in gauging the performance of a diagnostic, prognostic, or screening marker. *Am J Epidemiol.* 2004;159:882–890.
- [10] Merlo J. Multilevel analysis of individual heterogeneity and discriminatory accuracy (MAIHDA) within an intersectional framework. *Soc Sci Med.* 2018;203:74-80.
- [11] Helfand M. Web exclusive White paper series on diagnostic test evaluation. *Med Dec Making.* 2009;29:634-5.

- [12] Lord SJ, Irwig L, Bossuyt PMM. Using the principles of randomized controlled trial design to guide test evaluation. *Med Dec Making*. 2009;29:E1-E12.
- [13] Lijmer JG, Leeflang M, Bossuyt PMM. Proposals for a phased evaluation of medical tests. *Med Dec Making*. 2009;29:E13-E21.
- [14] Annes JP, Giovanni MA, Murray MF. Risks of presymptomatic Direct-to-consumer genetic testing. *N Engl J Med*. 2011;363:1100-1.
- [15] Eichler HG, Bloechl-Daum B, Brasseur D, Breckendridge H, Leufkers H, Raine J, et al. The risks of risk aversion in drug regulation. *Nature Revs Drug Discover*. 2013;12:907-15.
- [16] Bauer P, Köning F. The risks of methodology aversion in drug regulation. *Nature Revs Drug Discover*. 2014;13:317-8.
- [17] Beckman RA, Clark J, Chen C. Integrating predictive biomarkers and classifiers into oncology clinical development programmes. *Nature Revs Drug Disc*. 2011;10:735-48.
- [18] Beastall GH. Adding value to laboratory medicine: a professional responsibility. *Clin Chem Lab Med*. 2013;51:221-7.
- [19] Bossuyt PMM, McCaffery K. Additional patient outcomes and pathways in evaluations of testing. *Med Dec Making*. 2009;29:E30-E38.
- [20] Korf BR, Rehm HL. New approaches to molecular diagnosis. *JAMA*. 2013;309:1511-21.
- [21] Trikalinos TA, Siebert U, Lau J. Decision-analytic modelling to evaluate benefits and harms of medical tests: uses and limitations. *Med Dec Making*. 2009;29:E22-E29.
- [22] Sistare FD, Dieterle F, Troth S, et al. Towards consensus practices to qualify safety biomarkers for use in early drug development. *Nature Biotechnol*. 2010;28:446-54.
- [23] Towse A, Ossa D, Veenstra D, Carlson J, Garrison L. Understanding the economic value of molecular diagnostic tests: Case studies and lessons learned. *J Pers Med*. 2013;3:288-305.
- [24] Towse A, Garrison L. Economic incentives for evidence generation: Promoting an efficient path to personalized medicine. *Value Health*. 2013;16:539-43.

- [25] Garau M, Towse A, Garrison L, Housman L, Ossa D. Can and should value based pricing be applied to molecular diagnostics? London: Office of Health Economics; 2012.
- [26] Fang C, Otero HJ, Greenberg D, Neumann PJ. Cost-utility analyses of diagnostic laboratory tests: A systematic review. *Value Health*. 2011;14:1010-8.
- [27] Plum J, Campbell B, Lyratzopoulos G. How guidance on the use of interventional procedures is produced in different countries: An international survey. *Int J Technol Assess Health Care*. 2009;25:124-33.
- [28] Banta D. Dissemination of health technology Assessment. In: del Llano-Señarís J, Campillo-Artero C, eds (Ortún V, dir). *Health technology assessment and health policy today: a multifaceted view of their unstable crossroads*. Barcelona: Springer Healthcare; 2014.
- [29] Campillo-Artero C, Ibern P. Framing an Integrated and Adaptive Regulatory Overhaul of Medical Technologies: A Regulatory Science and Health Economics Perspective. Barcelona: Center for Research in Health and Economics; 2015. CRES Working Paper #201512-87.
- [30] Fraser AG, Butchart EG, Szymanski P, et al. The need for transparency of clinical evidence for medical devices in Europe. *Lancet* 2018. Doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31270-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31270-4).
- [31] Callejón M, Campillo-Artero C, Ortún V. Deciding on Public Programs: Prioritisation and Governance –An Inseparable Whole. In: del Llano-Señarís J, Peiró S. *Prioritising Health Services or Muddling Through*. Madrid: Springer Healthcare; 2018.
- [32] Trusheim, Mark R, Berndt ER. Economic challenges and possible policy actions to advance stratified medicine. *Personalized Med*. 2012;9:413-27.
- [33] Trusheim, Mark R, Berndt ER. The clinical benefits, ethics, and economics of stratified medicine and companion diagnostics. *Drug Discov Today*. 2015;20:1439-50.
- [34] Rubin, Eric H, et al. Developing precision medicine in a global world. *Clin Can Res*. 2014;20:1419-27.
- [35] Trusheim, Mark R, et al. Quantifying factors for the success of stratified medicine. *Nature Revs Drug*. 2011;10:817.
- [36] http://cbi.mit.edu/research-overview/other-research-programs/strat_med/

[37] Phillips, Kathryn A, et al. Clinical practice patterns and cost effectiveness of human epidermal growth receptor 2 testing strategies in breast cancer patients. *Cancer*. 2009;115:5166-74.

[38] Trusheim, Mark R, Ernst R. Berndt, and Frank L. Douglas. Stratified medicine: strategic and economic implications of combining drugs and clinical biomarkers. *Nature Revs Drug Discov*. 2007;6:287.

[39] Berndt, Ernst R, Trusheim MR. *The Information Pharms Race and Competitive Dynamics of Precision Medicine: Insights from Game Theory. Economic Dimensions of Personalized and Precision Medicine*. Chicago: University of Chicago Press; 2018.

[40] Jørgensen JT, ed. *Companion and Complementary Diagnostics: From Biomarker Discovery to Clinical Implementation*. Cambridge, MA: Academic Press; 2019.

3. Impacto de la medicina de precisión en la gerencia de un hospital universitario

Mónica Almiñana Riqué

MÓNICA ALMIÑANA RIQUE

Mónica Almiñana Riqué es Licenciada en Medicina y Cirugía.(1996) por la Universidad Autónoma de Barcelona. Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria (MIR 1998-2002), Hospital de Sant Pau i la Santa Creu. Postgrado en Bioética, Institut Borja de Bioètica, Universitat Ramon Llull (2001). Máster en Dirección de Instituciones Sanitarias, Universitat Autònoma de Barcelona (2003). Postgrado en Economía de la Salud y del medicamento, Universitat Pompeu Fabra (2004-2005). Postgrado en Dirección de Servicios Integrados de Salud, ESADE(2008-2009). Ha trabajado en gestión sanitaria ejecutiva en distintos niveles asistenciales, el último como Directora Gerente del Hospital Universitari i Politècnic La Fé de Valencia, (2015-2019). Es colaboradora del Blog Avances en Gestión Clínica de Jordi Varela.

Impacto de la medicina de precisión en la gerencia de un hospital universitario

Alicia pregunta al Gato de Cheshire: ¿podrías decirme, por favor, qué camino debo seguir para salir de aquí?

– Esto depende en gran parte del sitio al que quieras llegar – dijo el Gato

Lewis Carroll, Alicia en el País de las Maravillas

La medicina de precisión es un valor en alza, un nuevo concepto, una nueva manera de hacer medicina pero ¿va a cambiar a nuestras organizaciones? La respuesta es fácil. Por supuesto, las cambiará. Lo interesante es ¿cómo? Voy a tratar de explicar o de imaginar cómo será ese cambio.

Hospitales Universitarios ¿Cómo son?

Empecemos por enmarcar cómo funciona, a grandes rasgos, un hospital universitario. En primer lugar, son hospitales punteros en tecnología, tratamientos avanzados en investigación, y por supuesto, docencia. Tienen muy buena valoración entre la ciudadanía, especialmente en lo que atañe a enfermedades graves, tal como señala el Monitor de Reputación Sanitaria cada año [1]. En ellos trabajan un gran número de profesionales, con salarios homologados por normativa y organizados en su mayoría jerárquicamente: los servicios médicos y quirúrgicos, donde la jefatura de servicio organiza a sus profesionales médicos en secciones, adjuntos y residentes. Por otro lado, están los y las profesionales de enfermería, el colectivo más numeroso de los hospitales. También están organizadas jerárquicamente en una estructura piramidal con adjuntías, supervisiones y auxiliares de enfermería o técnicos/as de cuidados auxiliares de enfermería (TCAE) distribuidas por servicios y turnos. Además, hay disciplinas como la Fisioterapia o la Psicología Clínica que dependen funcionalmente de un servicio concreto, cuando en realidad sus funciones abarcan distintas patologías y deberían ser más transversales.

Esta organización establece básicamente dos pirámides que no conjugan en la medicina del siglo XXI [2]. Y aunque “el paciente está en el centro del sistema”, la verdad es que nuestros hospitales giran en torno a los profesionales tal y como se idearon en los años cincuenta y sesenta. Ejemplo de ello son los horarios asistenciales que mantenemos en la actualidad. Sólo entre el 21%-27% del

tiempo que un paciente está ingresado lo atiende su equipo médico, el resto es atendido por médicos de guardia que no conocen al enfermo [2]. Seguramente, su médico/a de planta no va a ser el profesional que le siga al alta en consultas externas. El horario de sesiones no siempre respeta el horario de las consultas. Los profesionales de la medicina se comunican entre ellos por interconsultas y con enfermería por órdenes médicas. Son pocas las sesiones que se realizan conjuntamente desde medicina y enfermería y pocas también las que se pasa visita al enfermo o se comenta la situación del paciente conjuntamente.

Esta organización en la que la jefatura de servicio distribuye las cargas de trabajo y en la que las y los profesionales médicos tienen que repartir su agenda entre diferentes compromisos asistenciales, docentes y de investigación, dificulta el cambio organizativo que nos van pidiendo las nuevas realidades.

Hasta ahora cada servicio actuaba como un silo, organizado en órganos o sistemas (digestivo, respiratorio, cardiología... etc.) pero en la actualidad muy pocas enfermedades pueden gestionarse con un solo tipo de profesionales. Básicamente, por dos motivos, el primero las enfermedades complejas requieren de equipos multidisciplinares para su tratamiento y el segundo, el envejecimiento de la población necesita de un abordaje en equipo, con nuevos protagonistas, como el trabajo social o la enfermería de enlace, la atención domiciliaria, etc.

Los hospitales universitarios tienen un modelo pensado para la patología aguda compleja. Y en el caso de personas jóvenes, un modelo pensado para preservar la excelencia, pero no se están adaptando bien al envejecimiento de la población y a las nuevas exigencias de la ciudadanía. Para ello, es necesario organizar la transversalidad, cada vez más imperante y el trabajo en equipo, ya imprescindible en nuestro día a día.

Y llegó la Medicina de Precisión

En la actualidad existen varias definiciones y es necesario concienciar de las diferencias entre varios términos similares. Basándonos en la definición del National Research Council de EEUU, el término medicina de precisión estaría enfocado a aplicar estrategias de diagnóstico, prevención y tratamiento más eficientes y seguras de las enfermedades teniendo en cuenta la variabilidad individual de factores genéticos [3].

La medicina personalizada trata de incorporar la posición de los pacientes no meramente como sujetos pasivos sino como participantes activos en la toma de decisiones. Existe un debate sobre cuál es el término más apropiado. Según las y los profesionales de Oncología, el término medicina personalizada produce confusión porque da a entender que sería un tratamiento para cada paciente, cuando realmente a lo que nos lleva el avance en técnicas “ómicas” es a tratamientos más precisos para subpoblaciones de pacientes.

En 2015 la administración Obama puso en marcha un gran proyecto para avanzar en la medicina de precisión, y anunció una inversión de 250 millones de dólares para ello. Una estrategia a largo plazo para investigar en salud que implicó a los Institutos Nacionales de Salud de EE.UU., entre otros centros de investigación, con el objetivo de comprender cómo la genética, el entorno y el estilo de vida de una persona pueden ayudar a determinar el mejor abordaje para prevenir o tratar una enfermedad [4].

También los ingleses iniciaron programas de medicina personalizada, con un ambicioso proyecto en el National Health Service. El documento “Improving Outcomes Personalized Medicine” recoge un extenso programa que se centra en la secuenciación de todo el genoma de familias con enfermedades raras y pacientes con cánceres comunes, junto con datos clínicos y diagnósticos, que permiten evaluar la importancia clínica de la variación en el genoma en la medicina personalizada. El Proyecto 100.000 Genomas es tanto un proyecto de atención clínica diseñado para transformar la práctica del NHS como un proyecto de investigación que crea repositorios anónimos de muestras y datos relacionados con fines de investigación [5].

Medicina Precisión en onco-hematología en los hospitales terciarios

Actualmente estamos presenciando un momento crucial de cambio de paradigma en el diagnóstico onco-hematológico, pasando de la evaluación morfológica como único criterio, a la integración de los hallazgos moleculares obtenidos mediante las técnicas de secuenciación masiva de nueva generación. Esto implica que una nueva técnica de laboratorio cambia todo el tratamiento de una enfermedad. Existen varios ejemplos en marcha en relación con este proyecto.

La adaptación de un tratamiento médico a las características individuales basadas principalmente en el genoma permite clasificar a los pacientes en sub-

poblaciones sensibles a un mismo y específico tratamiento. Un buen ejemplo de ello es el caso de la leucemia mieloblástica aguda (LMA) es: una enfermedad resultante de la transformación maligna de células hematopoyéticas. Es el sub-tipo de leucemia aguda más común en pacientes adultos, con una incidencia de 3 a 4 casos nuevos/año por cada 100.000 habitantes. Pese a décadas de investigación clínica y biológica, la LMA sigue siendo una de las enfermedades malignas más graves: aunque un 60-80% de pacientes alcanza remisión completa tras tratamiento, más de la mitad de ellos termina recayendo, y las tasas de supervivencia global no superan el 40-50% a los 5 años en pacientes jóvenes, estando por debajo del 15% en pacientes mayores de 65 años [5]. Además, el tratamiento de la LMA no ha variado sustancialmente durante décadas, y sigue basándose en la combinación de antraciclina y citarabina seguidos de intensificación con trasplante.

Las nuevas técnicas de secuenciación masiva nos han llevado a un explosivo incremento en el número de genes identificados que se encuentran recurrentemente mutados en LMA. También nos ha permitido conocer que existen unas mutaciones que son relevantes pronóstica y biológicamente y otras definidas como mutaciones pasajeras, que actúan como cooperantes. Esta exhaustiva caracterización molecular mediante técnicas de secuenciación masiva ha permitido profundizar en el conocimiento de los mecanismos implicados en la fisiopatología de la LMA y ha proporcionado una nueva herramienta para establecer biomarcadores que actualmente ayudan en el diagnóstico, la estratificación de los pacientes según su riesgo, predicción de respuesta a fármacos y, más recientemente en el tratamiento con terapias dirigidas.

Es por tanto el momento de abandonar el modelo único de tratamiento en la LMA e integrar los datos genómicos para adoptar el modelo de medicina personalizada que requiere esta enfermedad.

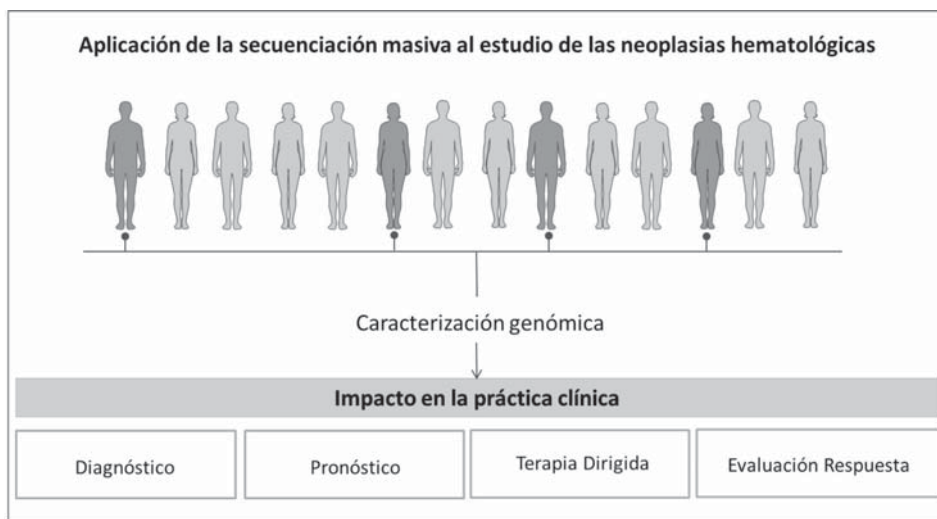


Figura 1. Impacto en la práctica clínica de la secuenciación masiva en neoplasias hematológicas. Fuente: Modificado de Morash Met al. [6]

Consideraciones tecnológicas de la medicina personalizada

La medicina personalizada es ya una realidad gracias a dos importantes avances tecnológicos: el primero, el desarrollo de nuevas técnicas genómicas de alto rendimiento como la secuenciación masiva (NGS). El segundo, la revolución digital en el análisis de los datos, su manejo y su interpretación, es decir, la consolidación del Big Data en biomedicina.

La secuenciación masiva es una técnica de nueva generación que permite secuenciar de forma eficiente el genoma completo de un individuo. Esta técnica ha transformado la forma de estudiar las alteraciones moleculares subyacentes de las enfermedades, pasando de un estudio individualizado de un gen o un grupo de genes a un estudio global que permite realizar una exhaustiva caracterización molecular de la enfermedad. Como consecuencia, muchos son los trabajos publicados en los últimos 10 años en los que se está empleando la tecnología NGS para tratar de conocer las alteraciones genéticas especialmente en el campo de la oncología [6].

La aplicación de estas técnicas de secuenciación masiva genómica ha revolucionado la oncología, porque ha permitido comprender que no sólo los tumores

difieren dentro de una muestra (heterogeneidad del tumor), sino que el tumor de cada paciente es un conjunto de irregularidades moleculares inimitables que requerirá de un régimen terapéutico personalizado. Por lo que se espera que en los próximos años el número de aplicaciones de la NGS sea creciente y el papel de estas técnicas sea aún más relevante en la medicina personalizada (Figura 2).

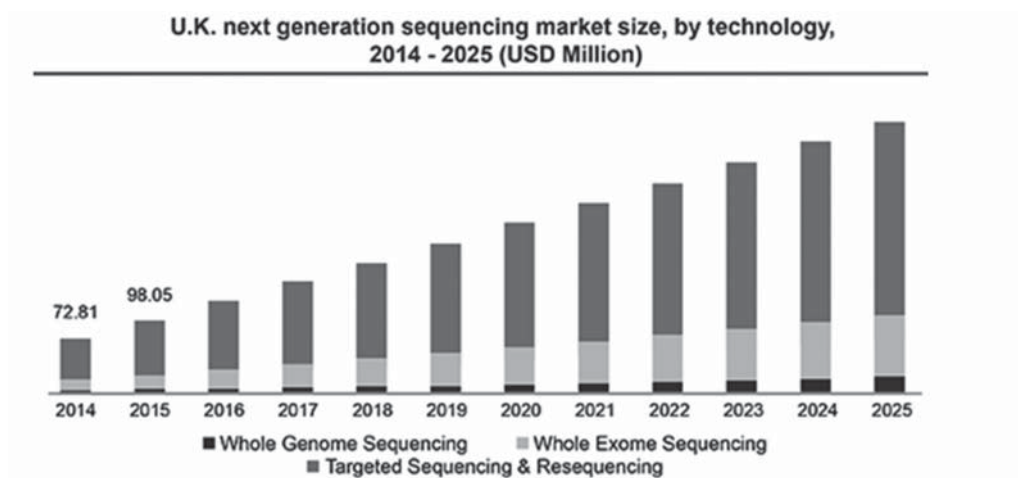


Fig. 2. Mercado de NGS según tecnología. Fuente [7]

Sin embargo, hay algunos problemas que plantea la incorporación de la secuenciación masiva al ámbito clínico. Son tecnologías caras que requieren personal altamente cualificado en biología y bioinformática, por lo que actualmente sólo están disponibles en centros académicos que tengan un fuerte compromiso con la investigación. Este es un reto organizacional importante, que no depende únicamente de los hospitales, sino también de las autoridades sanitarias del país.

Como podemos comprobar en la gráfica (Figura 3) desde el año 2008 en el que se introduce la técnica de NGS los costes de la secuenciación disminuyen drásticamente. Aunque actualmente hay muy poca información disponible sobre la rentabilidad de la tecnología NGS, a medida que la tecnología sigue avanzando y los costes disminuyen, parece inevitable que se convierta en rutina en el entorno de diagnóstico.

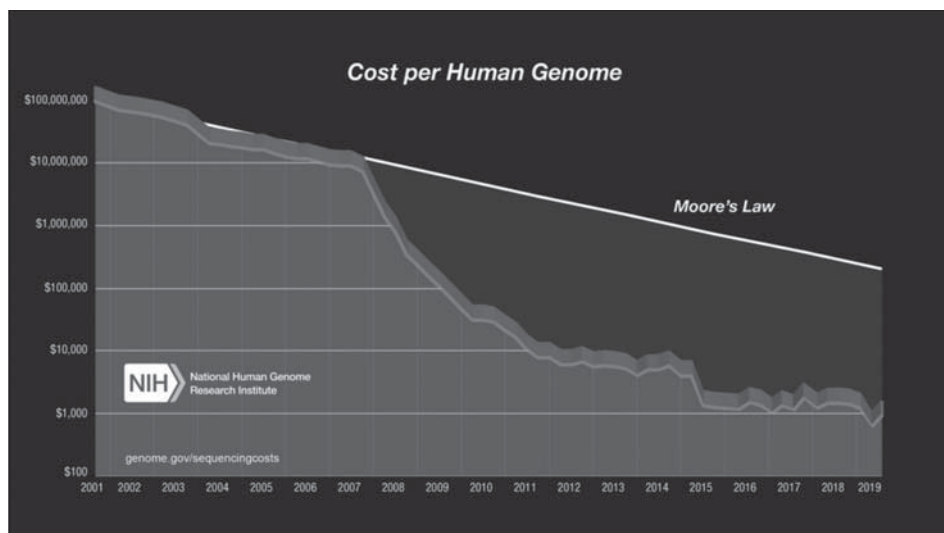


Fig. 3 Coste por genoma. Los datos de 2001 a octubre de 2007 representan los costes de la secuenciación Sanger (plataformas de primera generación). A partir de enero de 2008, los datos representan los costes de la secuenciación NGS (plataformas de segunda generación). Fuente: [8]

Para poder afrontar este cambio en los diagnósticos serían necesarias algunas actuaciones para garantizar el avance de la medicina de precisión en los hospitales universitarios:

1. Creación de redes de centros de genómica en todo el territorio nacional de carácter multidisciplinar. En ese sentido el NHS ha establecido una red nacional con 13 Genomic Medicine Center que trabajan con los proveedores locales con una población de 3 a 5 millones de personas enfocadas a la medicina de precisión [5]. Ese podría ser un modelo a seguir. Actualmente el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales y Consumo ha establecido algunos nodos de medicina de precisión para algunas enfermedades, pero queda mucho por andar.
2. Contratación de personal facultativo y biólogos con perfiles especializados en las nuevas técnicas de medicina de precisión. En la actualidad, en la mayoría de las autonomías, la contratación de algunos perfiles resulta muy complicada, debido a la no adecuación de la norma con las nuevas realidades científicas y organizativas de los hospitales terciarios.

3. Hay que garantizar que el conocimiento dentro de la institución no quede en manos de unos pocos profesionales. Este es uno de los problemas que se ha producido debido a no haber planificado desde las gerencias la introducción de las nuevas técnicas. Normalmente estas técnicas entran directamente como mejora para el paciente desde el laboratorio y eso no ha permitido hacer una planificación del gran boom de las ómicas dentro de los hospitales.

Planificación de las ómicas y el protagonismo del Big Data

Como ya me he referido la “no planificación de las ómicas” por parte de los hospitales terciarios, ha llevado a distintos modelos en el abordaje de la genética, la biología molecular, y todas aquellas técnicas que tengan que ver con la medicina de precisión.

Eso ha hecho que no haya un modelo único de profesionales que se dedican a estas técnicas, sino un conjunto de facultativos de distintas especialidades Biología, Análisis Clínicos, Anatomopatólogos Bioquímica, Hematología...etc. Y según la historia de cada hospital las técnicas se hacen por unas disciplinas u otras. También el hecho de que fuera una técnica poco usada hace unos años como se ve en el Figura 3 pero que ha crecido exponencialmente al tiempo que bajaba su coste, hizo que muchas de ellas fueran externalizadas, siendo ahora el coste muy elevado y requiriendo nuevos planteamientos

Empezando por los perfiles que se necesitan para llevar a cabo estas técnicas, está claro que necesitamos transformar nuestras plantillas con más biólogos/as, y analistas clínicos/as que algunas otras especialidades. En las grandes organizaciones para poder transformar es necesario hacer visible lo que es importante, de la misma forma que nacieron los comités de tumores para poder evaluar y mejorar el tratamiento de los pacientes con cáncer. La creación un Comité de “ómicas” en los hospitales universitarios en el que participen desde especialistas de Genética , Biología , Análisis Clínicos, Oncología, Hematología, Pediatría, Enfermería especializada y la dirección del centro con un/a responsable de la parte económica y presidida por la dirección asistencial, donde se puedan tratar los temas de las nueva técnicas y cómo introducirlas en la práctica de la clínica diaria para poder prevenir y organizar las nueva necesidades que irán surgiendo los próximos años, es ya una obligación.

No es posible continuar avanzando introduciendo grandes cambios en los diagnósticos de las enfermedades sin la planificación clínica y económica necesaria para poder asumir la medicina de precisión en nuestro ámbito asistencial. Y aquí es donde entra el *Big Data*, que es el análisis masivo de datos clínicos, genéticos, estilos de vida, farmacológicos etc. ... y que nos permitirá analizar y conocer, el comportamiento de las enfermedades y de la población para un mejor tratamiento y con otro objetivo, el de obtener una mejor predicción.

Surge así el concepto de medicina 5P: personalizada, predictiva, preventiva, participativa y poblacional:

- Personalizada: Poder dar un tratamiento adaptado a las singularidades concretas de cada uno de los pacientes.
- Predictiva: Pasar de un modelo reactivo de sanidad a otro modelo activo y predictivo en el que el sistema sanitario advierte al paciente de los riesgos relacionados con su enfermedad.
- Preventiva: Actuar para prevenir la aparición de enfermedades.
- Participativa: Participación del paciente junto a los profesionales sanitarios en la toma de decisiones relativas a su enfermedad.
- Poblacional: Para toda la población.

Limitaciones de la medicina de precisión y el Big Data

Por un lado, la descripción del genoma no ha dado todas las respuestas que teníamos puestas en él, ya que las variantes genéticas conocidas hasta el momento no han tenido el todo el impacto en el valor predictivo que esperábamos.

La farmacogenómica no siempre funciona, he comentado un caso de éxito como la LMA anteriormente, pero Jordi Varela en su último libro "5x1 5intensidades de provisión para una sanidad más valiosa" pone como ejemplo algún caso de éxito dudoso como fue descubrimiento de una mutación en un gen regulador transmembrana en algunos pacientes con fibrosis quística en los años 80. Y desde entonces sólo se han desarrollado dos fármacos dirigidos a paliar esta mutación con escasos resultados clínicos. Por el contrario, el tratamiento de la fibrosis quística ha mejorado desde entonces, gracias a la mejora en las pautas clínicas.

Por otro lado, el *Big Data* que en muchos otros campos avanza a una velocidad vertiginosa, en el campo de la sanidad no acaba de arrancar. Hay varios motivos para ello. Para empezar, nuestras bases de datos, las historias clínicas digitales tienen algunas barreras importantes, la interoperabilidad entre sistemas informáticos distintos, sin ir más lejos, pero también la calidad de los datos que recogemos.

En el Departamento Salud Valencia La Fe estamos participando con una gran cooperativa de supermercados valencianos en un proyecto para medir la obesidad en la localidad valenciana de Alcàsser. Al empezar el estudio vimos que una de las primeras limitaciones era que no teníamos ni el peso ni la talla recogidos en la historia clínica de Atención Primaria de nuestros pacientes. Para ello empezamos una campaña para pesar y medir a toda la población, en la que las farmacias del municipio tuvieron un papel muy activo. La medicina de precisión incluye medir los estilos de vida porque son determinantes para nuestra salud.

Tampoco hay por parte de las administraciones públicas una gran inversión en sistemas de información. No se considera prioritario gastar grandes sumas de dinero en almacenar datos, en tener velocidad en las conexiones o en tener nuevos ordenadores. Todos y cada uno de los secuenciadores generan gran cantidad de información que debe ser almacenada. Todas nuestras historias clínicas se complementan con pruebas diagnósticas que necesitan mucho almacenamiento (radiológicas, de laboratorio, genéticas de anatomía patológica, etc.) y debemos garantizar su mantenimiento a lo largo del tiempo. Hay que mantener las licencias necesarias para los programas informáticos de la explotación de datos... En resumen, necesitamos invertir y mantener en sistemas de información de forma constante si queremos avanzar hacia la medicina de precisión.

Otro problema son también los perfiles profesionales que trabajan en sistemas de información. Necesitamos especialistas en Ingeniería de datos y de organizaciones, necesitamos fidelizar el conocimiento técnico necesario para mantener estos nuevos sistemas de información y poder adaptarnos a la nueva medicina.

El *Big Data* no está avanzando a la velocidad que nos gustaría y seguramente estamos perdiendo un tiempo precioso, o quizás nos hemos lanzado demasiado pronto a una aventura para la que no estábamos tan preparados como pensábamos.

¿Aporta valor la medicina de precisión a los pacientes?

Otra pregunta que nos deberíamos hacer es si la medicina de precisión aporta o aportará valor a nuestros pacientes. Parece estar fuera de toda duda, que una medicina “hecha a medida” va a ser mejor para los pacientes. Pero ¿a qué nos referimos exactamente cuando decimos “hecho a medida”? ¿Queremos decir basada en nuestro genoma, o incluye también nuestro parecer, nuestras creencias y valores como pacientes?

Este concepto es el que quiere recoger la medicina de las 5P, cuando habla de participativa. Vamos por partes, una medicina de precisión que “incorpora la variabilidad individual que proviene de los genes, el ambiente y los estilos de vida” [4]. Pero las personas no solo se distinguen por su variabilidad biológica sino también por sus valores, sus características sociales, culturales y psicológicas.

Todo ello debe ser considerado cuando un individuo se enfrenta a una enfermedad, porque por esas características y valores tendrá una actitud distinta ante su patología. De ahí nace otro concepto Medicina Centrada en el Paciente, que asume que el paciente es todo: su genoma, sus determinantes biológicos, pero también sus valores y sus determinantes sociales.

Este término se acuñó hace más de veinte años [9] y se define como “mejorar los resultados sanitarios de los pacientes teniendo en cuenta sus preferencias, objetivos, y valores, así como los recursos económicos disponibles [10]. El enfoque en el paciente nos obliga a organizar nuestros hospitales de forma distinta y este cambio afecta a la macro, a la meso y a la micro gestión. Uno de los objetivos de la medicina personalizada es mejorar individualmente. Así, los resultados deberemos medirlos sistemáticamente y esto nos obliga a mejorar nuestros registros electrónicos, y nuestras bases de datos, (incluyendo el estilo de vida).

Deberemos avanzar en un modelo donde la organización asistencial se verá obligada a transformarse en una organización más transversal. Esto significa un cambio cultural muy importante en los profesionales. También el paciente está cambiando y cambiará, por ello ya no podemos tomar decisiones sin su participación. El paciente ha pasado a ser un sujeto activo y decisivo en sus enfermedades.

El cambio de paradigma será difícil y habrá muchas resistencias, pero realmente los y las profesionales deberán asumir que sus preferencias y las de los pacientes son distintas y las que premian son las del paciente.

Conclusión

La medicina de precisión o personalizada ha venido para quedarse. Seguramente no será la solución “mágica” a todas las patologías. Será una solución para algunas enfermedades vinculadas al genoma, como lo ha sido para la Leucemia Mieloblastica Aguda. Pero aún nos queda un largo camino que recorrer para que se cumpla la medicina de las 5P, y para ello los profesionales de la gestión, los sanitarios y los pacientes (ciudadanos) debemos afrontar que estamos ante un cambio de paradigma que nos obliga a preguntarnos y a decidir hacia dónde queremos ir. Y sabemos que la respuesta, al igual que el gato de *Cheshire de Alicia en el País de las Maravillas* es que “depende dónde queramos llegar”.

Referencias

- [1] Monitor de Reputación sanitaria <http://www.mercoinfo.es.edicion> 2019
- [2] Jordi Varela, Antonio Zapatero. Por una Medicina Interna de Alto Valor pág. 139-140
- [3] National Reserch Council. Towardprecisionmedicine buldinga knowlege network for biomedicalresearchand a new taxonomy of diseases. Washintong, DC. National Academy Press2011(<http://www.nap.edu>)
- [4] Collins FS, Varmus H. A new initiative on precisión medicine. N eng J Med 2015;372:793-5
- [5] NHS. Doc Improving outcomes through personalized medicine
- [6] Morash M, Mitchell H, Beltran H Elemento O, Pathak J. The Role of Next-Generation Sequencing in Precision Medicine: A Review of Outcomes in Oncology. J.Pers. Med. 2018,8,30;DOI:10.3390
- [7] Next Generation Sequencing (NGS) Market Size, Share & Trends Analysis Report By End Use, By Technology, By Products & Services, By Application, By Workflow, By Region, And Segment Forecasts, 2019 – 2025. Report ID:978-1-68038-428-4
- [8] Wetterstrand KA. DNA Sequencing Costs: Data from the NHGRI Genome
- [9] Joyner MJ, Penth N, Seven questions for personalized medicien JAMA 2015 ;314(10)999-1000
- [10] Laine c, Davidoff F. Pacient centered medicine. A profesional evolution. JAMA 1996;275:152-6

4. El Laboratorio que precisa la medicina de precisión

Emilio José Laserna Mendieta

Maria Orera Clemente

Concepción Alonso Cerezo

Santiago Prieto Menchero

EMILIO JOSÉ LASERNA MENDIETA

Emilio José Laserna Mendieta es Licenciado en Bioquímica (2004) por la Universidad de Valencia, en la que obtuvo el premio extraordinario fin de carrera. Posteriormente obtuvo el Doctorado en Bioquímica y Biología Molecular (2009), tras realizar la tesis doctoral en el Instituto de Biomedicina de Valencia (CSIC) y completando una estancia pre-doctoral en Reino Unido (2008). Especialista en Análisis Clínicos (2009-13, Complejo Hospitalario de Toledo), ha completado su formación académica con un título de Experto Universitario en estadística aplicada a las ciencias de la salud (UNED, 2014) y de Máster en técnicas analíticas del laboratorio clínico (Universidad Jaime I de Castellón, 2017). Realizó una estancia investigadora post-doctoral en Irlanda (2014-18), tras la que volvió a España con un contrato Río Hortega (ISCIII) en el Hospital General de Tomelloso (2018-20). En la actualidad, es facultativo de Análisis Clínicos con un contrato Juan Rodés (ISCIII) en el Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Universitario de La Princesa (Madrid).

MARIA ORERA CLEMENTE

María Orera Clemente es Licenciada en Medicina (Zaragoza 1980) y Dra. en Medicina (Zaragoza 2006). Es Experto Universitario en Gestión de Unidades Clínicas (UNED 2001), Especialista en Bioquímica Clínica (1987) y está acreditada por la Asociación Española de Genética Humana (2011). Ha realizado el Fellowship de Cancer Prevention y el Molecular prevention Course del National Cancer Institute de los National Institutes for Health (2005). Realizó su formación especializada en el Department of Biochemistry de la University of Tennessee at Knoxville (1981-1984) y el Human Development Center del University Hospital en Knoxville Tennessee (1984-1986), después de recibir una beca Fullbright de formación postgraduada (1982-1984). Realizó su formación postdoctoral en el Centro de Enfermedades Moleculares de la Universidad Autónoma de Madrid (1987-1989). Desde 1989 es responsable de la Unidad de Genética del Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid. Desde 2006 a 2015, fue Director Médico del laboratorio CGC Genetics en Madrid. Desde 2016 es Genetista Clínico del grupo Quirón. Profesor Honorífico del Departamento de Biología Celular de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid (2010-2016) y Profesor Asociado asociado del mismo Departamento (2016-hasta la fecha). Desde 2017 es Presidenta del Comité de Medicina Personalizada de la Asociación Española de Biopatología Médica-Medicina de Laboratorio (AEBM-ML).

CONCEPCIÓN ALONSO CEREZO

María Concepción Alonso Cerezo es licenciada en Medicina y Cirugía por la Universidad de Valladolid (1981). Es especialista en Análisis Clínicos vía MIR realizada en Hospital Universitario Gregorio Marañón (1985) y en Bioquímica Clínica (RD 1497/99), Ministerio de Educación y Ciencia 2010. Realizó un Máster en Administración y Dirección de Empresas en ICADE, Universidad Pontificia de Comillas (1990-1992) y Máster en Administración Sanitaria y Especialización Desarrollo Directivo y Empresa Sanitaria por la Escuela Nacional de Sanidad (1996-1998). Obtuvo el Título Propio de Primer Grado de Especialización de Genética Clínica, por la Universidad de Alcalá (2002). Es Doctora en Medicina, en el programa Bioquímica y Biología Molecular III por Universidad Complutense de Madrid (2005). Ejerció de Facultativo Especialista de Área en el Laboratorio del Centro de Salud Dr. Jaime Vera (1986-1993) y en el Hospital Universitario de la Princesa. Madrid (1994-2020). Desde el 2005 es coordinadora del programa de cáncer familiar y atiende una consulta de Genética Clínica. Fue colaboradora docente en Estudios de Grado de Medicina en la Universidad Complutense de Madrid (2013-2018). En la actualidad es Vicepresidenta de la Comisión Nacional de la Especialidad de Análisis Clínicos desde 2017. Ha participado en diversos grupos de trabajo de Sociedades Científicas (AEBM-ML, SEQC y AEGH) y en varios proyectos de investigación sobre epilepsia farmacoresistentes, hipercolesterolemia familiar y cáncer hereditario.

SANTIAGO PRIETO MENCHERO

Santiago Prieto Menchero es Licenciado en Medicina por la Universidad Complutense de Madrid (1981), especialista en Análisis Clínicos por la Fundación Jiménez Díaz (1983-1985) y especialista en Bioquímica Clínica (2002) (RD 1497/99). Facultativo Especialista Área en el Hospital Virgen de la Luz (Cuenca): 1987/2003. Durante 1989-94 Subdirector Médico del Hospital. Actualmente es Jefe de Servicio Hospital Universitario de Fuenlabrada (desde Agosto 2003). Es Presidente de la AEBM –ML (Asociación Española de Biopatología Médica-Medicina de Laboratorio desde Octubre 2012). Ha participado como coordinador de Proyectos multicéntricos de estudios de costes y en el Programa de KPI y Benchmarking de Laboratorio (actualmente programa PEAD-ML que agrupa a casi 100 laboratorios en proyecto de adecuación de la demanda siguiendo la recomendaciones de No Hacer del Ministerio de Sanidad). Ha participado en el proyecto SIGNO y es representante de la OMC en la UEMS en el área de Biopatología y Medicina de Laboratorio. Ha sido Miembro de la Comisión Nacional de la Especialidad de Análisis Clínicos y Bioquímica Clínica (2014-2016). Evaluador ANEP (AGENCIA NACIONAL DE EVALUACIÓN Y PROSPECTIVA 2009-2010) y Responsable del Plan Estratégico de Laboratorio Clínico Comunidad de Madrid 2012. El hospital de Fuenlabrada fue en 2017 el primer servicio de Laboratorio en recibir la doble acreditación ISO 15189/22870 (POCT).

Resumen Puntos Clave

- La medicina de laboratorio está llamada una vez más a constituir el elemento integrador de los sistemas sanitarios en el proceso de colaboración interdepartamental requerido para la implementación de la medicina de precisión.
- Se está realizando un ingente esfuerzo investigador encaminado a la identificación de biomarcadores más específicos dentro de cada patología.
- Las aproximaciones “ómicas” más habitualmente empleadas en investigación en la medicina personalizada son: genómica, transcriptómica, proteómica, metabolómica, epigenómica, microARNs y metagenómica.
- Antes de la aplicación de un biomarcador a nivel asistencial, la medicina del laboratorio debe ser un agente clave para conocer la validez analítica, la validez clínica, la utilidad clínica y cualquier implicación ética, social y legal.
- Desde los laboratorios clínicos, se emitirán informes clínicos integrados e interoperables en la historia clínica electrónica que incluyan al menos el dato analítico, el método empleado y su interpretación “personalizada” para cada paciente.
- El desarrollo del conocimiento sobre medicina personalizada para profesionales del laboratorio clínico, médicos clínicos y ciudadanos es un área incipiente que requerirá importantes refuerzos en el ámbito académico y sanitario en los próximos años.

Introducción

Globalmente, los sistemas sanitarios se enfrentan a graves problemas comunes, entre otros, el avance de las patologías crónicas, el retraso inherente del modelo reactivo de la medicina tradicional, la exigua economía de los sistemas sanitarios y la ausencia de programas formativos especializados [1]. A esta situación hay que añadir la falta de comunicación entre los profesionales implicados, entre sí y con los responsables de las políticas sanitarias y los dilemas éticos planteados por los costes y disponibilidad de los tratamientos de última generación. Estos problemas han generado importantes retos que afectan a la calidad y gestión de los servicios médicos. La implementación de los avances tecnológicos en el cuidado de la salud, requiere el desarrollo de

estrategias que impliquen expertos de diversas áreas y favorezca la integración del conocimiento.

La medicina de precisión, basada en la identificación de marcadores específicos está contribuyendo a facilitar la resolución de algunos de estos problemas. Por ejemplo, las patologías crónicas muy frecuentemente tienen su origen en alteraciones moleculares, por lo que la detección de patrones moleculares específicos permite la predicción de la enfermedad, el diseño de estrategias preventivas, la planificación de tratamientos individualizados y la posibilidad de optimización de los recursos sanitarios [2].

Los laboratorios clínicos han realizado profundas transformaciones en las últimas décadas, siendo pioneros dentro de los hospitales en la automatización primero y robotización después, propiciando un crecimiento exponencial en su eficiencia y productividad, dando respuesta a las necesidades generadas por la complejidad creciente de las terapias más avanzadas y las demandas de la sociedad que solicita una pronta resolución de sus problemas.

La medicina de laboratorio está llamada una vez más a constituir el elemento integrador de los sistemas sanitarios dando paso a un modelo de diagnóstico multimodal integrando el diagnóstico de laboratorio con el resto de datos clínicos. Para ello se requiere que la función de los profesionales de laboratorio evolucione desde el rol habitual de “ejecutores pasivos” a “asesores activos”, promoviendo y participando en proyectos de investigación, desarrollando colaboraciones con el resto de los departamentos clínicos, elaborando documentos de consenso y guías de práctica clínica y emitiendo informes de alta utilidad clínica. Esta transformación de la relación entre el laboratorio y la clínica constituye un cambio paradigmático que contribuirá significativamente a la mejora de la calidad de la asistencia sanitaria [3].

Investigación

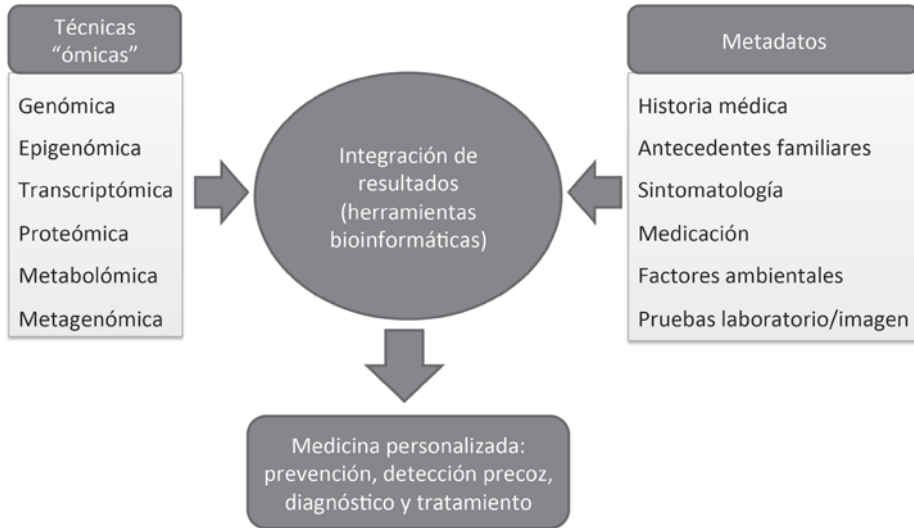
La investigación de nuevos biomarcadores constituye el pilar fundamental sobre el que se viene construyendo la medicina de precisión o personalizada. El desarrollo de una medicina enfocada a la prevención, detección precoz, diagnóstico y tratamiento según las peculiaridades particulares de cada individuo, no hubiera sido posible sin el ingente esfuerzo investigador encaminado a la identificación de biomarcadores más específicos dentro de

cada patología. Estos proyectos de investigación son realizados en el ámbito universitario, centros de investigación especializados e institutos de investigación sanitaria, quedando la mayoría de las veces el laboratorio clínico fuera de este contexto.

La investigación y el descubrimiento de biomarcadores para medicina personalizada han sido posibles en gran medida gracias a las conocidas como tecnologías “ómicas” [4]. Dichos métodos agrupan a una serie de procedimientos de alto rendimiento, donde se puede analizar una gran cantidad de información procedente de muestras biológicas de pacientes enfermos y compararla con las de pacientes sanos. Así, en lugar de analizar uno o unos pocos genes, proteínas o metabolitos que pudieran ser de interés en base a estudios previos, las técnicas “ómicas” permiten comparar todos los genes, proteínas o metabolitos e identificar así marcadores novedosos no evaluados en ningún estudio anterior, es decir, realizando estudios no dirigido por hipótesis previas.

El abaratamiento de este tipo de técnicas y de sus correspondientes equipos en los últimos años ha hecho más accesible la investigación que emplea técnicas “ómicas”. De este modo, se pasó de estudios centrados en un solo tipo de aproximación “ómica” a principios del presente siglo a trabajos en los que es común emplear varios tipos diferentes de técnicas “ómicas” y su integración con un conjunto de metadatos (demográficos, clínicos, ambientales, etc.). Este tipo de enfoques son mucho más cercanos al funcionamiento real del ser humano, donde existe una interacción entre todos los componentes implicados en la regulación génica y la expresión proteica, a lo que hay que sumar la influencia de factores externos. Por tanto, el objetivo final es que las estrategias en medicina personalizada resulten de la combinación de los datos obtenidos con diversas técnicas “ómicas” y de los datos “clásicos” usados habitualmente en la clínica para cada paciente individual [5] (Figura 1).

Figura 1. La medicina personalizada debe basarse en la integración de gran cantidad de datos de muy diversa naturaleza mediante el empleo de herramientas bioinformáticas adecuadas.



A continuación, se describirán algunos aspectos básicos de las aproximaciones "ómicas" más habitualmente empleadas en investigación:

- a. Genómica. Consiste en el estudio del conjunto de genes de un organismo. En la práctica, se aplica a la secuenciación simultánea de un grupo amplio de genes (paneles específicos), exomas (regiones codificantes) y solo en muy pocos casos a genomas completos. Aunque las pruebas genéticas se han usado durante mucho tiempo en medicina gracias a las técnicas de secuenciación del ADN clásicas (cómo el método Sanger, todavía considerada como técnica de referencia), la extensión en el empleo de la secuenciación masiva (NGS, siglas en inglés de *next generation sequencing*) permite un nuevo enfoque en los estudios genómicos⁶. La secuenciación de forma relativamente económica de grupos amplios de genes asociados a ciertas patologías aumenta la capacidad para identificar variantes causantes de la enfermedad, especialmente en aquellas con un componente genético heterogéneo y complejo [7]. Otra de las áreas más importantes dentro de la genómica es la farmacogenómica, encargada del estudio de los cambios genéticos que afectan a la respuesta a ciertos fármacos, permitiendo seleccionar aquellos pacientes que responderán de forma efectiva a los mismos.

- b. Transcriptómica. Consiste en el análisis del conjunto de transcritos génicos (es decir, de ARN mensajero) y es de utilidad en aquellas patologías no causadas por mutaciones en el ADN, sino debidas a un diferente grado de expresión (sobre- o infra-expresión) de ciertos genes. A diferencia de la genómica, el material de partida es el ARN mensajero en lugar del ADN. Los métodos clásicos basados en la PCR (reacción en cadena de la polimerasa) cuantitativa y los paneles de ARN mensajeros en chip van siendo reemplazados por la secuenciación masiva para ARN (conocida como RNA-Seq) [8].
- c. Proteómica. Consiste en la determinación del conjunto de proteínas, y en determinados casos, de las modificaciones post-traduccionales que afectan a la actividad de las mismas. Respecto a la genómica y la transcriptómica, donde se estudian los ácidos nucleicos portadores de información, el análisis de las proteínas que son las moléculas funcionales podría ser de mayor utilidad en la búsqueda de dianas para tratamientos terapéuticos. La proteómica se basa en métodos de espectrometría de masas de alto rendimiento, muchas veces precedidos de una separación cromatográfica, frente a los estudios de proteínas individuales mediante anticuerpos específicos y técnicas de inmunoblot e inmunoensayo [9].
- d. Metabolómica. Consiste en el análisis del perfil de metabolitos (moléculas de pequeño tamaño, inferior a 1500 Da) de una determinada muestra. Los cambios metabólicos son el resultado de una compleja interacción entre la regulación génica, las rutas biológicas y otros factores (como la dieta, la microbiota o los fármacos). Estos cambios, considerados altamente dinámicos y sensibles, son muy útiles en el estudio de muchos procesos patológicos. La detección de miles de metabolitos simultáneamente es posible gracias a los avances analíticos en la espectrometría de masas y los avances tecnológicos en bioinformática. La integración de los resultados con herramientas de modelado de rutas biológicas ha facilitado no sólo la identificación de biomarcadores, sino también de los mecanismos causantes de las enfermedades [10].
- e. Otras aproximaciones “ómicas”. Además de las estrategias “ómicas” ya descritas, existen otras aproximaciones que están adquiriendo un creciente interés durante los últimos años en la investigación relacionada con la medicina personalizada:

- i. Epigenómica. Estudio global de las modificaciones que tienen sobre lugar el ADN sin modificar su secuencia y que afectan a la expresión génica. La más conocida es la metilación del ADN en regiones promotoras de los genes y cuyo efecto es el silenciamiento de los mismos.
- ii. MicroARNs. Son un conjunto de ARNs pequeños (20-24 nucleótidos) no codificantes que participan en la regulación post-transcripcional mediante la unión a ARN mensajeros para impedir su traducción o iniciar su degradación. Podrían existir más de 2000 microARNs que estarían involucrados en la regulación de un tercio de los genes humanos.
- iii. Metagenómica. Se refiere al estudio de varios genomas, en este caso bacterianos, en un solo análisis, lo que también se conoce con el nombre de microbioma. El descubrimiento de la asociación entre varias patologías y cambios en la microbiota humana ha favorecido la investigación que busca el desarrollo de nuevos biomarcadores y tratamientos individualizados basados en la microbiota que vive de nuestro organismo.

Desarrollo interno

La traslación de los hallazgos en investigación a la práctica clínica ha significado la apertura de un nuevo campo de actuación dentro de los laboratorios clínicos, caracterizada por una alta complejidad tanto en la realización de las pruebas como en la interpretación de los resultados. Así, estos nuevos métodos no están centrados en la medida de uno o unos pocos biomarcadores, sino en adquirir un perfil de cientos o miles de moléculas. El hecho de que muchos de los laboratorios hospitalarios carezcan de la tecnología y/o conocimientos necesarios en técnicas “ómicas” ha dificultado la implementación de estas pruebas en los mismos, que en muchos casos son derivadas a centros externos o empresas privadas. En todo caso, es importante diferenciar el ámbito asistencial del puramente investigador, ya que el enfoque y objetivo de ambos ámbitos son completamente distintos.

El desarrollo de biomarcadores y paneles para medicina personalizada contempla cuatro aspectos principales (Figura 2) [11]. Por tanto, la implementación de este tipo de pruebas requiere de una planificación exhaustiva previa, que afecta a aspectos técnicos, clínicos y legales/éticos. En el caso de la validación analítica

ca, el laboratorio clínico debe ser el actor principal, ya que los estudios de exactitud, precisión y reproducibilidad son parte de sus competencias habituales. En los otros tres aspectos, el laboratorio debería ser parte integrante de los grupos de trabajo multi-disciplinares con otros profesionales sanitarios encaminados a evaluar este tipo de pruebas [12].

Figura 2. Esquema de los cuatro procesos fundamentales requeridos en el desarrollo interno de biomarcadores para medicina personalizada.



En esta línea, los laboratorios clínicos de los hospitales terciarios u hospitales de referencia para determinadas patologías, estarían en disposición de desempeñar un papel más activo en el desarrollo de pruebas “ómicas” de alto rendimiento para medicina personalizada [13]. Por el contrario, los laboratorios de hospitales primarios o secundarios solo podrían implementar pruebas de medicina personalizada basadas en biomarcadores individuales y técnicas sencillas (PCR, PCR cuantitativa, inmunoensayos, etc.), y asegurar la calidad pre-analítica de las muestras que deben ser enviadas a los laboratorios acreditados.

Entre los procesos que deben ser supervisados y gestionados desde el laboratorio clínico para la realización de técnicas “ómicas” encontramos:

- Trazabilidad de las muestras.
- Condiciones pre-analíticas (extracción, tubos, distribución, transporte, adecuación de la demanda, etc.).

- Estandarización analítica (calibradores, controles de calidad, preparación de la muestra, procesamiento bioinformático, etc.).
- Interpretación post-analítica (informe de resultados, gestión de la calidad, integración en historia clínica y en el sistema de información del laboratorio, comunicación con los clínicos, gestión de la información, etc.).

Al tratarse de técnicas y métodos muy novedosos, no existe una estandarización que pueda ser utilizada por diferentes laboratorios. Poco a poco, diversas asociaciones han comenzado a publicar guías y recomendaciones para el desarrollo de pruebas capaces de analizar cientos de genes o moléculas en un solo análisis. Por ejemplo, en el caso de la genómica, existen recomendaciones de la Asociación Americana de Patólogos Moleculares para la validación analítica de paneles de genes para variantes somáticas en cáncer mediante métodos NGS, con el objetivo de asegurar una alta calidad en los resultados de la secuenciación [14].

El reto de la estandarización y validación analítica de pruebas basadas en estrategias “ómicas” constituye una de las principales limitaciones para la extensión de su uso en los laboratorios hospitalarios. En el caso de la NGS, la posibilidad de detectar simultáneamente diferentes alteraciones genéticas (variantes de un solo nucleótido, inserciones, deleciones, variantes en el número de copias y fusiones génicas), el uso de diferentes métodos de secuenciación y analizadores, y el complejo procesamiento de los datos complica de forma importante su estandarización. Sin embargo, la reproducibilidad de resultados entre diferentes laboratorios es posible, gracias sobre todo al empleo de protocolos normalizados de trabajo consensuados y de plataformas comerciales previamente validadas [15].

También como parte del desarrollo interno, en la literatura científica se pueden encontrar recomendaciones para el procesamiento bioinformático de los datos generados mediante NGS, para la nomenclatura de variantes génicas y para la interpretación y emisión de informes de resultados. Según las recomendaciones americanas, y en base al nivel de evidencia y los consensos entre expertos, las variantes somáticas se deberían clasificar en cuatro grupos: fuerte significación clínica, potencial significación clínica, significación clínica incierta, y benignas (o probablemente benignas) [16].

A nivel nacional, también comienzan a aparecer documentos de consenso sobre el uso de NGS para asegurar un uso razonable de las mismas con el nivel de

calidad exigible a todo procedimiento asistencial. Como ejemplo, se ha publicado recientemente una guía con recomendaciones para la implementación de pruebas NGS en el contexto de la predisposición hereditaria al cáncer, inspirada en las recomendaciones de sociedades internacionales y adaptada al entorno español [17]. Se trata de 41 declaraciones agrupadas en 6 apartados, entre las que destacan, por ser referidas al laboratorio clínico:

- El nivel de validación exigido debe ser el establecido por la norma ISO 15189 o similar, y el rendimiento diagnóstico considerado como el primer indicador (declaraciones 01 y 04).
- Solamente deberían incluirse en el análisis los genes con una suficiente evidencia científica, siendo este listado establecido por expertos clínicos y de laboratorio (declaraciones 05 y 06).
- Todas las medidas de calidad en NGS deben estar descritas con precisión, de modo que la exactitud y precisión deben ser parte de la validación general de la plataforma (no siendo necesaria su repetición en pruebas individuales) y cuando se realicen cambios importantes en las pruebas (declaraciones 17, 20 y 28).
- El laboratorio debe asegurar la trazabilidad de las muestras, el almacenamiento a largo plazo de los datos y el uso de bases de datos actualizadas para variantes génicas relevantes (declaraciones 19, 24 y 25).

Finalmente, un aspecto a considerar es si los laboratorios clínicos están listos, tanto a nivel de tecnología como de conocimientos, para desempeñar un papel relevante en la implementación de la medicina personalizada. Para tratar de contestar a esta cuestión, se realizó en 2015 una encuesta promovida por sociedades europeas de laboratorio y de farmacogenómica, en la que participaron 48 laboratorios de 18 países europeos [18]. La mayoría de los profesionales reconocen que el laboratorio debería ser parte fundamental en el desarrollo de la medicina personalizada, pero que necesita importantes refuerzos en cuatro áreas: adquisición de nuevas tecnologías “ómicas”, cursos de formación sobre estas nuevas tecnologías, incorporación de nuevas competencias (bioinformática y estadística) y colaboración adicional con profesionales de otras disciplinas. Por tanto, aquellos laboratorios que participen en el desarrollo interno de aplicaciones “ómica” para medicina personalizada deben experimentar una evolución en su estructura y funcionamiento para cumplir con los requisitos necesarios para implantar este tipo de pruebas.

Colaboración interdepartamental

El laboratorio debe desempeñar una asesoría de la valoración de utilidad clínica, identificando el papel en el proceso de predicción de riesgo, diagnóstico y/o valoración pronóstica. Es esencial su papel en la adecuación de la demanda valorando expectativas de investigación frente a evidencia de utilidad en la práctica clínica.

Medicina traslacional

Se entiende como medicina traslacional, el proceso del traslado de los conocimientos de las ciencias básicas o investigaciones a la práctica clínica mediante la intervención preventiva o el tratamiento eficaz, de tal forma que los resultados de la investigación beneficien a los pacientes. Se pretende aplicar los nuevos conocimientos en la práctica asistencial. Cuando se identifica un nuevo biomarcador asociado a la medicina de precisión lo primero es estandarizar la técnica y demostrar que tiene relevancia en la clínica, validando la eficiencia de esta prueba. En la medicina de precisión se da el tratamiento correcto a la persona adecuada en el momento oportuno. Es la medicina del futuro. La colaboración entre las instituciones, las universidades, las empresas farmacéuticas, los profesionales sanitarios y los pacientes es necesaria para el desarrollo de la medicina de precisión de forma integrada y sinérgica. El estudio de las aplicaciones clínicas, la evaluación en la utilización del biomarcador, el desarrollo de protocolos o guías de práctica clínica mejorará de la calidad asistencial, la seguridad del paciente y la racionalización de las peticiones.

Aplicaciones clínicas

Riesgo: las evaluaciones tradicionales de riesgo de enfermedad incorporan factores ambientales y clínicos que están asociados con enfermedades comunes y están destinadas a ayudar a los médicos a evaluar con mayor precisión el riesgo del paciente con fines de prevención, diagnóstico, tratamiento y pronóstico.

Los análisis mediante *Genome-wide association study* (GWAS) han identificado asociaciones de variantes de la enfermedad. Se analizan las variaciones genéticas en todo el genoma humano tratando de identificar su asociación a un rasgo observable. Los GWAS suelen centrarse en asociaciones entre los polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) y rasgos de las principales enfermedades.

Los estudios de vinculación, como los análisis de ligamiento, han identificado variantes genéticas patogénicas germinales que están asociadas a la predicción

del riesgo de enfermedad y se asocian a un riesgo aumentado para desarrollar ciertas enfermedades. Como ejemplo, se encuentra los genes BRCA1 y BRCA2; los individuos portadores de una variante genética patogénica presentan un riesgo aumentado de desarrollar cáncer de mama y ovario [19].

Diagnóstico y tratamiento: el diagnóstico de precisión es un requisito previo al tratamiento personalizado que caracteriza la medicina personalizada. Su objetivo es personalizar la atención médica para que se ajuste a las necesidades de la persona, con decisiones médicas, prácticas y productos adaptados al paciente específico. El éxito de los tratamientos depende de la identificación precisa de los pacientes con una variante genética particular antes de tratarlos. Más específicamente, los medicamentos que son efectivos en una subpoblación específica de pacientes se aprueban con la estipulación de que se debe usar la prueba de diagnóstico correspondiente para identificar a los pacientes apropiados para el tratamiento. Recientemente se ha aprobado el Olaparib para pacientes con cáncer metastásico de mama, en portadoras de una mutación en el gen BRCA y que han recibido quimioterapia previamente. Estas sustancias bloquean la acción de las proteínas PARP inhibiendo la poli (ADP-ribosa) polimerasa (PARP), las cuales ayudan a reparar el ADN dañado en las células al igual que las proteínas BRCA. El bloqueo de las proteínas PARP en las células del cáncer de mama que ya tienen defectos en la reparación del ADN, debido a las mutaciones en el gen BRCA, podría producir muerte celular y más daños en el ADN [20].

Pronóstico: una de las aplicaciones clínicas de la medicina de precisión es evaluar el pronóstico de la enfermedad través de los marcadores moleculares. Por ejemplo, los cuatro subtipos intrínsecos de cáncer de mama, definidos por la expresión diferencial de 50 genes (PAM50), han demostrado predecir el riesgo de recurrencia y el beneficio de la terapia hormonal y la quimioterapia y ha ganado prominencia en aplicaciones clínicas como una firma genética pronóstica en el cáncer de mama [21].

Evaluación de la utilización

En la medicina de precisión se deben identificar las pruebas con potencial suficiente para mejorar la eficacia y la seguridad del paciente. La evaluación de la utilidad y necesidad de una prueba genética, al igual que en el caso de las pruebas clínicas, es un aspecto importante para considerar por parte de los profesionales clínicos y los sistemas de salud, no solo para ofrecer la mejor atención posible, sino también para optimizar los recursos disponibles. Las pruebas se valoran en los laboratorios mediante la validez analítica, la validez clínica, la

utilidad clínica y cualquier implicación ética, social y legal, incluida las implicaciones económicas, la eficiencia.

- La validez analítica es la capacidad de medir la prueba de interés de manera precisa y confiable. El laboratorio que implante un método analítico debe asegurarse que está validado en al menos los siguientes parámetros: límite de detección, límite de cuantificación, selectividad, especificidad, exactitud y precisión [22].
- La validez clínica se refiere a la capacidad de una prueba para identificar o predecir un resultado de interés o medir lo que pretende medir. En las variantes genéticas, la validez clínica viene determinada por la fuerza de la asociación entre la variante genética y el acontecimiento adverso, sino también por las frecuencias de la variante genética. Por lo tanto, una fuerte asociación es esencial, pero no es una condición suficiente para asegurar una buena validez clínica. La validez clínica se indica mediante las medidas de precisión discriminativa y valor predictivo:
 - La precisión discriminativa se refiere a la capacidad de una prueba para discriminar entre la presencia y ausencia de un resultado de interés y se mide mediante la sensibilidad y especificidad. La sensibilidad es la probabilidad de que una prueba esté presente o dé positivo en individuos enfermos, mientras que la especificidad es la probabilidad de que la prueba esté ausente o dé negativo en individuos sanos. Una prueba que tiene una alta sensibilidad (99%), pero una baja especificidad (10%) será capaz de predecir el 99% de los individuos enfermos, pero va a clasificar erróneamente el 90% de los individuos sanos.
 - El valor predictivo refleja la capacidad de predecir los eventos adversos de la presencia o ausencia de prueba y se indica mediante el valor predictivo positivo y negativo (VPP y VPN). VPP es la probabilidad de una prueba con resultado positivo en individuos que verdaderamente tienen la enfermedad y el VPN es la probabilidad de una prueba con resultado negativo en los individuos que no tiene la enfermedad.

Las diferentes medidas de validez clínica representan diferentes perspectivas. La sensibilidad y la especificidad indican el rendimiento predictivo de una perspectiva de la población, centrándose en qué proporciones de pacientes con y sin un evento adverso se predijeron correctamente. VPP y VPN indican el rendi-

miento desde una perspectiva individual, ya que cuantifican los riesgos de efectos adversos para portadores y no portadores de la variante genética [23,24].

La utilidad clínica es una medida de la utilidad en la clínica y los cambios resultantes en los resultados de salud. Se entiende por eficiencia la relación entre los resultados obtenidos y el coste en que se incurre para obtener los resultados. Existen cuatro formas de análisis de la eficiencia: análisis coste-eficacia, coste-efectividad, coste-utilidad y coste-beneficio en base a que los resultados pueden ser medidos de varias formas y en distintas unidades (eficacia, efectividad, utilidad y beneficio) [25].

Informe del laboratorio en la medicina de precisión

¿Cómo la medicina del laboratorio puede emitir los informes integrados e interoperables en la historia clínica electrónica, que incluyan además del dato analítico la interpretación de éste, “personalizada” para cada paciente?

En el proceso de desarrollo de la medicina personalizada intervienen diversos *stakeholders*:

- Los enfermos, ávidos de conseguir que la medicina mejore su salud y resuelva las enfermedades más complejas. Los profesionales sanitarios y los pacientes hemos intuitido que las nuevas posibilidades tecnológicas representan un cambio en el paradigma de salud/enfermedad.
- Los centros de investigación, públicos, universidades que buscan impacto, visualización y opciones diferenciadoras.
- Los especialistas que identifican un área de investigación de desarrollo profesional y un nuevo enfoque del que no quieren quedarse fuera.
- Los políticos que entienden el proceso como una bandera que los visualiza como comprometidos con la ciudadanía.
- La industria de diagnóstico a nivel tecnológico e informático que identifican una opción de desarrollo para los próximos años, pero necesita que el mercado se mueva para recuperar sus grandes inversiones en I+D.
- Los laboratorios de diagnóstico públicos quieren estar presentes en la MP y los privados ven una oportunidad de negocio.
- Nuevas opciones profesionales (biotecnólogos, bioinformáticos).
- La medicina como negocio que identifica una impresionante fuente de ingresos.

En función de cómo definamos las líneas de desarrollo el futuro puede ser muy diverso [26,27].

Hay un enfoque que viene desde la investigación departamental que genera nichos tecnológicos orientados a alguna especialidad o patología. Se generan fondos de investigación públicos o de la industria, desarrollados de manera no claramente controlada que comienza por investigación básica y migra a atención a pacientes, primero dentro de proyectos y después poco a poco a práctica clínica sin definición clara de indicación, condiciones analíticas e interpretación. Se ha comenzado con pacientes con probabilidad pretest elevada para la patología en estudio y después se aplica a población cada vez menos seleccionada. Otro enfoque, utilizado sobre todo en técnicas genómicas, consiste en crear centros con una importante inversión que dan servicio “técnico” de manera industrial para diversos centros.

El enfoque de la medicina-negocio, unido al “*direct patient testing*” ofrece a precios cada vez más razonables poner la información genómica al alcance del cliente y que sea él quien tome o elija las decisiones, a menudo trasformamos a una persona sana en un enfermo potencial que genera consumo de recursos en el sistema sin que necesariamente se genere un retorno de inversión en salud [28,29].

Faltan estudios que aporten evidencias de que todo ese potencial diagnóstico no es sobreuso que dispara todo el proceso diagnóstico y terapéutico sin una evidencia de retorno.

El abaratamiento que presentan las técnicas va a poner estas opciones al alcance de cada vez más centros, pero se hace cada vez más evidente la necesidad de identificar y definir los aspectos traslacionales que permiten el paso de la investigación y el uso en pacientes con patologías concretas como en el cáncer.

La complejidad que acompaña al binomio muerte vs esperanza, no justifica que estas técnicas se implementen desde la desesperación y no desde la evidencia.

Hace falta un consenso que identifique y distinga investigación básica y puesta a punto de tecnologías, ensayos controlados, ensayos clínicos y aplicación en la práctica diaria. De alguna manera todo el proceso diagnóstico debería seguir un proceso semejante al de la implementación de un nuevo tratamiento, incorporando en la práctica diaria sólo aquellas pruebas diagnósticas de probada eficacia.

En la investigación, todos los actores son esenciales, y los especialistas de laboratorio son uno más de ellos. En la práctica clínica, el liderazgo del proceso de las pruebas diagnósticas es de los especialistas del laboratorio integrados en el equipo clínico que atiende al paciente.

Esto implica la revisión de la indicación, las condiciones de obtención y manejo de las muestras, la elección de la plataforma tecnológica para la realización de las mediciones de biomarcadores y ómicas, ya sea “in situ” o en centros concretos para diversas técnicas, y la interpretación de los resultados en el entorno concreto del paciente. Todas las pruebas tienen rangos de referencia, límites de decisión, falsos positivos y falsos negativos que deben ser valorados por el especialista y discutidos con el clínico responsable del paciente.

Pero en el caso de la medicina personalizada es aún más complejo:

- Codificar los resultados, integrarlos en la historia y hacerlos trazables a otros resultados.
- Identificar qué resultados tiene un valor temporal finito, por ejemplo la metabolómica, y cuáles deben ser revisados periódicamente en función del avance del conocimiento como en la genómica.

Visualicemos por ejemplo un exoma o una secuenciación completa que, manteniendo los mismos resultados, en un futuro puede tener distinta interpretación, la significación incierta de hoy. La aparición de un nuevo tratamiento puede requerir revisar el significado de las variantes genéticas obtenidas para definir respuestas o resistencias al mismo. Nos encontraremos en un futuro que en una parte de la nube informática esta una información detallada de nuestro genoma que requiere ser revisada y reinterpretada a la luz de nuevos conocimientos. Quizás haya que reabrir el concepto de “igual” que nos dé derecho a mantenernos informados de nuestros riesgos y amenazas futuras... Incluso podremos encontrar a personas que se empobrecen para poder disponer del conocimiento de su futuro escrito en el ADN. ¿Debemos en un futuro reconocer el conocimiento del propio genoma como derecho fundamental?

Se van realizando estudios de ADN masivos que nos permitirán conocer posibles enfermedades, aunque también puede volverse en nuestra contra a nivel de acceso a puestos de trabajo y seguros de vida/enfermedad.

Se avecinan profundos cambios en las relaciones entre profesionales de laboratorio y los pacientes.

La medicina personalizada, desde la perspectiva del laboratorio, no sólo plantea problemas de indicación de la prueba y selección de la técnica a utilizar sino también sobre la:

- Gestión del conocimiento generado.
- Propiedad de la información ¿puede ser solicitada por una empresa o una aseguradora? ¿pueden exigirle al paciente/cliente que la facilite?
- *Dowstream cost*. Los efectos de la información en el consumo de recursos sanitarios. Parece que el continuo abaratamiento de estas tecnologías disipa los riesgos, pero no es verdad. Puede ser una fuente de consumo de recursos como consecuencia de una posibilidad o un riesgo potencial, desencadenando cribados orientados y pruebas periódicas en busca de la aparición de una potencial enfermedad, incluso cirugías preventivas. También existe preocupación porque el sistema privado a nivel de laboratorio ofrezca pruebas ómicas como un negocio potencial y luego el paciente sea remitido al sistema público para el manejo de problemas potenciales.

Vivimos en un periodo de “fe en el ADN”, pero como la manzana de Eva, quizás el conocimiento sin control no nos haga más libres, sino que nos expulse del paraíso.

Se utiliza la explicación o el conocimiento de una causa como predicción de cómo evolucionara en el futuro para el paciente y no necesariamente es así[30]. Si tenemos problemas para interpretar un biomarcador aislado con unos rangos de referencia a menudo cuestionables [31] ¿cómo vamos a ser capaces de gestionar una información de miles de datos y alto nivel de complejidad? El *Machine Learning* (aprendizaje automático), y la Inteligencia Artificial se abren camino como actores necesarios, aunque insuficientes. El papel del clínico y del laboratorio trabajando en el equipo diagnóstico debe hacer factible el uso adecuado de estas tecnologías cuando pasamos del plano de la investigación a la práctica clínica.

En aquella información temporalmente estable en el tiempo, la genómica, debemos poder identificar y transmitir información en relación con tratamientos efectivos (farmacogenómica). Esa información puede no ser relevante en un momento temporal, pero sí cuando la patología aparece y debemos valorar cuál es el tratamiento más adecuado.

Esa información en la Historia Clínica de Salud (HCS) debería ser consultable, incluso activarse ante una patología concreta para que el clínico que

prescribe y el farmacéutico que dispensa puedan detectar posibles riesgos para el paciente. Quizás sea necesario definir un ciclo periódico de revisión paciente-clínico-farmacéutico-especialista del laboratorio-HCS.

Necesitamos una trazabilidad interoperable para esta información. LOINC [32] o en España GNC [33] están trabajando en ello y en ese desarrollo es esencial el papel de los profesionales del laboratorio. No es lo mismo llegar a una información desde un *array* o un exoma a la hora de identificar esta y asignarla al paciente dentro de una HCS, interoperable a nivel europeo [34].

Desarrollo del conocimiento

Una de las barreras para la implantación de los parámetros de medicina personalizada en los próximos 10 años se encuentra en la transmisión de la información. De una parte, los profesionales médicos antes de solicitar estudios e indicar tratamientos, deben conocer las distintas opciones diagnósticas y terapéuticas, sus limitaciones y controversias. Por otra, los investigadores y desarrolladores de tecnologías, tienen que saber adaptar los resultados de su trabajo al entorno real de la práctica clínica, mediante la implementación de tecnologías asequibles y robustas de alta utilidad clínica. Por último, los pacientes, como sujetos en los que se aplican estos desarrollos, deben conocer también el alcance, el significado (falsos positivos y falsos negativos) y los posibles efectos adversos de las mismas [35].

En este momento los médicos clínicos tienen a su disposición catálogos de estudios genéticos que pueden tener entre unos pocos genes a todo el genoma. Una vez que se deciden por realizar una de ellas, con mucha frecuencia reciben informes elaborados con un lenguaje que les es ajeno, por lo que les resulta de difícil interpretación. Para mayor dificultad, existen muy pocos profesionales especializados a lo que puedan recurrir para ayudarles en esta tarea. En este escenario es muy frecuente que se soliciten estudios inadecuados o que se haga una interpretación errónea de los mismos, lo que lleva a un gasto innecesario o al perjuicio del paciente.

En España, son pocas las facultades de medicina que han incorporado en su currículo obligatorio asignaturas como Bioinformática o Genética Clínica. En una encuesta recientemente realizada entre estudiantes de Medicina y Facultativos, el 54% de los facultativos y el 80% de los MIR afirmaron no conocer el

rendimiento diagnóstico de las pruebas genéticas de su especialidad. El 64% de facultativos y el 42% de los MIR, consideraron insuficiente su formación en genética y un 80 y 90% reconocieron necesitar más formación en genética clínica [36]. Si no se mejora esta situación existe el riesgo de que en un futuro cercano los médicos no sean capaces de responder a las preguntas sobre opciones diagnósticas y terapéuticas planteadas por sus pacientes.

Se han identificado necesidades formativas específicas para diferentes grupos [37, 38]

1. Profesionales de laboratorio: Actualmente encontramos biólogos, químicos, bioquímicos, farmacéuticos, físico, matemáticos, informáticos, ingenieros y médicos trabajando en los laboratorios de investigación y desarrollo biomédicos y en los laboratorios clínicos. Cada grupo aporta su experiencia y conocimiento para conseguir trasladar los avances en ciencias básicas al cuidado del enfermo. Las diferencias formativas de base hacen muy difícil diseñar programas que sean adecuados para todos ellos, pero en general se ha observado que es más fácil formar en aspectos biológicos a los profesionales con una formación más matemática que formar en matemáticas e informática a los que provienen de biomedicina. Todos ellos deben conocer las nuevas tecnologías de secuenciación masiva, así como los procesos necesarios para su utilización en laboratorios clínicos. Así mismo deben ser conocedores de los algoritmos utilizados en la valoración de resultados obtenidos, y los criterios de asignación de patogenicidad, los signos clínicos específicos de las patologías en estudio y los patrones de herencia posibles de las mismas. Por último, deben ser capaces de integrar los resultados en los archivos de historia clínica electrónica, de una forma homogénea y reconocible para hacer posible la asociación y validación de los datos intercentros.

Todos estos aspectos, se encuentran disponibles en diversos programas de formación posgrado en bioinformática, medicina genómica y medicina clínica, pero los contenidos dedicados a la medicina de precisión se consideran escasos.

2. Médicos Clínicos: La mayor parte de enfermedades conocidas tienen una base genética bien monogénica o multifactorial. Los médicos tienen que ser capaces de identificar las características fenotípicas de las principales enfermedades genéticas, los patrones de herencia, valoración del riesgo de transmisión, el tipo de estudio indicado para la identificación de la alteración molecular, y el alcance y limitaciones de

los test genéticos. Pero la incorporación del concepto de medicina de precisión requiere además que los médicos sean capaces de elegir el tratamiento más adecuado en base a la información recibida, por lo que deben saber interpretar el resultado del test inequívocamente. También es necesario que integren el contenido de la información masiva proporcionado por la farmacogenómica, metabolómica y epigenómica [39].

3. Ciudadanos: Las tecnologías de la información han permitido la difusión de datos de una forma rápida y asequible a una gran parte de la población. Esta situación se considera inicialmente beneficiosa, pero no está exenta de riesgos asociados a la ausencia de control sobre las fuentes donde se originan las noticias. En 2018 el 60% de usuarios de internet realizaron búsquedas sobre temas de salud en la web [40]. En España, los test directos al consumidor no prescritos por un médico, son ilegales, con la excepción de unos pocos test (embarazo, VIH,...) pero en los últimos años se ha visto un repunte en la solicitud de los mismos [41]. Es por tanto crucial que los ciudadanos dispongan de información veraz, no sesgada y en la que no concluyan conflictos de interés sobre cuándo y cómo debe realizarse un estudio genético, los beneficios de la realización del mismo, las implicaciones personales y familiares de los resultados obtenidos y el destino y utilización de los datos obtenidos.

Para atender estas necesidades, las sociedades científicas AEBM-ML, SEOM, AEGH han creado comisiones específicas de medicina personalizada / de precisión, que están elaborando documentos divulgativos y organizando actividades formativas, encaminadas a mejorar esta situación [12].

Queda en manos de los responsables de políticas educativas (Universidades, Agencias de Acreditación) modificar los programas de grado y de postgrado para incluir las áreas mencionadas.

Referencias

- [1] Golubnitschaja, O, Watson, ID, Costigliola V. The central role of the laboratory medicine as the integrating element in health care services. EPMA J, 2014, 5 Suppl1, A131

- [2] Delaney, SK, Hultner, ML, Jacob; HJ y cols. *Expert Rev Mol Diag.* 2016, 521-532
- [3] Schrijver, I, Farkas, D, Gibson, J, Lyon, E. The evolving role of the laboratory professional in the age off Genome Sequencing, *J.Mol Diag* 2015, 17, 4 335-338
- [4] Misra, B.B., Langefeld, C., Olivier, M., Cox, L.A., 2019. Integrated omics: tools, advances and future approaches. *Journal of Molecular Endocrinology* R21–R45. <https://doi.org/10.1530/JME-18-0055>
- [5] Prodan Žitnik I, Cerne D, Mancini I, et al. Personalized laboratory medicine: a patient-centered future approach. *Clin Chem Lab Med.* 2018;56(12):1981-91.
- [6] Metzker ML. Sequencing technologies – the next generation. *Nat Rev Genet.* 2010;11:31–46.
- [7] Aronson S, Rehm H. Building the foundation for genomics in precision medicine. *Nature* 2015;526:336–42
- [8] Byron SA, van Keuren-Jensen KR, Engelthaler DM, Carpten JD, Craig DW. Translating RNA sequencing into clinical diagnostics: Opportunities and challenges. *Nat Rev Genet.* 2016;17:257–71
- [9] Zhou L, Wang K, Li Q, et al. Clinical proteomics driven precision medicine for targeted cancer therapy: current overview and future perspectives. *Expert Rev Proteomics.* 2016;13:367–81
- [10] Johnson CH, Ivanisevic J, Siuzdak G. Metabolomics: beyond biomarkers and towards mechanisms. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2016;17:451–9
- [11] Tebani A, Afonso C, Marret S, et al. Omics-based strategies in precision medicine: toward a paradigm shift in inborn errors of metabolism investigations. *Int J Mol Sci.* 2016;17(9):1555
- [12] Cerezo Alonso MC, Laserna Mendieta EJ, Varo Sánchez Romero GM, Orera Clemente, M. El papel del laboratorio Clínico en la Medicina Personalizada: Situación actual y retos futuros. *Rev.Lab.Clin.* 2018: 11(4) 177-238
- [13] Orth M, Averina M, Chatzipanagiotou S, Faure G, Haushofer A, Kusec V, Machado A, Misbah SA, Oosterhuis W, Pulkki K, Twomey PJ, Wieland E. Opinion: redefining the role of the physician in laboratory medicine in the context of emerging technologies, personalised medicine and patient autonomy ('4P medicine'). *Journal of Clinical Pathology* 2019;72, 191–197. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2017-204734>

- [14] Jennings LJ, Arcila ME, Corless C, et al. Guidelines for validation of next-generation sequencing-based oncology panels: a joint consensus recommendation of the Association for Molecular Pathology and College of American Pathologists. *J Mol Diagn.* 2017;19:341–65
- [15] Rajeevan MS, Li T, Unger ER. Precision Medicine Requires Precision Laboratories. *J Mol Diagn.* 2017; 19:226–9
- [16] Li MM, Datto M, Duncavage EJ, et al. Standards and guidelines for the interpretation and reporting of sequence variants in cancer: a joint consensus recommendation of the Association for Molecular Pathology, American Society of Clinical Oncology, and College of American Pathologists. *J Mol Diagn.* 2017;19:4–23
- [17] Soto JL, Blanco I, Díez O, et al. Documento de consenso sobre la implementación de la secuenciación masiva de nueva generación en el diagnóstico genético de la predisposición hereditaria al cáncer. *Med Clin (Barc).* 2018; 10.1016/j.medcli.2017.12.010
- [18] Malentacchi F, Mancini I, Brandslund I, Vermeersch P, Schwab M, Marc J, et al. Is laboratory medicine ready for the era of personalized medicine? A survey addressed to laboratory directors of hospitals/academic schools of medicine in Europe. *Clin Chem Lab Med.* 2015;53:981–8.
- [19] Easton DF, Bishop DT, Ford D, Crockford GP. Genetic linkage analysis in familial breast and ovarian cancer: results from 214 families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet.* 1993; 52 (4):678–701.
- [20] Instituto Nacional del Cáncer. [Consulta: 28 de marzo del 2019] <https://www.cancer.gov/espanol/noticias/temas-y-relatos-blog/2018/fda-olaparib-seno-brca-mutaciones>
- [21] Wallden B, Storhoff J, Nielsen T, et al. Development and verification of the PAM50-based Prosigna breast cancer gene signature assay. *BMC Med Genomics.* 2015;8:54. Published 2015 Aug 22. doi:10.1186/s12920-015-0129-6
- [22] Guía para la expresión de la incertidumbre de los resultados, cuantitativos. *Guía G-ENAC 9.* 2005:1–21
- [23] ECM, Gurwitz D, Maitland-van der Zee AH, Janssens ACJW. Assessment of pharmacogenetic tests: presenting measures of clinical validity and potential population impact in association studies. *Pharmacogenomics J.* 2016;17(4):386–392

- [24] Abul-Husn NS, Owusu Obeng A, Sanderson SC, Gottesman O, Scott SA. Implementation and utilization of genetic testing in personalized medicine. *Pharmacogenomics Pers Med* . 2014; 7: 227-40.
- [25] Lázaro y de Mercado P. Evaluación socioeconómica de la práctica clínica cardiológica. *Revista Española de Cardiología* 1997 vol: 50 (6) pp: 428-443
- [26] Joyner, M.J., Paneth, N., 2019. Promises, promises, and precision medicine. *Journal of Clinical Investigation* 129, 946–948. <https://doi.org/10.1172/JCI126119>
- [27] Mandl, K.D., Manrai, A.K., 2019. Potential Excessive Testing at Scale: Biomarkers, Genomics, and Machine Learning. *JAMA* 321, 739. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.0286>
- [28] Bhatti, Redelmeier DA, Angelina Jolie and medical decision science. *Med Decis Making*. 2015 Jan;35(1):4-5. doi: 10.1177/0272989X14558882
- [29] -McCartney,M. *The Patient Paradox*. Pinter & Martin Ltd, 2012
- [30] Shmueli, G., 2010. To Explain or to Predict? *Statistical Science* 25, 289–310. <https://doi.org/10.1214/10-STS330>
- [31] Rosenberg A, Agiro A, Gottlieb M, et al. Early trends among seven recommendations from the Choosing Wisely campaign. *JAMA Intern Med*. 2015;175(12):1913-1920
- [32] Deckard, J., McDonald, C.J., Vreeman, D.J., 2015. Supporting interoperability of genetic data with LOINC. *Journal of the American Medical Informatics Association* 22, 621–627. <https://doi.org/10.1093/jamia/ocu012>
- [33] GNC Grupo de Nomenclatura y Codificación (GNC) <http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/hrs3/gnc/contacto.html>
- [34] Recomendacion UE 2019/243 de 6 feb 2019 sobre un format de intercambio de historiales médicos electrónicos de ámbito europeo *Diario Oficial de la Union Europea* L39/18 (11.2.2019)
- [35] Ginsburg, G, Phillips, K. *Health Aff* 2018;37(5):694-701
- [36] Orera, M, Gazziello, Z, Pujol, A y cols. Estudio de las necesidades en genética de los médicos en activo. II Congreso multidisciplinar de Genética Humana 2019. C0161
- [37] Carlberg, C. The need for education in personalized medicine. *Personalized Medicine* 2012; 9(2), 147-150

[38] Salari, K. The dawning era of personalized medicine exposes a gap in medical education. PLoS Med 2009; e1000138

[39] McGrath, S, Gheri, D. Building towards precision medicine: empowering medical professionals for the next revolution. BMC Medical Genomics 2016;(9) 23

[40] Martínez Tebar (2018): <https://www.efesalud.com/salud-en-internet-como-buscar-informacion>

[41] AEGH. (2015) Documento de consenso de la Junta Directiva y la comisión de ética sobre las pruebas genéticas de acceso directo al consumidor

5. La Imagen Médica ante la Medicina de Precisión

Luis Martí-Bonmatí
Ángel Alberich-Bayarri

LUIS MARTÍ-BONMATÍ

Luis Martí-Bonmatí es Doctor en Medicina y Cirugía en la Universidad de Valencia (Licenciatura 1978/1983, Premio Extraordinario de Licenciatura por Tesina 1984, Doctorado y Premio Extraordinario de Doctorado 1991).

Especialista en Radiodiagnóstico en el Hospital Universitario La Fe de Valencia (MIR 1984/1987). Facultativo y Jefe de Sección de Resonancia Magnética / Radiología (1995) en el Hospital Universitario Dr. Peset. Jefe de Servicio de Radiología del Hospital Quirónsalud de Valencia (desde 1997). Jefe de Servicio de Radiología y Director del Área Clínica de Imagen Médica del Hospital Universitario y Politécnico La Fe desde 2009. Profesor Titular de Radiología de la Universitat de València (2011, en excedencia) y Acreditado para Catedrático de Universidad por el Consejo Superior de Universidades (2015). Director del Grupo de Investigación Biomédica en Imágenes GIBI230 (desde 2012) y de la Plataforma de Radiología Experimental y Biomarcadores de Imagen (PREBI) en el Instituto de Investigación Sanitaria La Fe. Cofundador de QUIBIM SL junto con Ángel Alberich-Bayarri. Académico de Número de la Real Academia Española de Medicina (2015). Doctor Honoris Causa por la Universidad Nacional de Tucumán (Argentina, 2015) y la Universidade de Coimbra (2019). Presidente de la Sociedad Española de Radiología (SERAM, 2008-2010), de la European Society for Magnetic Resonance in Medicine and Biology (ESMRMB, 2002-2003), de la European Society of Gastrointestinal Radiology (ESGAR, 2013-2015), de la Sociedad Española de Diagnóstico por Imagen del Abdomen (SEDIA, 2000-2007) y de la Asociación para el Desarrollo y la Investigación de la Resonancia Magnética (ADIRM, desde 2005). Chief Editor de la revista Insights Into Imaging (desde 2017).

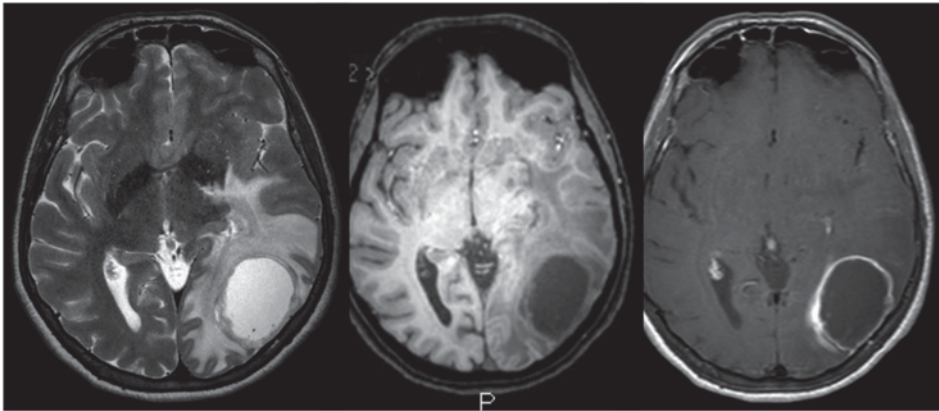
ÁNGEL ALBERICH-BAYARRI

Ángel Alberich Bayarri es Ingeniero de Telecomunicaciones por la Universidad Politécnica de Valencia (2002-2007) y Doctor en Ingeniería Biomédica (2010) por la misma universidad por sus investigaciones sobre la aplicación de técnicas de procesamiento de imagen avanzadas a imágenes de resonancia magnética. En el aspecto profesional es fundador y director de la empresa spin-off QUIBIM (Quantitative Imaging Biomarkers in Medicine), dedicada al análisis avanzado de imágenes médicas. Es investigador del Grupo de Investigación Biomédica en Imagen del Instituto de Investigación Sanitaria La Fe de Valencia y miembro activo de diversas sociedades científicas, entre las que destaca su participación como miembro de la Junta Directiva de la European Society of Medical Imaging Informatics (EUSOMII) y miembro de la European Imaging Biomarkers Alliance (EIBALL). Es también miembro del equipo gestor del grupo de trabajo e-Salud del Colegio Oficial de Ingenieros de Telecomunicación a nivel nacional. En el área docente, es profesor colaborador de la Universidad Politécnica de Valencia en la dirección de proyectos fin de carrera, tesinas y tesis doctorales y de la Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad de Valencia como profesor de la asignatura de Imagen Médica Avanzada. Imparte seminarios en el Máster de Ingeniería Biomédica de la Universidad de Zaragoza. En 2015 fue nombrado por el Massachusetts Institute of Technology (MIT) como uno de jóvenes innovadores menores de 35 años a tener en cuenta.

Introducción

El informe radiológico de un estudio de resonancia magnética (RM) abdominal indicando que se observa una sobrecarga de hierro en el hígado es diferente al mismo informe expresando que la media de la concentración hepática de hierro es de 41 micromoles/gramo con una distribución homogénea. De la misma forma, detectar un tumor cerebral en la RM y etiquetarlo de glioblastoma por su edema y necrosis no es lo mismo que documentar su grado de agresividad biológica, y predecir el efecto de los posibles tratamientos, mediante el conocimiento de sus diferentes hábitats, o subpoblaciones, extraídos del análisis vóxel-a-vóxel de las imágenes de T2, difusión y perfusión de RM (Figura 1). En este capítulo trataremos la aproximación a la Medicina de Precisión desde la Imagen Médica y como la revolución tecnológica en la imagen computacional y los modelados *in-silico* aportan evidencia clínica.

Lesión única expansiva de márgenes infiltrativos con amplia necrosis central.



(Figura 1).

Glioblastoma Multiforme. Pese a la precisión para localizar y caracterizar la lesión, existe mucha información pertinente que no se detecta (extensión de la infiltración peritumoral, proporción de neoangiogénesis, oxigenación regional, diferentes clones regionales, afectación fascicular). La imagen computacional nace para dar respuesta a las lesiones que pasan desapercibidas (p.ej. infiltración peritumoral), estructuras que no se observan (p.ej. fascículos de sustancia blanca adyacentes), variaciones que no se objetivan (p.ej. nivel de oxígeno regional), variabilidad en el comportamiento tumoral (p.ej. respuesta diferente a una misma pauta de radioterapia), criterios de uso y diferente evaluación de respuesta en los tratamientos biológicos (p.ej. la terapia antiangiogénica), y necesidad de conocer el pronóstico al momento del diagnóstico inicial (p.ej. estimación de supervivencia para ensayos clínicos).

Las modalidades de imágenes médicas, como la RM o la tomografía computarizada (TC), producen imágenes digitales de muy alta calidad. La resolución espacial submilimétrica, las series dinámicas, y la capacidad de modelar la señal por las propiedades de los tejidos genera una información compleja. Simultáneamente, la expansión exponencial de la capacidad de cómputo permite extraer de estas imágenes diferentes atributos y parámetros cuantitativos que pueden ser reflejo de cambios biológicos y fisiológicos de los tejidos estudiados [1].

La interacción multidisciplinar entre tecnología, ingeniería biomédica, física y medicina, genera no sólo técnicas de adquisición de imágenes más precisas sino también una variedad de modelos computacionales que, a través de los datos analizados, son capaces de estimar una realidad biológica y fisiológica, no siempre objetivable por el ojo humano [1-4]. La Imagen Computacional puede considerarse como la aproximación de la radiología a esta realidad [5].

Esta Imagen Computacional pretende analizar los datos obtenidos de las imágenes para detectar, clasificar y visualizar los cambios tisulares, reconociendo lesiones y subpoblaciones, los hábitats, como la diversidad en la expresión de cualquier alteración en un órgano o lesión. Esta descripción debe ser relevante para el paciente y su enfermedad, cuantitativa, objetiva, explotable, fiable y verídica. Todas estas características definen la validez técnica de un biomarcador de imagen, entendido como cualquier parámetro objetivo que puede extraerse de las imágenes médicas mediante la aplicación de técnicas computacionales específicas de procesamiento de la señal [2,6].

Existen varios desafíos para la adopción de métodos avanzados de análisis de imágenes en la rutina clínica. No sólo los biomarcadores de imagen tienen que ser objetivos y reproducibles, sino que también tienen que demostrar una clara validez clínica, con eficacia en la detección y el diagnóstico de la enfermedad o en la evaluación de la respuesta al tratamiento [7]. Esta eficacia debe confirmarse por una estrecha relación con signos distintivos de la enfermedad, actuando como indicadores sustitutos del resultado clínico relevante como el tiempo para la respuesta al tratamiento, la supervivencia libre de progresión, la supervivencia global, entre otros. Por último, para lograr la integración clínica y ampliar su utilidad, la metodología debe ser rentable. Esta aproximación de la imagen a la verdad, tanto como expresión de los cambios que acontecen en los tejidos y las respuestas a los tratamientos, es problemática. En primer lugar, las imágenes generadas por los equipos médicos son interpretables, pero difieren en la calidad y magnitud de la información sobre la que se reconstruyen. Tanto los equipos de distintos

fabricantes, como los diferentes equipos de un mismo fabricante, e incluso ante el mismo modelo de equipo dentro de un mismo fabricante, existen fuentes de variabilidad, como las diferentes actualizaciones de sus programas o las diferentes formas de reconstrucción, generan imágenes similares con datos numéricos que difieren entre sí. Por otro lado, la relación entre el valor de un vóxel y la realidad que quiere representar no es unívoca. La señal obtenida y representada en estos vóxeles es representativa de estructuras tisulares complejas en sus múltiples componentes con diferentes propiedades. Todos estos factores de incertidumbre deben tenerse en cuenta cuando se pretende entender con precisión los procesos biopatológicos e inferir causalidades clínicas a través de sus imágenes [7-8].

La Inteligencia Artificial con las técnicas de aprendizaje profundo, *Deep Learning* (DL) y sus redes neuronales convolucionales (CNN) probablemente sean capaces de extraer patrones no intuitivos para los humanos a partir de la heterogeneidad inherente a las imágenes fuente para obtener características y biomarcadores reproducibles y fiables [9]. De esta aproximación se tratará en la última parte de este capítulo.

Pese a estas dificultades, la imagen computacional representa la mejor forma de obtener mediciones exactas, *in-silico*, razonablemente fiables y reproducibles, del estado *in-vivo* de los órganos y lesiones de los pacientes. Además, estas características pueden generar modelos estimativos de fenotipos diferentes y comportamientos variables que no pueden obtenerse con un análisis radiológico cualitativo convencional. Del modelado de estos cambios tisulares se deben estimar aquellas realidades clínicas que sean relevantes a los pacientes y a la población en general (Figura 2).

La Realidad Clínica y su Inferencia por Imagen



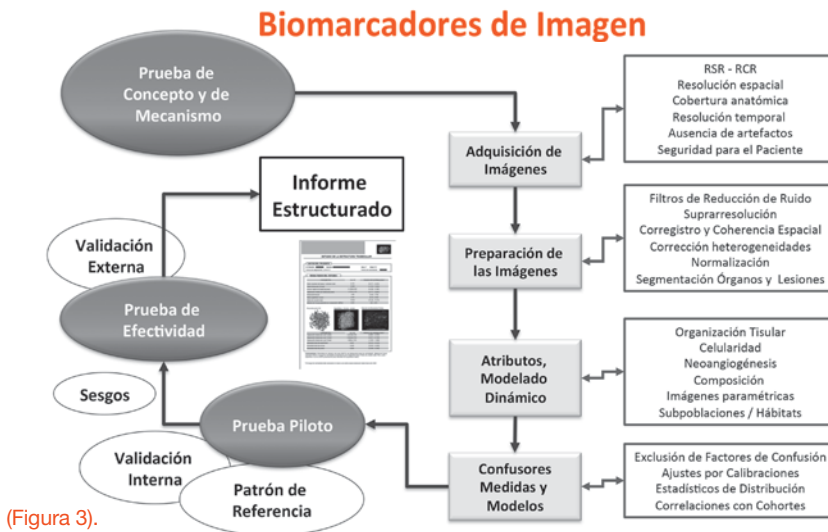
Impacto de la radiómica, el análisis dinámico de la señal y los biomarcadores de imagen en la inferencia de la realidad clínica a través de todo el ciclo del cuidado de la salud.

Es decir, la imagen computacional y sus modelos estimativos del comportamiento de la enfermedad en un individuo constituye un campo de investigación muy interesante, y no sólo para radiólogos, en esta Medicina de Precisión.

Imagen Médica Computacional y Biomarcadores de Imagen

Los biomarcadores de imagen representan características objetivas extraídas por análisis computacional de las imágenes médicas que se relacionan de forma subrogada con un proceso biológico, una enfermedad, o una respuesta terapéutica [1,2]. Estas medidas proporcionan información sobre la existencia y características de una alteración y su representación tisular, tanto morfológica como funcional. Los biomarcadores pueden obtenerse de cualquier modalidad de imagen disponible, destacando los obtenidos de la resonancia magnética (RM) por la mayor versatilidad de esta técnica en el estudio de los diferentes tejidos, componentes y procesos.

Los biomarcadores de imagen representan variables cuantitativas con su distribución espacial en un órgano o lesión. Estas imágenes paramétricas, reconstruidas vóxel-a-vóxel, dan información gráfica de su organización, distribución y presencia de subpoblaciones. En la Figura 3 se incluyen los principales aspectos que pueden evaluarse mediante la imagen computacional para inferir realidades y comportamientos clínicos en pacientes concretos. Vemos pues que las imágenes paramétricas computacionales generadas están resueltas en el espacio, con información sobre la distribución y magnitud de la señal, pero también pueden estar resueltas en el tiempo, evaluando los cambios en los estudios longitudinales que se realicen.



(Figura 3).

Modificado de Martí-Bonmatí L. Introduction to the Stepwise Development of Imaging Biomarkers. En: Imaging Biomarkers. Development and Clinical Integration. 2017

El proceso necesario para integrar un biomarcador de imagen en la práctica clínica, y en los ensayos clínicos y estudios experimentales, debe cumplir unos criterios establecidos [1-4]. Un biomarcador debe responder a un problema asistencial concreto, relacionarse con un evento clínico o un tratamiento de forma consistente, ser reproducible en su adquisición y análisis, y presentar una sensibilidad y especificidad fiables para la práctica clínica.

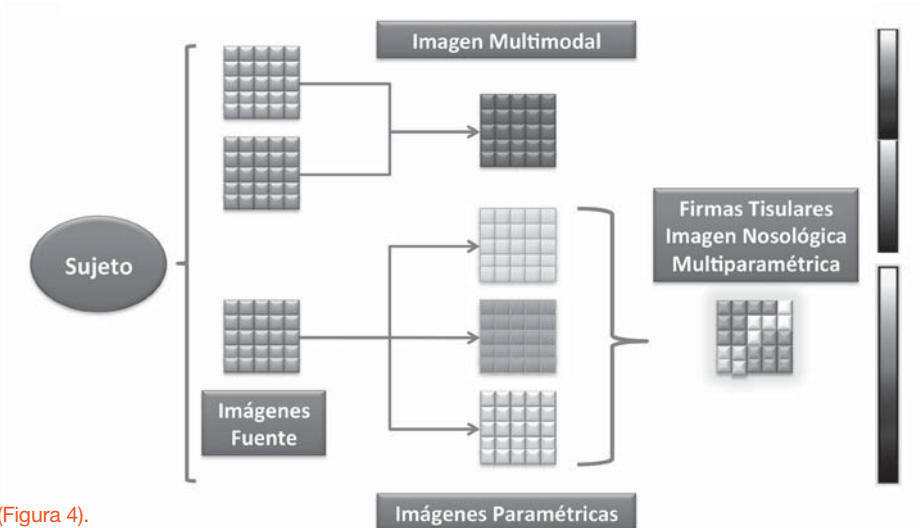
La adquisición de imágenes apropiadas, su análisis computacional (preparación y extracción de atributos y parámetros), la generación de modelos estimativos (preparación de datos, estadísticas, agrupaciones) y su validación posterior son aspectos esenciales en este proceso de implementación [1-8]. En este sentido, y como ejemplos, no pueden obtenerse biomarcadores de densidad celular de un tumor en RM con la mayor exactitud posible si la secuencia de difusión (DW) no se obtiene con un número suficiente de valores-b para ajustar la caída biexponencial de la señal; ni se puede calcular la disminución de espesor y concentración neuronal si la imagen RM de los hipocampos obtenida con secuencias potenciadas en T1 se desvían considerablemente de la resolución espacial necesaria (≤ 1 mm). El control durante todo el proceso de la resolución espacial, resolución dinámica, relación señal-ruido y resolución de contraste es crucial para minimizar la variabilidad en la obtención de los parámetros examinados. Unos parámetros consistentes y coherentes en la forma de biomarcadores de imagen, serán las entradas adecuadas para entrenar modelos descriptivos y predictivos en base a las correlaciones observadas con esa realidad biopatológica y los resultados clínicos finales que se desea estimar.

Los pasos críticos que deben estar documentados para cualquier métrica que se defina como biomarcador de imagen incluyen [1-3,7-8]:

- la definición técnica de las imágenes adquiridas (equipo, resolución),
- su preparación (filtros, marcos de referencia espacial y de señal, segmentación de órganos y tejidos),
- la extracción vóxel-a-vóxel de la información (atributos de la imagen, modelado dinámico de la señal),
- las medidas representativas de órganos y lesiones (ajustes dinámicos por subpoblaciones o hábitats, calibración con fantomas o patrones de referencia, descriptores estadísticos),
- y la validación tanto en una muestra pequeña (prueba de principio) como en la población más general (prueba de efectividad) (Figura 3) [3-8].

Como vemos, las imágenes paramétricas expresan la distribución en un órgano o en una lesión del parámetro que estamos evaluando. La combinación multivariante, por métodos estadísticos, de minería de datos o cualquier otro método de agrupamiento, genera imágenes multiparamétricas que representan espacialmente soluciones más complejas, incluyendo diversos parámetros vóxel-a-vóxel, como firmas tisulares de un fenómeno o fenotipo (Figura 4).

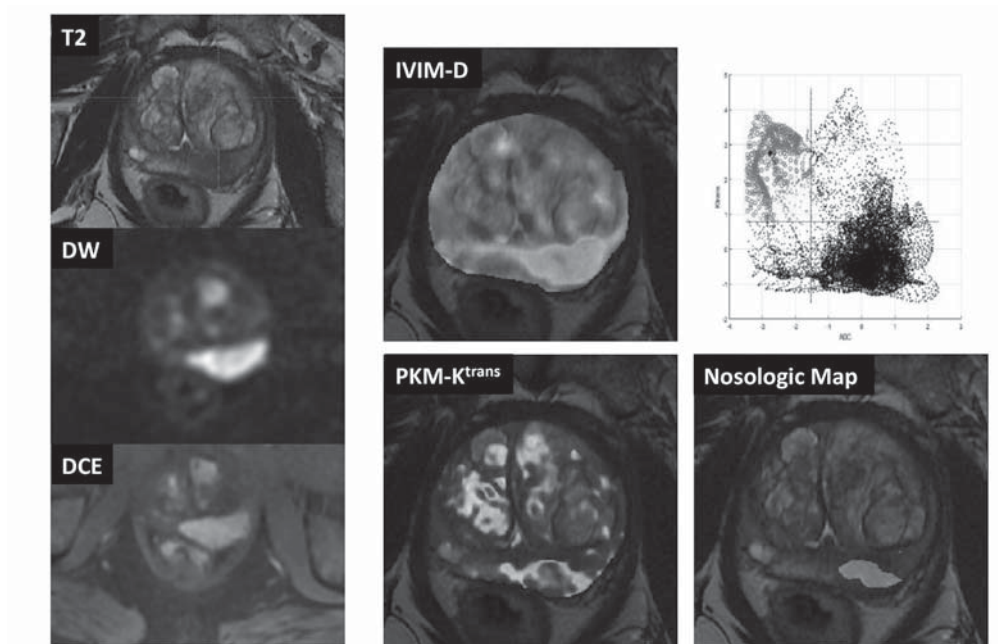
Imágenes Multimodales, Paramétricas y Multiparamétricas



(Figura 4).

Flujo de datos desde la obtención de imágenes fuente en un sujeto hasta la generación de las firmas tisulares de los tejidos mediante las imágenes nosológicas. A partir de las imágenes fuente se extraen imágenes paramétricas formadas por biomarcadores de imagen. Su combinación posterior mediante técnicas estadísticas multivariantes genera imágenes nosológicas, actuando como firmas tisulares.

Este enfoque tiene como objetivo mejorar el análisis estadístico unidimensional en la toma de decisiones. Por ejemplo, la anomalía cerebral asociada a la esquizofrenia es más consistente cuando se observan en las misma zona una reducción en la densidad neuronal y una alteración en la respuesta funcional frente a estímulos auditivos emocionales [10]. Sirve también como ejemplo en oncología la gradación de la agresividad de los carcinomas de próstata mediante el análisis voxel-a-voxel de aquellas zonas que presentan de forma simultánea una mayor celularidad, observada como restricción del parámetro D-IVIM, y una mayor permeabilidad capilar por neoangiogénesis, observada como un mayor Ktrans [11] (Figura 5).



(Figura 5).

Proceso completo en un caso de cáncer de próstata en un paciente de 62 años. A partir de las imágenes fuente (T2, DW, DCE) se extraen imágenes paramétricas que permiten visualizar la distribución de biomarcadores de imagen relacionados con celularidad (IVIM-D) y angiogénesis (PKM-Ktrans). Su análisis multivariante y extracción de agrupaciones mediante técnicas de agrupamiento (clustering) jerárquico permite obtener el mapa nosológico con la zona probablemente maligna.

Aunque los parámetros que definen un biomarcador ideal pueden establecerse en condiciones experimentales con bastante éxito, su universalización práctica está sujeta a grandes complejidades. Un biomarcador debe adquirirse en equipos comerciales (teniendo en cuenta las diferencias en los parámetros de adquisición), tecnológicamente estables (evitando variabilidad por actualizaciones), y utilizando métodos accesibles (evitando tecnologías poco disponibles), para asegurar su utilización en la práctica clínica real. Este biomarcador ideal debe ser clínicamente útil (permitiendo una mejora en el proceso clínico con el que está relacionado), tener una alta sensibilidad (en relación con cambios menores en el evento que observa), y una alta fiabilidad (para clasificar correctamente como anormal un hallazgo alterado) y especificidad (para etiquetar como sanos aquellos tejidos identificados como negativos al parámetro). Sólo así puede ga-

rantizarse que el biomarcador está relacionado estrechamente con el proceso biológico o la condición patológica inferida. Finalmente, el biomarcador ideal debe obtenerse con unos costes asumibles (en tiempo de obtención, automatización del proceso y precio final).

Una parte indispensable en el proceso de implantación de un biomarcador es su validación [8]. Este proceso se establece a dos niveles. Por un lado, está el control de la variabilidad en la obtención del dato, proceso que constituye la validación técnica. En ella se debe controlar la precisión o estabilidad de los datos mediante el control de los coeficientes de correlación intraclase cuando se analizan la repetitividad (variabilidad en los resultados cuando se repite su obtención en ausencia de cambios: mismos equipos, pruebas test-retest) y su reproducibilidad (variabilidad de las métricas cuando se repiten cambiando alguna condición del experimento: otros centros, otros equipos, otros datos independientes). También es necesario controlar la exactitud de las medidas, es decir, su asociación con la realidad (medida con maniqués o patrones de referencia). En esta validación técnica debe evaluarse también si los datos obtenidos son redundantes, es decir, si tienen una alta correlación (p.ej., si la curtosis, la asimetría y la homogeneidad estuvieran muy correlacionadas en un tumor, sólo deberíamos usar una de ellas en el modelo de estimación, generalmente aquella que presente una mayor varianza entre los sujetos, por representar mejor la variabilidad biológica). La Validación Clínica indica la relevancia del biomarcador y necesariamente complementa a la Técnica. Esta parte clínica evalúa la fiabilidad del marcador para relacionarse con los resultados clínicos en el mundo real y su impacto en lo observado en la práctica clínica habitual.

Los biomarcadores de imagen representan variables cuantitativas con su distribución espacial en un órgano o lesión. Estas imágenes pueden representar parámetros aislados o su combinación multiparamétrica que mejor se relacione con el evento al que se subroga. Los biomarcadores deben validarse tanto en su extracción técnica como en su correlación clínica.

Informe Estructurado con Biomarcadores

Para poder innovar en la práctica clínica y validar su uso en situaciones reales, los biomarcadores obtenidos deben obtenerse y emplearse complementando la información cualitativa que se genera con los informes radiológicos. Un sistema apropiado para incorporar y transmitir estos resultados es el Informe Estructurado [5].

La arquitectura del informe estructurado está diseñada como un medio de codificación de la información pertinente asociada a un estudio realizado para una enfermedad concreta. Este informe introduce los campos que deben contestarse (las preguntas relevantes al evento clínico que justifica la prueba) como elementos comunes y sus posibles respuestas como objetos de información que se almacenan para su análisis (búsqueda, extracción, estadística, agrupamientos e inferencias). Además, esta organización puede complementarse con la información obtenida de aquellos biomarcadores de imagen que se consideren relevantes a la enfermedad. Así, el informe estructurado del carcinoma hepatocelular puede incluir datos de la heterogeneidad, celularidad y neoangiogénesis del tumor tras la extracción automática (procesado y segmentación del tumor, obtención de su curtosis, coeficiente de difusión aparente y área bajo la curva del tumor y de sus principales subregiones-hábitats). Además, todos los datos del informe estructurado se asocian con el paciente y su episodio en el sistema de información radiológico pertinente, pudiendo las imágenes generadas (paramétricas y multiparamétricas) guardarse en el PACS (sistema de almacenamiento de imágenes médicas). Para las métricas representativas del proceso que se evalúa con los biomarcadores debe hacerse constar su método de obtención, su validación técnica y precisión, y su posible valor clínico.

Este nuevo informe radiológico con inclusión de los biomarcadores de imagen proporciona el beneficio de generar una base de datos bien estructurada y completa conforme se evalúan los casos en el entorno clínico. Por ejemplo, en los estudios de RM realizados a pacientes con deterioro cognitivo se complementará la información radiológica usual general con las métricas de atrofia focal, volumetría y espesor cortical generadas, permitiendo implementar modelos de estimación diagnóstica, fenotipado y gradación de la enfermedad. Del mismo modo, será oportuno analizar la proporción grasa (intraabdominal/subcutánea) y la atrofia muscular en los estudios de TC realizados a pacientes adultos para así alertar de la existencia de síndrome metabólico y del posible daño cardiovascular asociado.

Estos datos y las imágenes desde las que se extraen deben estructurarse como repositorios conocidos como Biobancos de Imágenes [12].

Los Informes Estructurados presentan una arquitectura diseñada como un medio de codificación de la información asociada a un estudio en el contexto de una enfermedad determinada. Estos campos constituyen elementos de la base de datos a la que se puede asociar la información cuantitativa de los biomarcadores extraídos en esas imágenes.

Biobancos de Imágenes y Datos del Mundo Real

Los biobancos son depósitos organizados de muestras biológicas, fundamentales para la investigación clínica y la innovación en medicina personalizada. Estos repositorios tienen establecidos unos controles de calidad en la colección de muestras, su estandarización para la manipulación y sus protocolos legales para la protección de los datos. Los biobancos de imágenes son repositorios estructurados de imágenes digitales con sus metadatos asociados [12].

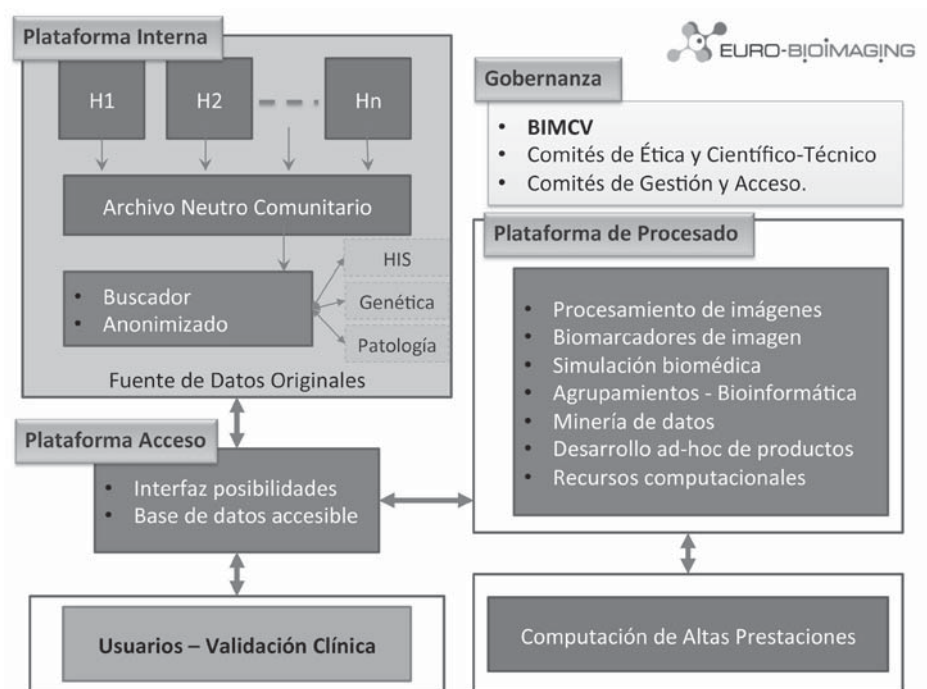
Los biobancos de imagen deben cumplir con la normativa vigente en materia de protección de datos y requieren de una estructura definida (incorporación de datos, ontología, rangos, dependencia, estratificación, asociación a otros datos como covariables, criterios de acceso, comités). El acceso y uso para proyectos de investigación de estas imágenes requiere, en cualquier caso, de procedimientos, autorizaciones, y acciones de ética, completitud y anonimización debidamente certificados. Los tratamientos de datos relativos a la salud se encuentran entre los especialmente protegidos por el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016, relativo a la protección de los datos personales de las personas físicas y a la libre circulación de estos datos (RGPD), y así ha sido recogido en la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales (LPDGD).

Los diferentes biobancos, según el tipo de muestra que recojan, pueden relacionarse entre sí para aumentar la calidad de las inferencias que generen los estudios realizados con sus datos.

Podemos considerar que los biobancos de imágenes son repositorios virtuales de información *in-silico* creados para que la comunidad científica pueda avanzar en la identificación de biomarcadores subrogados tempranos, el desarrollo de estudios con grandes grupos de población, y el análisis de patrones y comportamientos en las enfermedades raras. Estos biobancos incluyen imágenes e información relacionada generada en entornos clínicos asistenciales, generalmente diferentes a la obtenida en los ensayos clínicos [9,12].

En este sentido, dentro de la infraestructura Euro-Biolmaging, actualmente creado como ESFRI, se ha generado la iniciativa del Nodo Valenciano como un biobanco generado para facilitar en abierto el acceso a una gran base de casos organizados y estructurados (Figura 6). Los objetivos principales de este

biobanco se centran en generar evidencia del impacto que los nuevos biomarcadores de imagen pueden tener en el diagnóstico temprano de la enfermedad, su fenotipado y gradación, la selección de las mejores terapias dirigidas, la evaluación de la respuesta al tratamiento y sus posibles efectos adversos.



(Figura 6).

Esquema de un protocolo retrospectivo observacional longitudinal in silico.

Los biobancos centralizados pueden pues considerarse como archivos organizados que constituyen una excelente plataforma integrando imágenes y otros datos clínicos y biológicos asociados. Estas infraestructuras proporcionan no sólo el acceso a las imágenes sino también la posibilidad de generar datos radiómicos y obtener servicios de procesamiento de imágenes, facilitando el acceso abierto a sus infraestructuras. Es una de las mejores herramientas para poder emular estudios clínicos observacionales con los datos in-silico disociados de los pacientes.

Los biobancos de imágenes son repositorios organizados fundamentales para la investigación clínica y la innovación en medicina personalizada. Su marco computacional intensivo proporciona a los investigadores herramientas, datos y ex-

perencia para mejorar la investigación con fenotipos computacionales y generar inferencia casual hacia una mejor atención médica a los pacientes.

Evidencia Médica e Inferencia Causal

Tanto las imágenes médicas digitales como las imágenes paramétricas computacionales y sus datos asociados constituyen una fuente de información muy relevante sobre el mundo real. En este sentido, podemos considerar que, de esta información obtenida en su mayor parte en condiciones de práctica clínica habitual, pueden extraerse conclusiones e inferencia de calidad. Aunque se reconoce que la mejor evidencia médica se extrae de estudios prospectivos controlados y aleatorizados, estos estudios no pueden dar soluciones a muchas decisiones clínicas por sus limitaciones metodológicas. Pretender que la medicina basada en la evidencia obligatoriamente requiere de estudios comparativos aleatorizados conduce a que muchas decisiones clínicas carezcan de una información pertinente [13,14]. Esos estudios clínicos prospectivos presentan la ventaja de su control exhaustivo de la homogeneidad y calidad de la muestra evaluada. Sin embargo, el tamaño de sus grupos (casos y controles) es limitado dados los criterios de inclusión estrictos que utilizan y el alto coste económico de su realización. Por ello, su evidencia está restringida a la población que han estudiado, una evidencia muy limitada dado el submuestreo introducido por los sesgos de inclusión. Trabajar con datos del mundo real, obtenidos en estudios de práctica clínica habitual, pueden conducir a evidencias del mundo real (*Real World Evidence*) si se emplean procesos analíticos adecuados que permitan convertir datos debidamente anonimizados en evidencias clínicas [15-16]. Aunque sus inconvenientes se relacionan principalmente con la heterogeneidad de los datos y la dificultad de controlar su calidad, presenta unas muy claras ventajas: series muy grandes de amplios grupos de población, inclusión de pacientes con comorbilidades como covariables para tener en cuenta, ventana temporal muy amplia desde el mismo momento de la concepción del estudio, y un mucho menor coste económico. Con la metodología adecuada, estos estudios generan evidencia representativa del mundo real y, por ello, más reproducible y veraz [17-19].

Debemos reconocer que pueden obtenerse resultados consistentes y con un alto nivel de evidencia si se controla adecuadamente la metodología de los estudios clínicos. Podemos construir estudios observacionales con datos retrospectivos, obtenidos desde repositorios y biobancos, con muestras amplias del mundo real, donde se minimice el sesgo del análisis de subpoblaciones muy

concretas que no representan la complejidad de la práctica habitual y no son en su mayor parte reproducibles.

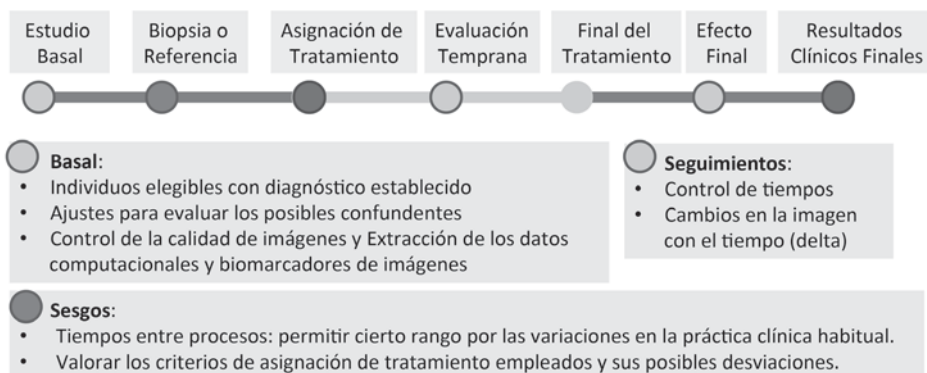
En ciencia, se conoce como crisis de replicación cuando los resultados publicados en muchos experimentos científicos no se pueden reproducir en investigaciones posteriores, por investigadores independientes (validación externa) o incluso por los investigadores originales (validación interna) de estos estudios[13]. Ante esta situación, es crítico determinar la validez de los resultados obtenidos y las diferentes razones del fracaso de replicación. Entre ellas cabe destacar la metodología estadística empleada [20] y el sesgo del submuestreo de la población como fundamentos de su incapacidad de predecir el comportamiento de grupos diferentes. La imagen aporta además incertidumbres propias que contribuyen a aumentar la heterogeneidad a los datos, incluyendo pequeñas diferencias en la adquisición de las imágenes y en su preparación y procesado de los datos. Por otro lado, cualquier estudio observacional está limitado al no poder detectar el espectro completo de enfermedad por la alta heterogeneidad biológica, el submuestreo poblacional y la variabilidad en el tiempo de las expresiones clínicas específicas [16].

Para minimizar el impacto de estas condiciones a la hora de generar evidencia de alto nivel existe la posibilidad de emplear datos del mundo real (RWD), incluyendo las imágenes médicas y sus datos computacionales, para emular estudios experimentales prospectivos (Figura 7). Para ello debe construirse el estudio desde el comienzo como si se tratara de un estudio prospectivo. Debe definirse la hipótesis a analizar, como la exposición de biomarcadores concretos en enfermedades o fenotipos diferentes, los criterios de inclusión para el reclutamiento de pacientes y controles, los criterios de exclusión, el control de las variables sistemáticas de confusión, la metodología para recopilar los datos, el patrón de referencia empleado, los criterios técnicos referentes a la obtención de imágenes y sus marcadores derivados, sus unidades y umbrales, los tratamientos acaecidos, los observadores y su experiencia, y el mantenimiento de un análisis ciego frente a las lecturas y recogida de datos [19]. Esta aproximación se beneficia, sin duda, si se emplea la lista de comprobación STROBE para los estudios observacionales en epidemiología [18].

Estudio Retrospectivo Observacional Longitudinal

Protocolo de Investigación Comparativa con Biobancos de Imágenes (RWD/RWE)

■ Emular un Estudio Clínico Observacional Prospectivo para obtener modelos estimativos objetivos para evaluar inferencias con los datos de imagen computacional, considerados como covariables “no-expuestas” ya que no se tuvieron en cuenta en la toma de decisiones.



Hernán MA, Robins JM. Using Big Data to Emulate a Target Trial When a Randomized Trial Is Not Available.. Am J Epidemiol. 2016;183:758-64.

(Figura 7).

Esquema general de la construcción del repositorio internacional de datos, el manejo de la imagen y la implementación de modelos multiescala para el desarrollo de una herramienta de ayuda a la toma de decisiones clínicas basadas en inteligencia artificial en niños con neuroblastoma y gliomas infiltrativos difusos del puente (PRIMAGE).

Inteligencia Artificial

Como se ha mencionado, el gran problema de la falta de implementación de los biomarcadores de imagen es la búsqueda de una alta reproducibilidad. Los resultados obtenidos en entornos concretos no son directamente extrapolables a otros centros. Pese a que se insiste en la necesidad de estandarización de las imágenes adquiridas, el hecho de alcanzar una convergencia entre los diferentes fabricantes y por lo tanto una solución al problema parece haber llegado a un límite operacional. Las imágenes obtenidas en equipos diferentes son distintas. Pequeños cambios en el inicio de la generación de los biomarcadores (adquisición de las imágenes) tienen un impacto muy relevante en los resultados obtenidos, imposibilitando universalizar sus estimaciones. Esta sensibilidad a los

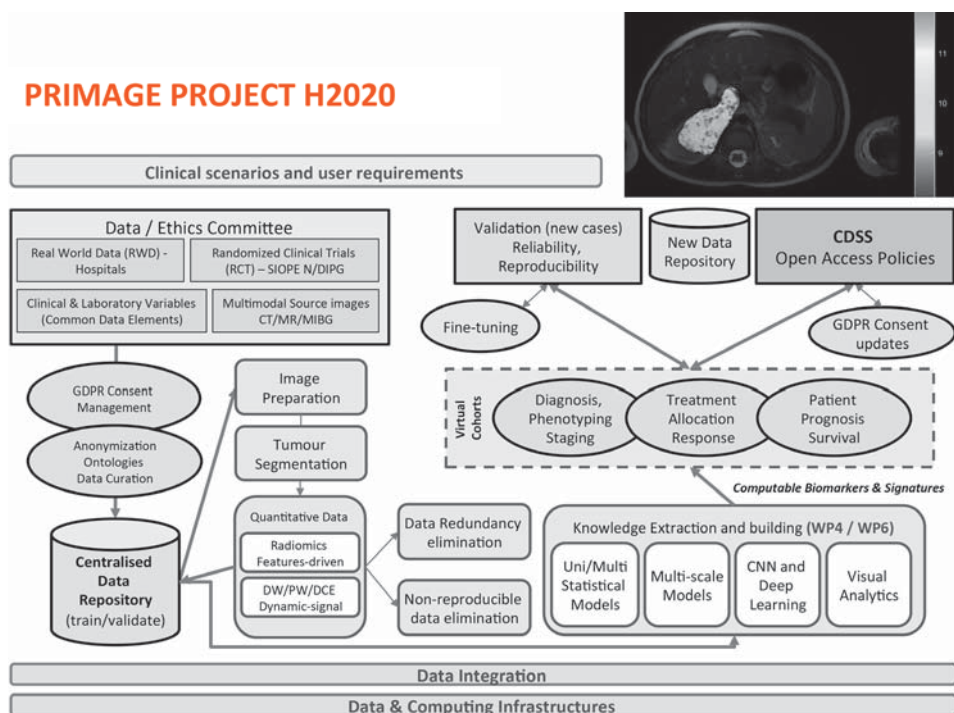
cambios en las condiciones iniciales es típico del Caos, con la aparición de un error acumulativo que parece cumplirse en los biomarcadores de imagen, como en otros procesos secuenciales de análisis o de fabricación. Sin embargo, esta sensibilidad al caos no impide una búsqueda de patrones estimativos mediante modelos que incorporen y manejen estas variabilidades en los datos iniciales. La Inteligencia Artificial, y muy especialmente las técnicas de *Deep Learning* (DL) mediante Redes Neuronales Convolucionales (CNN), parecen las soluciones ideales para implementar este análisis de patrones con grandes volúmenes de imágenes, sus metadatos, y las necesidades de inferir resultados clínicos concretos [9-16].

Una metrología basada en CNN permitiría estandarizar los parámetros estimativos extraídos de los modelos, como las mejores aproximaciones a la verdad. Esta aproximación podría extraer una inferencia causal de los datos del mundo real, a pesar de los niveles inherentes de incertidumbre y caos en las imágenes adquiridas en centros diferentes y con técnicas distintas. Los metadatos de las cabeceras DICOM de las imágenes tienen información de los equipos y las técnicas de adquisición. Sin embargo, se excluyen habitualmente en todas las metodologías de DL aplicadas a las imágenes médicas que se basan en CNN, ya que para estas redes se aplica transferencia de conocimiento (*transfer learning*) a partir de lo que han aprendido las redes analizando imágenes generalistas de la vida real. Por lo tanto, su explotación junto con la de las imágenes pueden ser de gran utilidad en este entorno.

La creación de estas redes requiere de una muestra de entrenamiento y otra de test. Dada la limitación en el número de pacientes y la existencia de estudios de imagen médica debidamente etiquetados, es habitual mejorar la generalización de estos algoritmos con técnicas de validación cruzada con k particiones aleatorias del conjunto de datos (*k-folds*), aumentando la potencia estadística de la inferencia. El conjunto de datos de test puede considerarse como una parte importante de la validación interna del sistema cuya finalidad es entregar modelos generativos de parámetros y resultados finales. Finalmente, debe realizarse una validación externa con control de sesgos sobre una serie de casos independientes, obtenidos en condiciones distintas, como prueba de efectividad. Esta validación debe garantizar tanto la potencia de la causalidad como la utilidad clínica del sistema desarrollado. Un ejemplo de esta aplicación de las CNN para generar modelos estimativos del comportamiento de las lesiones es el Proyecto Europeo PRIMAGE (H2020-SC1-DTH-2018-1) donde se pretende desarrollar y validar una metodología avanzada para apoyar la toma de decisiones en la gestión clínica

de los tumores sólidos malignos en el niño mediante el análisis por inteligencia artificial de RWD con imágenes médicas para generar RWE como herramienta de ayuda al fenotipado en oncología pediátrica (Figura 8).

Las soluciones de DL con CNN se están consolidando como la mejor opción para generalizar y reproducir los modelos basados en biomarcadores de imágenes estimativos de eventos clínicos (fenotipado, gradación, estadificación, predicción de respuesta, pronóstico) asociados a una enfermedad.



(Figura 8).

Conclusiones

La imagen computacional y sus modelos estimativos del comportamiento de la enfermedad en un paciente dado constituyen un campo de investigación e innovación para inferir causalidades muy importante en la Medicina de Precisión. Su desarrollo parejo al de los Informes Estructurados y Biobancos de Imágenes como repositorios de datos *in-silico* ha permitido inferir causalidades relevantes en el diagnóstico, fenotipado de comportamiento, respuesta al tratamiento y estimación de factores pronósticos. Los estudios clínicos observacionales con datos digitales retrospectivos, obtenidos de repositorios bien estructurados, son

capaces de generar resultados con una alta calidad evaluando muchos datos (macrodatos, informes estructurados, radiómica y biomarcadores de imagen) y minimizando el problema del submuestreo.

De esta forma, los datos del mundo real (RWD) permiten, analizados como estudios clínicos experimentales, obtener inferencias con un alto grado de evidencia (RWE) cuando se controla la calidad de los datos, las variables de confusión y los sesgos metodológicos. Esta evidencia, comparada con la obtenida por estudios prospectivos sobre poblaciones más pequeñas y más homogéneas, puede ser más reproducibles y fiable, más generalizada y universal, y sobre aspectos también más relevantes para los sistemas sanitarios.

La Inteligencia Artificial ayudará en la evaluación crítica de los niveles de evidencia y los grados de recomendación, nos aproximará a la verdad y minimizará la incertidumbre en su precisión, permitiendo la implementación de estudios observacionales retrospectivos con biobancos de imágenes médicas para obtener una inferencia más fiable y generalizada.

Los estudios retrospectivos observacionales in-silico sobre biobancos de imágenes, empleando biomarcadores de imagen e inteligencia artificial, es un enfoque cuya metodología sistemática permite obtener una alta precisión para generar evidencia en la implementación de los biomarcadores de imagen en el mundo real.

Agradecimientos:

Muy especialmente al personal del Grupo de Investigación Biomédica en Imagen (GIBI230) y de la Plataforma de Radiología Experimental y Biomarcadores de Imagen (PREBI) en el Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, y de QUIBIM, por sus aportaciones en la concepción y diseño de esta metodología.

Referencias

- [1] Martí-Bonmatí L, Alberich-Bayarri A, García-Martí G, Sanz Requena R, Pérez Castillo C, Carot Sierra JM, Manjón Herrera JV. Biomarcadores de imagen, imagen cuantitativa y bioingeniería. Radiología. 2012; 54(3):269-78.
- [2] European Society of Radiology. ESR statement on the stepwise development of imaging biomarkers. Insights Imaging. 2013; 4(2):147-52.

- [3] Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther.* 2001; 69(3):89-95.
- [4] Schuster DP. The opportunities and challenges of developing image biomarkers to study lung function and disease. *AM J Respiratory Med.* 2007; 176:224-30.
- [5] Martí-Bonmatí L, et al. Cómo integrar la información cuantitativa en el informe radiológico del paciente oncológico. *Radiología.* 2018; 60:43-52.
- [6] <https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DrugDevelopmentToolsQualificationProgram/BiomarkerQualificationProgram/ucm535922.htm>
- [7] Carot JM, Conchado A. Detecting measurement biases: sources of uncertainty, accuracy, and precision of the measurements. En: *Imaging Biomarkers. Development and Clinical Integration.* Editores: Martí-Bonmatí L, Alberich-Bayarri A. Springer 2017, 101-113. ISBN 978-3-319-43504-6
- [8] Manikis GC, Papanikolaou N, Matos C. Validating the imaging biomarker: the proof of efficacy and effectiveness. En: *Imaging Biomarkers. Development and Clinical Integration.* Editores: Martí-Bonmatí L, Alberich-Bayarri A. Springer 2017, 115-122. ISBN 978-3-319-43504-6
- [9] Alberich-Bayarri A, Martí-Bonmatí L. Imaging Biomarkers and Imaging Biobanks. En: *Artificial Intelligence in Medical Imaging.* Editores: Ranschaert ER, Morozov S, Algra PR. Springer Nature 2019, 119-128.
- [10] Martí-Bonmatí L, Lull JJ, García-Martí G, et al. Chronic auditory hallucinations in schizophrenic patients: MR analysis of the coincidence between functional and morphologic abnormalities. *Radiology.* 2007;244(2):549-56.
- [11] Sanz-Requena R, Martí-Bonmatí L, Pérez-Martínez R, García-Martí G. Dynamic contrast-enhanced case-control analysis in 3T MRI of prostate cancer can help to characterize tumor aggressiveness. *Eur J Radiol.* 2016; 85(11):2119-2126.
- [12] European Society of Radiology. Position paper on imaging biobanks. *Insights Imaging.* 2015;6:403.
- [13] Baker M. 1,500 scientists lift the lid on reproducibility. *Nature.* 2016. 26;533(7604):452-4
- [14] Von Elm E, et al. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement. *Ann Int Med* 2007;147:573-77

- [15] Hernán MA, Robins JM. Using Big Data to emulate a target trial when a randomized trial is not available. *Am J Epidemiol*. 2016; 183:758-64.
- [16] Martí-Bonmatí L. La radiómica y los biomarcadores de imagen en los estudios clínicos observacionales con datos retrospectivos. *Anales Real Academia de Medicina*. 2019 (en prensa)
- [17] Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, et al.; Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD initiative. *Clin Radiol*. 2003 Aug;58(8):575-80.
- [18] Von Elm E, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement. *Ann Int Med* 2007;147:573-77
- [19] Hernán MA, Robins JM. Using Big Data to Emulate a Target Trial When a Randomized Trial Is Not Available. *Am J Epidemiol*. 2016;183:758-64.
- [20] Ioannidis JP. Why most clinical research is not useful. *PLoS Med*. 2016. 21;13(6):e1002049.

Tablas

Tabla 1. Clasificación de los Biomarcadores (con modificaciones de 6)

Diagnóstico/Fenotipado: detectan o confirman la presencia de un proceso patológico, una enfermedad concreta o un subtipo de la enfermedad.
Susceptibilidad: identifican el potencial para desarrollar una enfermedad.
Predictivo: señalan a los individuos con más probabilidades de experimentar con el tratamiento un efecto favorable (o desfavorable).
Respuesta: muestran el efecto biológico generado por el tratamiento.
Seguridad: indican la probabilidad, presencia o grado de toxicidad como efecto adverso al tratamiento.
Pronóstico: determinan la probabilidad o el tiempo a un evento clínico, recurrencia o progresión de la enfermedad, y la supervivencia del paciente.

6.Desde la investigación a la práctica clínica de precisión en oncología médica

Ruth Vera García

RUTH VERA GARCÍA

Ruth Vera García es Especialista en Oncología Médica formada en el Servicio de Oncología Médica del Hospital Universitario Valle de Hebrón (Barcelona). Desde el año 2004 es Jefe de Servicio de Oncología Médica del Hospital de Navarra y posteriormente del Complejo Hospitalario de Navarra. Durante un año (2011-12) asumió el puesto de Director Médico del Complejo Hospitalario de Navarra para continuar posteriormente en el puesto de Jefe de Servicio. Es responsable de la Estrategia del Cáncer en Navarra (Plan de Salud 2014-2020). Miembro de la Estrategia del Cáncer del Sistema Nacional de Salud. Postgrado en Dirección de Procesos de Negocio Oncoproces (Gestión de procesos en Oncología) por la Universidad de Navarra. Diploma en Evaluación de Tecnologías Sanitarias por la Universidad Pompeu Fabra. Miembro de la Comisión de Investigación del Servicio Navarro de Salud Coordinadora de Investigación del Complejo Hospitalario de Navarra. Presidenta del Grupo de Investigación Clínica en Oncología (Navarrabiomed-Fundación Miguel Servet). Miembro del Comité Científico Interno del IdISNA (Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra). Miembro de la Comisión Nacional de la Especialidad de Oncología Médica. Profesor Asociado de la Facultad de Medicina de la Universidad de Navarra desde el 2009-actualidad. Su mayor interés tanto en investigación como a nivel asistencial se centra en Tumores Digestivos. Es miembro del Grupo de Tumores Digestivos (TTD), del Grupo Español de Tumores Neuroendocrinos (GETNE) y del Grupo Español Multidisciplinar en Tumores digestivos (GEMCAD). Durante estos años ha desarrollado una intensa labor asistencial e investigadora, contando con más de 150 publicaciones en revistas científicas nacionales e internacionales, ponencias en congresos y participación en capítulos de libros. En este momento una de sus mayores áreas de interés es la evaluación de resultados en salud con la definición de indicadores comunes en cáncer que nos permitieran tener un cuadro de mando en los hospitales para podernos evaluar, predecir mediante el uso de nuevas tecnologías el valor que nos aportan los fármacos para pacientes concretos y en un futura poder elegir el mejor tratamiento para cada paciente. Es un área de investigación clave en estos momentos en Oncología.

Introducción

En los últimos años, diferentes términos, tales como medicina genómica o medicina personalizada, han hecho referencia a lo que ya últimamente llamamos medicina de precisión, lo que da a entender que este concepto no está solamente relacionado con las alteraciones genómicas ni con personas individuales, sino con el conjunto de individuos que conforman una población e interesa también a otras ciencias ómicas (proteómica, radiómica, metabolómica, ...), al conjunto de datos clínicos del paciente y a su entorno.

Una de las definiciones más aceptadas de este término, es la propuesta por el US National Institutes of Health, que lo define como “un abordaje emergente para el tratamiento y la prevención que tiene en cuenta la variabilidad individual desde el punto de vista genético, ambiental y del estilo de vida de cada individuo” [1]. De acuerdo con esta definición, la medicina de precisión debe ser una herramienta que nos permita la segmentación de la población adecuando a cada individuo las mejores estrategias preventivas, diagnósticas y de tratamiento.

Actualmente, el incremento del conocimiento de las bases moleculares y genéticas de la enfermedad, así como de la radiómica, farmacogenómica, metabolómica, etc ..., nos está permitiendo la identificación de un gran volumen de biomarcadores que permiten diagnósticos y tratamientos más precisos e individualizados. Esta gran cantidad de información hace también necesaria la implicación de especialistas en el análisis de grandes volúmenes de datos que, además, precisan de ser compartidos, analizados y comparados entre diferentes poblaciones lo que precisa de una legislación específica en la privacidad y confidencialidad de los datos clínicos de los pacientes.

Esta nueva forma de entender las enfermedades tiene dos consecuencias inmediatas. Por un lado, estos nuevos biomarcadores nos permiten estimar riesgos y tomar decisiones en el diagnóstico y tratamiento de forma más precisa. Patologías que eran consideradas como una única entidad, las podemos disgregar en varias entidades que responden a diferentes tratamientos. Por otro lado, diferentes entidades, en base a una fisiopatología similar a nivel de sus alteraciones moleculares, pueden ser tratadas de una forma común.

La incorporación de todo este nuevo conocimiento a la práctica clínica se ha de realizar de forma rigurosa, adoptándose aquellas medidas que hayan de-

mostrado eficacia, seguridad y coste-efectividad. También, y sobre todo en los aspectos relativos a la investigación, se ha de desarrollar de forma coordinada, evitando duplicidades en las líneas de investigación o investigaciones deslavazadas sin capacidad de arrojar conclusiones.

Necesidad de una estrategia

La complejidad de la atención sanitaria basada en la medicina de precisión, el alto coste de su implementación y la necesidad de imbricar la asistencia con la investigación, hace que sea necesario un enfoque multifactorial, incluyendo acciones institucionales, normativas legales, acciones científico-técnicas acciones de formación de los especialistas, acciones de comunicación a la sociedad así como la colaboración entre los diferentes actores implicados.

Diversos países como Francia (France Medicine Genomique 2025) [2], Estados Unidos (Precision Medicine Initiative) [3], Reino Unido, Alemania, Finlandia o Estonia han desarrollado estrategias de precisión a nivel nacional. El International Consortium for Personalized Medicine [4] es el plan más importante a nivel europeo. Estos planes están encaminados a la movilización de la industria y la tecnología en el desarrollo de herramientas necesaria en la medicina de precisión, a la creación de infraestructuras, la captación de fondos y a la progresiva implementación de los nuevos conocimientos en la práctica clínica habitual. Uno de los aspectos más relevantes en la implementación de la medicina de precisión es la forma en la que los hospitales proveen atención a los pacientes con cáncer se adecuan a esta nueva manera de atender a los pacientes

Oportunidades

Aunque la implementación de una estrategia basada en la medicina de precisión implica un alto consumo inicial de recursos, abre también una ventana de oportunidad ya que potencia la eficiencia y la efectividad en los procesos diagnósticos y terapéuticos, a la vez que señala los pacientes que se pueden beneficiar de estrategias preventivas.

La medicina de precisión nos permite elegir la mejor estrategia terapéutica en función del mecanismo molecular de cada patología y también, en función de otros marcadores como el análisis de texturas en resonancia magnética u otros

marcadores emergentes. Esto evita la exposición de los pacientes a tratamientos que van a ser efectivos a la vez que se dirige el gasto hacia tratamientos más eficaces a la vez que se evitan las complicaciones de la exposición de los pacientes a tratamientos no eficaces. El análisis de la variabilidad genética que determina el metabolismo de los fármacos permite administrar esquemas de tratamiento que disminuyan los efectos secundarios de los mismos.

La generación de datos referentes a resultados de salud mediante análisis de grandes volúmenes de información, debe contribuir a la racionalización del gasto sanitario y en último término, contribuir a la sostenibilidad del sistema

Implantación de la medicina de precisión en la práctica clínica

Como decíamos arriba, la incorporación de la medicina de precisión a la práctica clínica ha de ser progresiva y racional. Ante la plétora de nuevo conocimiento, una gran cantidad de nuevos biomarcadores y de nuevas posibilidades de tratamiento, no hemos de caer en la tentación de incorporarlos a las carteras de servicios y ofrecérselos a los pacientes antes de que hayan pasado los filtros de las agencias reguladoras y de los estudios de calidad con altos niveles de evidencia.

De hecho, esta manera de actuar es la que se ha venido manteniendo en los servicios de Oncología Médica en los primeros pasos de la medicina de precisión, incorporando progresivamente las determinaciones de biomarcadores (RAS, BRCA, ...), en la medida que su utilidad ha sido bien determinada previamente.

Desde un punto de vista estratégico, resulta de especial relevancia la creación de una estructura de nivel nacional en el marco de la implementación de la medicina de precisión, con la misión de evaluar y controlar la traslación de los hallazgos científicos a la práctica clínica habitual.

1. Implantación de sistemas informáticos

- Para la implantación de la medicina de precisión, es necesario el desarrollo de sistemas informáticos que permitan incorporar, manejar y compartir una gran cantidad de datos generados mediante las técnicas de secuenciación de nueva generación, la incorporación de otros biomarcadores, los datos clínicos y los ambientales (Big Data y soluciones TIC).

- Esto requiere integrar a otros profesionales (matemáticos, bio-informáticos) que actualmente no están integrados en los servicios médicos o en los sistemas de salud salvo en el entorno de determinados grupos de investigación.
- Modificaciones de las historias clínicas informatizadas de forma que incorporen con datos estructurados la información referente a datos clínicos, los datos de pruebas complementarias, informes clínicos, estilos de vida y tratamientos fallidos.
- Desarrollo de modelos de recogida de datos con indicadores comunes.
- Implementación de técnicas seguras de almacenaje de los datos obtenidos, bases de datos comprensivas, validadas y accesibles que sean accesibles a la comunidad científica y que se puedan analizar los datos obtenidos mediante el trabajo en red.

2. Desarrollo de un marco legal

- La implementación de las estrategias de medicina de precisión supone nuevos retos que implican a los ciudadanos y los sistemas sanitarios. Uno de ellos es encontrar el equilibrio entre los riesgos y los beneficios al presentarse unas nuevas implicaciones éticas, económicas, sociales y jurídicas, en especial en relación con la protección de datos.
- Por un lado, para la identificación de nuevos biomarcadores es necesaria la recolección y análisis de una gran cantidad de información (“análisis de big data”) procedente de todas las esferas del paciente (información clínica, molecular, estilos de vida, biobancos ,...). En este contexto debemos asegurar la confidencialidad de información personal sensible, especialmente en recolecciones de datos multicéntricas o multinacionales que requieren el uso compartido de datos.
- Por otra parte, es precisa la generosidad de los pacientes y de los individuos sanos para ceder su información, de forma que pueda ser incorporada a plataformas seguras de almacenaje y análisis, entendiendo que, el nuevo conocimiento redundará en el beneficio del conjunto de la sociedad.

- Un problema nuevo puede ser que, los test genéticos permiten identificar mutaciones responsables de una enfermedad que probablemente se desarrollará en el futuro, cuando no existen aún técnicas de prevención o tratamientos efectivos. Debe existir, por lo tanto, claridad regulatoria con el fin de garantizar que se respeta el principio de acceso universal y equitativo a la asistencia sanitaria, evitando el riesgo de exclusión de los ciudadanos en virtud de sus datos genéticos y su predisposición a padecer determinadas enfermedades.

3. Formación

Para muchos de los profesionales que proveen la asistencia sanitaria, en el momento actual es difícil interpretar e integrar esta avalancha de nuevo conocimiento con los conocimientos previos y la práctica clínica convencional. Es por ello que resulta fundamental incrementar los contenidos de genética, farmacogenética y otras ciencias ómicas en la formación pregrado, en la formación de postgrado y en la formación continuada implicando a las principales sociedades científicas y universidades.

Es también importante reforzar la formación de bioinformáticos y bioestadísticos en aspectos básicos para el manejo de información clínica y información procedente de paneles de secuenciación o de otros biomarcadores.

Es importante también hacer partícipe a la población general de los retos asociados a la implementación de la medicina de precisión. La población debe asumir también la importancia de su participación en estudios clínicos, de la recolección de muestras biológicas y de la generosidad en la cesión de información personal de forma debidamente anonimizada.

El traslado de la información obtenida a los pacientes y a la población general debe realizarse de forma especialmente cuidadosa. Las recomendaciones de tratamiento o de medidas preventivas han de realizarse con cautela sin crear sensación de alarma ante situaciones que no estamos capacitados para cambiar y sin producir una medicalización de la sociedad, o un incremento de la demanda sanitaria secundaria a la realización de pruebas innecesarias.

4. Control de calidad

La determinación de biomarcadores y el análisis de datos en centros de referencia deben garantizar que se realicen con los más altos estándares de calidad.

5. Centros de referencia

Una de las premisas de la medicina de precisión es la determinación y de un gran número de biomarcadores tanto en pacientes como en población sana y, de forma subsiguiente, el análisis de una gran cantidad de datos provenientes de la información clínica, los estilos de vida y los propios biomarcadores.

La complejidad de las determinaciones o la baja frecuencia con la que se realizan en algunas ocasiones, hace que estas determinaciones se deban realizar en centros de referencia. También esto está supeditado al grado de implantación que un biomarcador tiene en la práctica clínica. En función de estas variables y de criterios organizativos, las determinaciones se podrán realizar en los propios hospitales, mediante una organización en red para determinaciones moleculares o mediante la implantación de centros de referencia.

En cuanto a los análisis de datos, se han de centralizar en estructuras capaces de analizar los datos de grandes poblaciones.

Además, se ha de garantizar un acceso recíproco a la información entre los centros asistenciales y los centros de referencia, tanto en lo relativo a los biomarcadores como al conjunto de los datos.

También garantizar que las técnicas empleadas sean precisas y fiables.

6. Actualizarlas guías clínicas

Hemos de asegurar el empleo de la mejor evidencia científica disponible en investigación básica y traslacional. En la medida que los resultados son suficientemente robustos hemos de actualizar los protocolos y las guías de práctica clínica para incorporar las nuevas estrategias de diagnóstico y tratamiento.

7. Investigación básica

La posibilidad que tengamos en un futuro próximo de mejorar el tratamiento de los pacientes con cáncer, dependerá de la capacidad de acelerar el diseño y la realización de estudios basados en las ciencias ómicas, realizar estudios que analicen las relaciones farmacogenómicas/farmacocinéticas entre sí y, posteriormente, evaluar los resultados en salud.

Para aumentar nuestra capacidad investigadora y generadora de nuevos conocimientos, debemos obtener y almacenar muestras biológicas de todos los tumores, así como muestras de material no tumoral (tejido sano, sangre periférica, ...). Deberíamos poder realizar secuenciación en todos los pacientes con cáncer incluso en los familiares de primer grado cuando los tumores aparezcan antes de los 50 años o muestren agregación familiar. Los centros de investigación han de tener acceso al material necesario almacenado en biobancos.

8. Investigación clínica

En base a los datos obtenidos en la investigación básica, se desarrollarán los proyectos de investigación clínica.

Una de las diferencias que se van a producir en este escenario es el número de pacientes a incluir en los estudios y, por lo tanto, la forma de analizar los resultados de los mismos. Al realizarse estudios focalizados en alteraciones moleculares que se producen en un pequeño número de tumores, el reclutamiento será menor, por lo que es importante la realización de estudios en red en los que la capacidad de incluir pacientes sea mayor.

Por otro lado, los criterios de inclusión en los ensayos también van a cambiar. Clásicamente se han reclutado pacientes con un tipo de tumor (p. ej. Cáncer de pulmón) en un estadio determinado. Este modelo está sufriendo un cambio ya que, el criterio de reclutamiento no va a ser el tipo de tumor sino el tipo de alteración molecular, pudiendo incluso ser independiente del tumor (p. ej. Podemos incluir hepatocarcinomas, melanomas y cáncer de páncreas que compartan una misma alteración molecular).

La realización de estos estudios puede propiciar que los pacientes atendidos lejos de los centros de referencia no tengan acceso a ellos, por lo que hemos

de propiciar que todos los pacientes tengan oportunidades en los ensayos de investigación. Para ello, de nuevo la investigación en red es la forma de poder a incluir a todos los pacientes que se puedan beneficiar de los ensayos clínicos.

9. Evaluación de resultados en salud

En el proceso de implantación de una estrategia basada en la medicina de precisión, uno de los aspectos principales es la traslación de los nuevos conocimientos a los pacientes, en aspectos como cuántos de los nuevos avances llegan a una población, la rapidez con la que éstos se implementan y los criterios que se utilizan para incorporar estos avances en la cartera de servicios.

En nuestro sistema, clásicamente, la incorporación de nuevos tratamientos o de nuevas determinaciones diagnósticas, se ha llevado a cabo tras la comprobación de su eficacia en ensayos clínicos que proveen resultados con alto nivel de evidencia. Uno de los problemas de esta estrategia es que los resultados observados en los ensayos clínicos pivotaes, en ocasiones beneficios marginales, no encuentran una traducción en la práctica clínica habitual. Esto se produce sobre todo porque el paciente reclutado en ensayo clínico es un paciente “ideal”, lo cual no se corresponde con el día a día de la consulta. Esto se ha tratado de compensar mediante los estudios de vida real y, sobre todo, mediante las escalas de beneficio clínico desarrolladas por algunas sociedades científicas como ESMO y ASCO [5,7] que tratan de ir más allá de si el resultado de un ensayo ha sido o no estadísticamente significativo.

En las escalas de beneficio clínico de ESMO, no solo se cuantifica la magnitud del beneficio del *end point* principal del estudio (supervivencia global, tasa de respuesta, supervivencia libre de enfermedad, supervivencia libre de progresión,...) en función de diferentes situaciones clínicas (tratamiento adyuvante, tratamiento paliativo, tratamiento al final de la vida,...), sino que también se efectúa una corrección en base a los efectos secundarios provocados por los tratamientos.

Más recientemente, se ha avanzado un paso más, al incorporar a los parámetros medidos clásicamente en los ensayos clínicos, otros aspectos que son de relevancia para los pacientes. Mientras que clásicamente, la evaluación del tratamiento del cáncer de recto lo hemos realizado mediante el análisis de la supervivencia, la supervivencia libre de enfermedad, las tasas de recidiva local

y las tasas de colostomías, puede haber otros factores muy relevantes para el paciente como son el número de deposiciones, la incontinencia, la urgencia o la impotencia. Para evaluar todos estos aspectos se han desarrollado los Patients-Reported Outcome Measures (PROM).

Los PROMs son reportes que provienen directamente de los pacientes referentes a su estado de salud y sin interpretaciones de las respuestas por parte de un clínico o un psicólogo [8]. Algunos ejemplos de PROMs son:

- Valor percibido del tratamiento
- Calidad de vida relativa a la salud
- Adherencia a los tratamientos prescritos
- Síntomas como dolor, estreñimiento, vómitos, astenia, anorexia,...
- Ansiedad, depresión, miedo,...

El valor de los PROMs radica en su posibilidad de cuantificar de forma numérica las experiencias subjetivas de los pacientes, lo que permite valorar de forma efectiva las intervenciones en materia de salud que se realizan sobre un individuo concreto o sobre la población general. Son importantes por lo tanto en la toma de decisiones estratégicas y en la comparación de diferentes estrategias llevadas a cabo en diferentes poblaciones. En la actualidad disponemos ya de evidencia científica que soporta su utilización [9].

Los PROMs son también importantes desde el punto de los pacientes ya que les aportan algunos beneficios como son:

- Mejora el manejo de los síntomas [10]
- Mejora el cumplimiento y la continuación de los tratamientos quimioterápicos [11]
- Proporcionan una menor frecuencia de hospitalización
- Aumenta la supervivencia [11]
- Mejoran la calidad de vida y la satisfacción de los pacientes con los cuidados [12].

Los PROMs se pueden utilizar de formas diferentes:

- Los datos pueden ser utilizados durante el proceso asistencial. Podemos emplearlos para tomar decisiones clínicas en aspectos como el control de síntomas o la realización de ajustes en las dosis de los tratamientos.

- Los datos pueden ser utilizados en las decisiones estratégicas. Los servicios de salud pueden utilizar la información obtenida y analizada para planificar recursos, comparar estrategias, medir la calidad de las iniciativas previamente tomadas o reorganizar la asistencia [13].
- Los datos pueden ser utilizados para la provisión de información a los pacientes. El conocimiento de los datos reportados por pacientes previamente tratados nos permite anticipar a los nuevos pacientes no solo los resultados esperados, sino también las complicaciones y su impacto en la calidad de vida de los pacientes, de forma que los pacientes puedan tomar sus propias decisiones en base a información objetiva [14].

Aunque tradicionalmente los cuestionarios de los PROMs se han recogido en formularios de papel, actualmente tenemos la posibilidad de realizarlo en formularios electrónicos (ePROMs). Ambos sistemas han sido comparados evidenciándose similares mediciones [15,16], sin embargo, la utilización de formularios electrónicos presenta algunas ventajas como son un menor consumo de tiempo por parte del personal sanitario, los datos son más completos y el paciente los rellena con mayor facilidad [17].

En realidad, para trasladar los nuevos avances e implantar en la clínica los beneficios de una medicina de precisión, no hemos de evaluar solamente los resultados clínicos, ni siquiera los resultados clínicos junto con la experiencia de los pacientes. Hemos de tener en cuenta estos dos factores y también el factor coste que supone la implementación de una nueva estrategia de diagnóstico o de tratamiento. El conocimiento de todos estos factores es lo que llamamos “valor”, y es lo que nos debe indicar en último término si una nueva estrategia debe ser o no implementada. Es lo que llamamos salud basada en el valor.

En 1985, Michael E. Porter publica el libro *Competitive Advantage* (1985, Free press, NY), donde afirma que la meta de cualquier estrategia genérica es “Generar Valor para el Consumidor”, o lo que es lo mismo crear productos y servicios valiosos para el cliente. Posteriormente, en 2006, Michael E. Porter y Elizabeth Olmsted Teisberg publicaron el libro *Redefining Health Care: Creating Value-Based Competition on Results*, donde afirma que todas las partes implicadas en un sistema de salud se beneficiarán de un enfoque dirigido a la obtención de valor, el cual lo podríamos definir como la relación entre los resultados en salud y los costos precisados para obtener dichos resultados [18]. Posteriormente, para alcanzar estos objetivos, propuso una agenda estratégica que tiene 6 componentes [19]:

- Organización en unidades de prácticas integradas
- Medir los resultados y costos por cada paciente
- Dirigirse a pagos paquetizados para ciclos completos de atención
- Integrar la entrega de los servicios a través de recintos separados
- Expandir los servicios de excelencia
- Habilitar una plataforma de información

Valor= Resultados en salud / Costes precisados

Si para implementar un nuevo producto, lo realizamos atendiendo al concepto de salud basada en el valor, hemos de poder analizar las dos partes de la ecuación. En 2010, Michael E. Porter definió una estructura el análisis de los resultados [20]:

- Nivel 1: Estatus de Salud alcanzado. Se refiere a datos como la tasa de mortalidad, supervivencia global,...
- Nivel 2: Proceso de Recuperación. Incluye datos como efectos secundarios, ingreso hospitalario,...
- Nivel 3: Sostenibilidad del Estatus alcanzado. Se refiere a datos de secuelas o calidad de vida a largo plazo,...

Posteriormente, Boston Consulting Group y el Karolinska Institutet de Suecia, fundaron la organización International Consortium for Health Outcomes Measurement (ICHOM) para desarrollar conjuntos de mediciones de resultados estandarizados en salud. Esto debería permitir realizar análisis comparativos entre diferentes estrategias, evaluar su posibilidad de incorporarlas a la práctica clínica habitual.

Como vemos, la traslación de la investigación a la práctica clínica, es un proceso en el que necesitamos evaluar los resultados clínicos, el beneficio percibido por el paciente y el coste para el sistema sanitario. Solo con estas tres variables correctamente ponderadas podremos incorporar las nuevas estrategias a la práctica clínica sin comprometer la sostenibilidad del sistema. Las herramientas a las que anteriormente hemos hecho referencia como son las modificaciones en la historia clínica informatizada, el marco legal para la cesión y análisis de los datos, la centralización de determinaciones de los nuevos biomarcadores y de los análisis de datos, etc ... son pasos intermedios y necesarios para poder una asistencia sanitaria bajo el concepto de salud basada en el valor.

Referencias

- [1] National Institute of Health. What is precision medicine? [Citado 5/8/2017]. Disponible en: <https://ghr.nlm.nih.gov/primer/precisionmedicine/definition>
- [2] Aviesan, Alliance Nationale pour les Sciences de la Vie et de la Santé. France Médecine Génomique 2025. [Citado 5/8/2017]. Disponible en: <http://presse.inserm.fr/wp-content/uploads/2016/06/Plan-Franceme%CC%81decine-ge%CC%81nomique-2025.pdf>
- [3] The White House. Fact Sheet: President Obama's Precision Medicine Initiative. Lister Hill National Centre for Biomedical Communications. U.S. National Library of Medicine. National Institutes of Health. Dept of Health & Human Services. 30 May, 2017. [Citado 5/8/2017]. Disponible en: <https://obamawhitehouse.archives.gov/the-press-office/2015/01/30/fact-sheet-president-obama-s-precision-medicine-initiative>
- [4] ICPeMed International Consortium. Action Plan. Actionable Research and Support Activities Identified by the International Consortium for Personalised Medicine. March 2017. [Citado 5/8/2017]. Disponible en: http://www.icpermed.eu/media/content/ICPeMed_Actionplan_2017_web.pdf
- [5] Cherny NI1, Sullivan R2, Dafni U3, Kerst JM4, Sobrero A5, Zielinski C6, de Vries EG7, Piccart MJ8. A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Ann Oncol.* 2015 Aug;26(8):1547-73. doi: 10.1093/annonc/mdv249. Epub 2015 May 30.
- [6] Cherny NI1, Dafni U2, Bogaerts J3, Latino NJ4, Pentheroudakis G5, Douillard JY4, Tabernero J6, Zielinski C7, Piccart MJ8, de Vries EGE9. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Ann Oncol.* 2017 Oct 1;28(10):2340-2366. doi: 10.1093/annonc/mdx3
- [7] Cheng S, McDonald EJ, Cheung MC, Arciero VS, Qureshi M, Jiang D, Ezeife D, Sabharwal M, Chambers A, Han D, Leighl N, Sabarre KA, Chan KKW. Do the American Society of Clinical Oncology Value Framework and the European Society of Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale Measure the Same Construct of Clinical Benefit? *J Clin Oncol.* 2017 Aug 20;35(24):2764-2771. doi: 10.1200/JCO.2016.71.6894. Epub 2017 Jun 2. PMID:28574778

- [8] FDA Guidance for Industry. Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims. 2009. Available at <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM193282.pdf> Accessed Feb 2017.11. Canadian Institute for Health
- [9] Chen J, Ou L, Hollis SJ. A systematic review of the impact of routine collection of patient reported outcome measures on patients, providers and health organisations in an oncologic setting. *BMC Health Serv Res*. 2013; 13: 211.
- [10] Basch E, Jia X, Heller G, Barz A, Sit L, Fruscione M, et al. Adverse symptom event reporting by patients vs clinicians: Relationships with clinical outcomes. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101(23):1624-32.
- [11] Basch E, Allison MD, Mark GK, Howard IS, Clifford AH, Paul S, (2015). Symptom Monitoring With Patient- Reported Outcomes During Routine Cancer Treatment: A Randomized Controlled Trial, *J Clin Oncol* 2016; 34(6), 557–565.
- [12] Velikova G, Booth L, Smith AB, et al. Measuring quality of life in routine oncology practice improves communication and patient well-being: A randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2004; 22: 714– 724.
- [13] Canadian Institute for Health Information: Patient Reported Outcome Measures. Available at <https://www.cihi.ca/en/health-system-performance/quality-of-care-and-outcomes/outcomes/patient-reported-outcomemeasures> Accessed Feb 2017.
- [14] Frost MH, Bonomi AE, Cappelleri JC, Schünemann HJ, Moynihan TJ, Aaronson NK; Clinical Significance Consensus Meeting Group. Applying Quality-of-Life Data Formally and Systematically Into Clinical Practice, Mayo
- [15] Bliven BD, Kaufman SE, Spertus JA. Electronic collection of health-related quality of life data: Validity, time benefits, and patient preference. *Qual Life Res*. 2001; 10(1):15-22.
- [16] Gwaltney CJ, Shields AL, Shiffman S. Equivalence of electronic and paper-and-pencil administration of patient-reported outcome measures: a meta-analytic review. *Value Health*. 2008 Mar-Apr;11(2):322-33.
- [17] Velikova G, Wright EP, Smith AB, Cull A, Gould A, Forman D, et al. Automated Collection of Quality-of-Life Data: A Comparison of Paper and Computer Touch-Screen Questionnaires. *J Clin Oncol*. 1999 Mar;17(3):998-1007.
- [18] Porter ME, Teisberg EO. Redefining health care: creating value-based competition on results. Boston: Harvard Business School Press, 2006.

[19] Michael E. Porter y Thomas H. The Strategy that will Fix Health Care, el Harvard Business Review (HBR) 2013.

[20] Michael E. Porter. Measuring Health Outcomes, Diciembre de 2010 por el New England Journal Of Medicine.

7. El papel del Big Data en la medicina de precisión

Joaquin Dopazo Blázquez

JOAQUIN DOPAZO BLÁZQUEZ

Joaquin Dopazo es Licenciado en Química (1986) y doctor en Biología (1989) por la Universidad de Valencia. En la actualidad (desde 2017) es Director del Área de Bioinformática de la Fundación progreso y Salud y dirige el grupo de Bioinformática de Enfermedades Raras (BiER) del CIBERER (desde 2005) y el grupo de Genómica Funcional del Instituto Nacional de Bioinformática (FPS/ELIXIR-ES). Previamente ha dirigido el Departamento de Genómica Computacional del Centro de Investigación Príncipe Felipe (2005), la Unidad de Bioinformática del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (2000) y el grupo de Bioinformática de GlaxoWellcome SA (1995). Su área de investigación es la medicina personalizada y de precisión, y actualmente está poniendo las bases para facilitar el uso de datos genómicos de pacientes dentro del sistema de salud Andaluz. Fruto de su actividad investigadora ha publicado más de 300 artículos en revistas internacionales y tiene un índice H de 63. Ha promovido y está involucrado en numerosos proyectos de genómica nacionales e internacionales, entre ellos el primer proyecto regional de genómica, el pionero Proyecto del Genoma Médico (2011) de Andalucía.

Introducción

La paulatina digitalización de los sistemas de salud¹ junto con la adopción de nuevas tecnologías, entre las que se encuentran la imagen médica, la genómica y más recientemente los biosensores y la telemedicina, están generando datos de carácter clínico en cantidades masivas a un ritmo que nunca antes había sido conocido. Una de las consecuencias de esta transformación es que los sistemas de salud se están convirtiendo en uno de los mayores generadores de datos de nuestra sociedad, pudiéndose ya hablar con toda propiedad del *Big Data* clínico. Pero, ¿a qué nos referimos cuando hablamos de *Big Data*? El concepto de *Big Data* se acuña hacia 1990 y en la mayoría de las definiciones se hace referencia a su enorme volumen que excede las capacidades del software y los mecanismos convencionales de análisis². Y efectivamente, esto es lo que se está observando en el sistema de salud, donde el conocimiento médico está creciendo de forma exponencial³. Se ha estimado que hasta 1950 se necesitaban más de 50 años para que el conocimiento médico se duplicase, pero esta tasa de generación de conocimiento se aceleró a solo 7 años en 1980, a 3 años en 2011, y la proyección futura estima que en 2020 ocurrirá cada 73 días [1]. En este escenario, la capacidad de analizar datos biomédicos a la antigua usanza ha sido claramente sobrepasada por el volumen actual y la forma de interpretarlos necesita cada vez más de computación y software especializado [2]. Esto hace que dentro de los sistemas de salud el número de decisiones dependientes de sistemas informáticos y de sistemas de apoyo a la decisión esté creciendo enormemente.

Sin embargo, detrás de este aumento de la complejidad de los datos y de su procesamiento se esconde una oportunidad⁴. Estos datos, producto de la digitalización de los sistemas de salud, pueden ser usados para mejorar los procesos del sistema sanitario, para entender de forma retrospectiva cuales son las claves del éxito o el fracaso de tratamientos, etc. De hecho, con el crecimiento de las bases de datos en todos los sectores han florecido numerosas aplicaciones de metodologías de inteligencia artificial (IA), especialmente en el campo de la salud [3]. La IA está empezando a integrarse en distintos aspectos de la

¹ <https://salud-digital.es/wp-content/uploads/2019/03/Informe-sobre-Transformacion-Digital-en-Salud.pdf>

² https://en.wikipedia.org/wiki/Big_data

³ <https://www.elsevier.com/connect/medical-knowledge-doubles-every-few-months-how-can-clinicians-keep-up>

⁴ https://www.sas.com/en_us/insights/big-data/what-is-big-data.html

medicina, con la perspectiva de optimizar procesos, diagnósticos y tratamientos así como disminuir errores médicos [4], y es esperable que en un futuro próximo cualquier tipo de médico, desde especialistas a los de atención primaria, enfermería e incluso personal auxiliar, usarán algún tipo de aplicación de la IA [2].

En general, el *Big Data* clínico es el principal aliado de la medicina de precisión, también conocida como medicina P4 (por Predictiva, Preventiva, Personalizada y Participativa) [5], que busca formas más precisas de definir las enfermedades y para ello se basa principalmente en tecnologías genómicas, pero también en metodologías de análisis de otros tipos de *Big Data* clínico, como imagen médica, patología digital, datos de dispositivos, etc., para perfeccionar los diagnósticos y las decisiones sobre tratamientos y personalizar estas decisiones en lo posible. Por ello, además de aplicaciones de la IA en biomedicina [6] y salud [7] se están desarrollando nuevas aplicaciones de la IA específicamente en campos relacionados con el análisis computacional de datos genómicos y la bioinformática [8, 9].

Imagen médica

Una de las metodologías de IA que más éxito está teniendo en muchos campos es la de las redes neuronales profundas (DNN, del inglés *Deep Neural Network*), por su capacidad de reconocer patrones en imágenes, que van a ser de gran ayuda para interpretar radiografías, imágenes de patología digitalizadas, lesiones de piel, imágenes de retina, electrocardiogramas, endoscopias, e incluso signos vitales.

Tradicionalmente, la radiología, y más recientemente la patología digital, son disciplinas basadas en la generación y el uso intensivo de imágenes. Sin embargo, es bien conocido que el campo de imagen médica se caracteriza por la frecuente heterogeneidad observada entre el diagnóstico dado por diferentes patólogos [10]. La IA ofrece una oportunidad para aumentar la exactitud y la velocidad de diagnóstico, como se ha demostrado en diferentes estudios retrospectivos con *Big Data* clínico en los que los algoritmos de IA usados demostraron diagnosticar con el mismo grado de precisión metástasis en cáncer de mama cuando el patólogo no tenía límite de tiempo [11] o incluso mejor cuando se realizó la prueba en tiempos diagnósticos habituales [12].

En términos de eficiencia y racionalización del gasto hospitalario, se ha estimado que un sistema de IA puede procesar hasta 250 millones de imágenes médicas diarias a un coste inferior a 1000\$, con lo que el procesamiento automático de imágenes médicas podría ahorrar al sistema de salud millones de dólares [13]. Y no solo ocurre esto en patología digital, en otros tipos de imagen médica aparecen constantemente algoritmos de IA que igualan o superan a los patólogos en sus diagnósticos. Por ejemplo, en el diagnóstico de melanomas por análisis de las manchas de la piel, el trabajo más reciente publicado en la fecha de escritura de este capítulo muestra una red neuronal profunda que en el 85% de los casos supera a un dermatólogo en el diagnóstico [14]. En imagen de retina, el análisis de una cohorte de pacientes con más de 50 patologías retinales por oftalmólogos y un algoritmo de IA, la coincidencia entre expertos fue del 65% mientras que la IA no dejó de diagnosticar ningún caso urgente [15]. De la misma manera, la detección de pólipos en imágenes de colonoscopias es realizable en medio minuto con una precisión similar a la del gastroenterólogo [16]. Incluso otro tipo de imágenes como electrocardiogramas han sido procesados con gran precisión por algoritmos de IA [17]. Todos los resultados de análisis de datos de imágenes médicas apuntan en la misma dirección: los algoritmos de IA permiten su interpretación rápida y con gran exactitud, con una fiabilidad cuando no igual, superior a la de un humano [2].

La revolución genómica

Sin embargo, a pesar del volumen de datos generado por las tecnologías de imagen médica, éstas no son ni de lejos las que más van a contribuir al crecimiento del *Big Data* clínico. Las tecnologías de secuenciación han experimentado un desarrollo tan vertiginoso y formidable en las últimas dos décadas [18, 19], que el coste de secuenciar un genoma completo se ha reducido en un factor de más de 100.000 (ver Figura 1). Si otra industria, como por ejemplo la del automóvil, hubiese experimentado una bajada de precio similar, un vehículo de alta gama costaría en la actualidad menos de 50 céntimos. Algunos análisis que se han publicado recientemente comparando la generación de datos genómicos con otras entidades generadoras de datos como la astronomía, twitter o youtube concluyen que la genómica va a ser el dominio de *Big Data* que más necesidades de análisis de datos va a tener en cuanto a la adquisición de datos, la distribución y el análisis [20].

Las iniciativas recientes de generación de datos genómicos a gran escala, como el proyecto de los 1000 genomas [21], el atlas del genoma del cáncer (TCGA) con decenas de miles de muestras cancerosas junto con su muestra de tejido normal de referencia secuenciados [22] o el *Exome Aggregation Consortium* (ExAC) con más de 60,000 genomas y exomas humanos secuenciados [23], por citar las más conocidas, han generado repositorios públicos de datos genómicos con algunos datos clínicos de interés sobre miles de pacientes. Aún más masivas en términos de generación e datos son las iniciativas en marcha, como *Genomics England*, el proyecto de UK de los 100.000 genomas, ya en su recta final, [24] o el Proyecto de Arabia Saudí⁵ que también planea secuenciar un número similar de ciudadanos. En Islandia, un tercio de sus ciudadanos (unos 320,000) han donado sangre para realizar test genéticos [25], y en Estados Unidos [26], China [27] y Europa⁶ se han anunciado proyectos de secuenciación de 1 millón de genomas en los próximos años. Se ha estimado que es muy probable que al menos la cuarta parte de la población en los países desarrollados y la mitad de esa cifra en los países en desarrollo tengan secuenciados sus genomas antes de 2025 [20]. Con una perspectiva de una población mundial de más de 8000 millones de habitantes para esa fecha, el número de genomas será comparable a la distribución mundial actual de usuarios de internet⁷. Y este volumen es sólo si se tiene en cuenta el genoma del paciente. Si además tenemos en cuenta la posibilidad de secuenciar el cáncer, y no solo una muestra, sino de forma prospectiva longitudinalmente para cada paciente, es fácil ver que la secuenciación va a ser en breve el mayor generador de Big Data clínico.

⁵ <http://www.bbc.com/news/health-25216135>

⁶ <https://ec.europa.eu/digital-single-market/en/news/towards-access-least-1-million-genomes-eu-2022-1-year>

⁷ <http://www.internetworldstats.com/stats.htm>

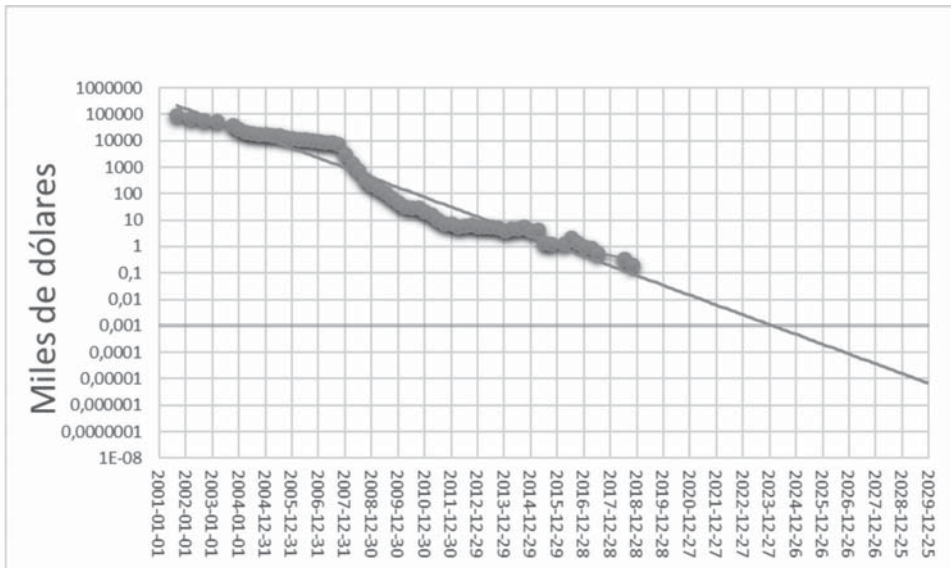


Figura 1. Coste de secuenciación de un genoma humano a lo largo de las últimas dos décadas y proyectado en el futuro. La escala vertical es logarítmica y la unidad es 1000\$, por lo tanto, el valor del eje en (línea horizontal azul) 0.001 corresponde a 1 dólar.

El uso hospitalario del *Big Data* genómico

El cambio más disruptivo producido por el uso masivo de tecnologías de secuenciación masiva ha sido una aceleración como nunca se había visto del descubrimiento de nuevas variantes y genes de enfermedad, sobre todo en enfermedades con una fuerte base genética y alta penetrancia, como las enfermedades raras (ER), muchas de ellas hereditarias y mendelianas [28-30], o el cáncer [31, 32]. En este escenario de descubrimiento continuo y de generación de datos, con logros previsibles como el que se puedan diagnosticar todas las enfermedades mendelianas en un futuro próximo [33], las aplicaciones clínicas están ganando importancia. De hecho, en un entorno clínico y con pacientes con fenotipos relativamente controlados, es posible diagnosticar con precisión mediante secuenciación exómica (WES, del inglés *Whole Exome Sequencing*) a más del 50% de estos [34, 35], y si se secuencia el genoma completo (WGS del inglés *Whole Genome Sequencing*) la tasa de éxito es incluso mayor [36], lo que sugiere que, debido a la continua reducción de costes, la WGS será en pocos años el test clínico por excelencia.

En este escenario, el principal obstáculo para el uso rutinario de la secuenciación masiva en la clínica no es el coste sino, paradójicamente, la forma en la que los datos genómicos del paciente se tratan para obtener el resultado final del test genético. Históricamente, la secuenciación masiva fue usada inicialmente en un contexto de investigación. Desafortunadamente, su posterior uso clínico heredó gran parte de los procedimientos de manejo de datos genómicos, muchos de los cuales están lejos de ser óptimos en la práctica clínica. Por ejemplo, es bastante común que equipos de bioinformáticos, usando aplicaciones de línea de comando, realicen gran parte el análisis de los datos de una manera bastante manual. Esto lleva a unos tiempos de respuesta, desde la extracción de la sangre hasta la elaboración del informe clínico, en el rango de 15 a 16 semanas [37, 38] o incluso más largos [39]. Además, es muy común también, generar los informes e incluirlos de forma manual en la historia de salud digital (HSD) en formatos no estructurados, como PDF, a los que posteriormente no se pueden usar para hacer consultas electrónicas [37]. Además de todo esto la posibilidad de escalar a todo un sistema sanitario la utilización de equipos de trabajo compuestos por bioinformáticos para el manejo de rutina de datos genómicos es simplemente inviable por la dificultad de encontrar estos perfiles profesionales [40].

El uso de los datos genómicos en la práctica clínica rutinaria requiere una estrategia completamente distinta, con un alto grado de automatización, con software que permita una trazabilidad integral de los pacientes, sus datos genómicos, sus resultados y las decisiones derivadas, incluyendo sistemas de alertas [41, 42]. El hecho de que muy pronto va a ser más barato generar toda la información genómica que obtener solo los marcadores de interés clínico, como se hace en la actualidad, conlleva nuevos problemas, como el manejo de los hallazgos inesperados, para cuya gestión los colegios médicos han hecho recomendaciones [43, 44]. El concepto de paneles virtuales, para extraer solo la información de utilidad clínica del total del dato genómico, aunque éste sea almacenado para su uso futuro, resulta de gran ayuda en este nuevo escenario [45].

Como norma general, el manejo de datos genómicos en la práctica clínica debe seguir una serie de directivas para poder ser escalable a los sistemas de salud. Primeramente, se trata de un dato que debe ser manejado por genetistas con una cierta formación en genómica. Los equipos de bioinformáticos no deben hacer diagnóstico de rutina de la misma manera que una práctica común, extendida a todo el sistema de salud, como la radiografía es completamente manejada por un radiólogo y no se requiere de físicos o ingenieros para manejar el

aparato de rayos X o las imágenes que éste genera. Para ello, la complejidad del manejo de los datos genómicos debe ser embebida en un software adecuado, con los controles de calidad apropiados, que haga que el genetista pueda interpretar de forma rápida, precisa y sin error, los datos relevantes para hacer el diagnóstico y generar el correspondiente informe. Dicho software ha de estar integrado dentro de los sistemas corporativos para que, por una parte, la petición de un análisis genómico por el personal autorizado sea una operación sencilla y trazable dentro del sistema de salud, y por otra, el resultado se devuelva de forma automática y en un formato estructurado y consultable a HSD.

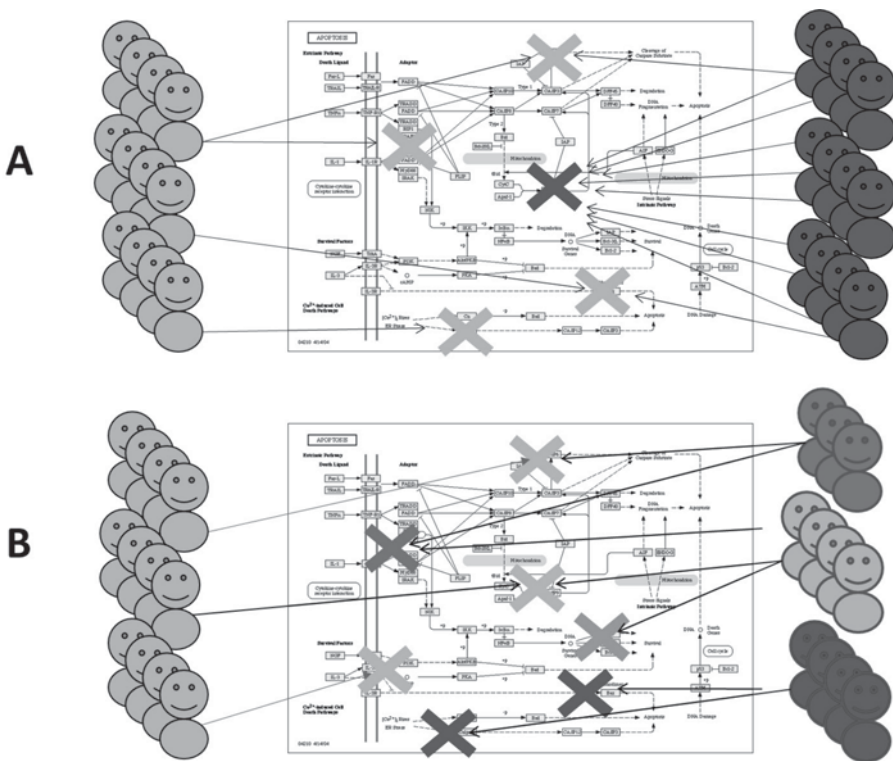


Figura 2. A) Enfermedad monogénica, en la que una mutación, con resultado de pérdida de función en un gen, es responsable de la enfermedad. B) enfermedad común de base multigénica en la que los pacientes son heterogéneos genéticamente y la enfermedad está causada por distintas combinaciones de genes mutados, algunos de ellos, incluso pueden estar mutados en la población normal, pero no en la combinación que resulta patológica, cuyo resultado final es la pérdida de función de un módulo funcional.

Medicina de Sistemas

Aunque la secuenciación masiva se ha usado para encontrar genes causales de enfermedades mendelianas con bastante buenos resultados [28-30], su aplicación a enfermedades comunes no ha sido acompañada del mismo éxito [46]. Al contrario que en las EERR, las enfermedades comunes se caracterizan por una gran heterogeneidad, en la que es muy frecuente que pacientes con la misma presentación tengan mecanismos moleculares subyacentes muy distintos, causados por la naturaleza multigénica de la enfermedad [47]. Debido a esto, las enfermedades comunes se entienden mejor desde un punto de vista molecular como fallos de módulos funcionales causados por diferentes combinaciones de fallos génicos más que, como en el caso de las ER, como el fallo de un único gen. [48], como se ilustra en la Figura 2. Es bien conocido que los genes de las enfermedades tienden a agruparse en distintos tipos de módulos biológicos de carácter funcional como complejos proteicos [49], sub-redes de interacción de proteínas [50], o rutas metabólicas o de señalización [51].

Debido a la complejidad subyacente de los fenotipos en las enfermedades comunes, el concepto de biomarcador, con su indudable utilidad clínica tiene, sin embargo, un éxito simplemente probabilístico, a menudo bastante modesto y normalmente carece de un vínculo mecanístico con las bases moleculares de los mecanismos de la enfermedad o de la respuesta a los fármacos [52].

En realidad, el principal obstáculo para la correcta interpretación del significado y las consecuencias de las variantes genéticas encontradas en los pacientes de enfermedades comunes con la secuenciación masiva es, precisamente, el hecho de que el conocimiento biológico que tenemos sobre estos módulos funcionales es aún bastante incompleto. Sin embargo, el uso adecuado del conocimiento existente sobre módulos biológicos como rutas metabólicas o de señalización muestra que modelos de su actividad permiten hacer mejores predicciones de fenotipos complejos de pacientes, como supervivencia en cáncer [53, 54], respuesta a fármacos [55], etc., que las predicciones hechas con los genes que los constituyen (que serían equivalentes a usar biomarcadores convencionales).

Aun no siendo completo, este conocimiento biológico sobre módulos funcionales almacenado en diversos repositorios [56, 57] puede ser usado para el desarrollo de modelos matemáticos que relacionen la actividad y la integridad de los componentes celulares (proteínas, metabolitos, etc.) de acuerdo a la compleja red de interacciones funcionales existente entre ellos. Estos modelos pueden

ser usados para interpretar desde una perspectiva mecanística los datos de secuenciación masiva en el contexto de la enfermedad estudiada [58, 59]. De hecho, recientemente se han publicado modelos mecanísticos que hacen uso de rutas de señalización [60] o metabólicas [61] para el estudio de diferentes cánceres [53, 54, 62, 63], enfermedades raras [64] o el mecanismo de acción de diferentes fármacos [55].

El aspecto más interesante de esta aproximación basada en modelos matemáticos en que además de servir para el estudio de los mecanismos de enfermedad pueden ser usados para predecir cual sería el efecto de intervenciones terapéuticas sobre el sistema estudiado, lo que entraña una promesa de revolucionar el futuro de la medicina [65]. En un futuro probablemente no tan lejano, además de la revolución tecnológica de la producción de datos, seremos testigos de la revolución analítica en la forma de usarlos. Dentro de lo que conocemos como medicina de sistemas, la modelización matemática jugará un papel cada vez importante en la práctica clínica, permitiendo desentrañar las complejas relaciones entre el curso de las enfermedades o las respuestas a los tratamientos y sus determinantes genéticos y/o ambientales [66, 67].

La reusabilidad del dato clínico es la clave del desarrollo y la innovación en sanidad

La posibilidad de usar el *Big Data* clínico de forma retrospectiva para predecir eventos tanto en lo que respecta al uso de recursos hospitalarios como a los resultados de las terapias o al pronóstico de las enfermedades resulta enormemente atractiva. Por ejemplo, si se pudiese usar un algoritmo de IA para estimar el riesgo de una nueva hospitalización de un paciente que no pudiese ser detectado por criterios convencionales, se podrían programar de forma más racional los recursos hospitalarios. De hecho, empieza a haber bastantes ejemplos de uso de *Big Data* clínico para predecir distintos eventos hospitalarios, tales como reingresos hospitalarios [68], pronosticar que pacientes tienen riesgo de sepsis [69] o shock séptico [70], que riesgo tienen los pacientes de fallecer con la quimioterapia [71], cómo va a ser la evolución de pacientes de Alzheimer [72], por citar algunos. Y lo que es más interesante aún, los estudios retrospectivos podrían permitir también tomar decisiones sobre tratamientos. En una reciente prueba de este concepto, un estudio retrospectivo de *Big Data* clínico para recomendar tratamiento y dosis en pacientes con sepsis, demostró que el tratamiento recomendado por predictor de IA era en promedio más efectivo que el tratamiento recomendado por humanos [73].

Uno de los factores más importantes para la correcta explotación del *Big Data* clínico es la forma en la que este se almacena, que condiciona su potencial reusabilidad. Por esta razón, la adhesión a los principios FAIR (del inglés, *Findability, Accessibility, Interoperability, and Reusability*) es vital y ha de extenderse no solo al *Big Data* clínico sino al genómico, la imagen médica, etc. [74]. Por otra parte, desde un punto de vista puramente organizativo, la mayor o menor facilidad para analizar los datos clínicos en los sistemas de salud de forma que se puedan sacar este tipo de conclusiones de enorme utilidad clínica depende mucho de la estructura y de las soluciones de digitalización tomadas en dichos sistemas. Es obvio que un sistema de salud con una HSD universal va a tener mucho más fácil explotar el *Big Data* clínico que uno en que la información clínica de los pacientes esté desperdigada en silos (hospitales o grupos de hospitales).

Las competencias del sistema sanitario español están transferidas a las comunidades autónomas que han implementado soluciones independientes de digitalización de sus sistemas de salud, lo que complica enormemente la posibilidad de analizar conjuntamente el *Big Data* clínico a nivel estatal⁸. Y lo que es peor aún, muchas comunidades no disponen de una HSD universal, sino que los distintos hospitales tienen soluciones independientes para su digitalización, que no han sido pensadas para ser interoperativas. De hecho, aunque algunas comunidades están más avanzadas que otras en la implantación de ciertas prácticas de medicina personalizada, sobre todo en relación al diagnóstico basado en datos genómicos, como Cataluña, Andalucía, Galicia o Madrid⁹, la falta de un sistema de almacenamiento común para el *Big Data* clínico en algunas de ellas, como Cataluña y Madrid, lastrará inevitablemente sus posibilidades futuras de explotar el *Big Data* clínico a escala global de toda la comunidad.

El caso de Andalucía es especialmente interesante, porque además de la HSD universal, dispone de un recurso diseñado para la investigación en *Big Data* clínico, la Base Poblacional de Salud (BPS)¹⁰, que contiene todos los datos provenientes de la digitalización del Sistema Andaluz de Salud, que incluye a más de 12 millones de pacientes desde 2001. Además, ha generado una estructura

⁸ http://www.aegh.org/wp-content/uploads/2017/04/Propuesta-de-Recomendaciones-MPP-_-Def.pdf

⁹ https://www.instituto-roche.es/recursos/publicaciones/181/medicina_personalizada_de_precision_en_espana_mapa_de_comunidades

¹⁰ http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/principal/documentosacc.asp?pagina=pr_base_poblac

para el análisis de *Big Data* genómico y clínico, el Área de Bioinformática¹¹, con la misión de facilitar el uso del dato genómico dentro de la práctica clínica y poner las bases para la explotación integral del *Big Data* clínico, incluyendo el dato genómico, que se está empezando a incorporar a la BPS. En cierto modo, el Área de Bioinformática haría el papel atribuido a la figura del *Chief Data Officer* en una estructura de salud con un grado digitalización avanzad¹². La integración de datos en la BPS permite automatizar un buen número de prácticas de medicina preventiva¹³ como la monitorización periódica de los datos genómicos de los pacientes, según se actualicen las bases de datos de conocimiento, en búsqueda de nuevas variantes de relevancia farmacogenómica, de riesgo de enfermedad, etc.

Corolario

El uso de *Big Data* clínico, especialmente el genómico, es uno de los motores de progreso en sanidad. Desde una práctica médica basada en el ensayo y el error, la revolución genómica ha traído la medicina empírica (ver Figura 3). Por primera vez en la historia de la medicina, los diagnósticos y los tratamientos se empiezan a recomendar en función de biomarcadores de base genética, que, a pesar de su valor probabilístico escaso en algunas ocasiones, han permitido un avance espectacular en numerosas áreas, como por ejemplo, en cáncer, donde la mortalidad se ha reducido a la mitad en una década básicamente por la posibilidad de estratificación de los pacientes gracias a la disponibilidad de biomarcadores [75].

¹¹ <http://www.clinbioinfospa.es/>

¹² [https://www.ey.com/Publication/vwLUAssets/ey-termometro-sobre-la-madurez-digital-en-el-sector-salud-de-EY/\\$FILE/ey-termometro-sobre-la-madurez-digital-en-el-sector-salud-de-EY.pdf](https://www.ey.com/Publication/vwLUAssets/ey-termometro-sobre-la-madurez-digital-en-el-sector-salud-de-EY/$FILE/ey-termometro-sobre-la-madurez-digital-en-el-sector-salud-de-EY.pdf)

¹³ <https://www.institutoroche.es/observatorio/medicinapreventivapersonalizada>

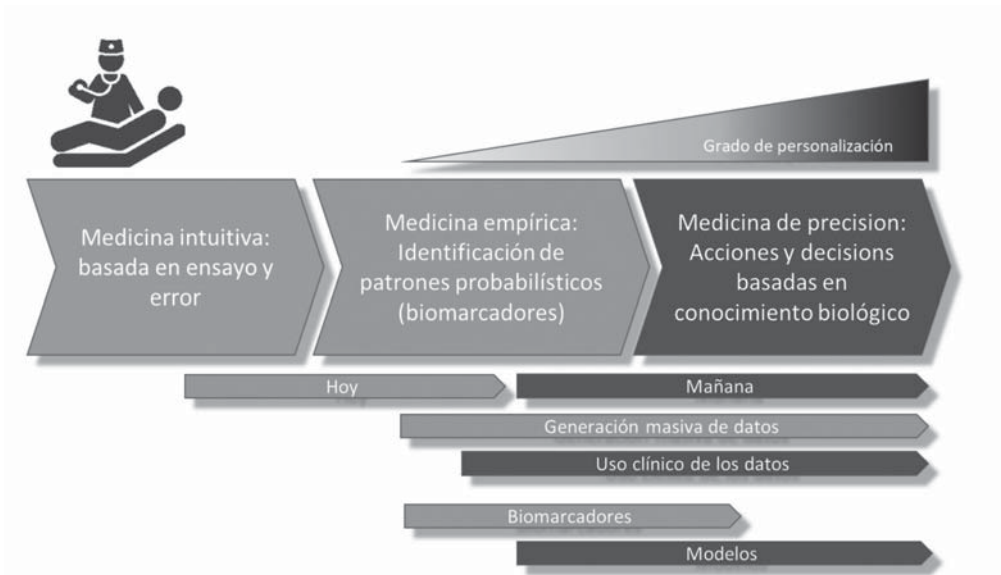


Figura 3: Transición de la medicina intuitiva a la medicina de precisión con la consecuente personalización de los tratamientos. La capacidad de generar datos genómicos permite la popularización de los marcadores y el uso de modelos matemáticos traerá, con la medicina de sistemas una verdadera medicina de precisión.

Por otra parte, la acumulación de *Big Data* clínico junto con la aplicación de técnicas de AI están revolucionando la práctica clínica al desarrollar algoritmos que sustituyen muchas de las tareas automáticas realizadas por clínicos mejorando los resultados y disminuyendo el error médico, liberando de esta manera tiempo de los profesionales de la salud para poder desarrollar mejor sus cometidos, llegar a más pacientes y hacer la sanidad más sostenible. Además, generación de conocimiento biomédico junto con la medicina de sistemas, traerán de forma paulatina un cambio radical en la forma en la que se diagnostica y se trata la enfermedad común, al introducir cada vez más metodologías de biología de sistemas en la práctica clínica. Cuando se modelicen correctamente los mecanismos de enfermedad y los mecanismos de acción de fármacos estaremos en la verdadera medicina de precisión, donde, al contrario que lo que ocurre ahora con biomarcadores, podríamos encontrar un paciente con un genotipo y un fenotipo jamás visto y sabríamos como tratarle.

Referencias

- [1] Densen P: Challenges and opportunities facing medical education. Transactions of the American Clinical and Climatological Association 2011, 122:48-58.
- [2] Topol EJ: High-performance medicine: the convergence of human and artificial intelligence. Nature medicine 2019, 25:44.
- [3] Beam AL, Kohane IS: Big data and machine learning in health care. JAMA oncology 2018, 319:1317-1318.
- [4] Rajkomar A, Dean J, Kohane I: Machine learning in medicine. New England Journal of Medicine 2019, 380:1347-1358.
- [5] Hood L, Friend SH: Predictive, personalized, preventive, participatory (P4) cancer medicine. Nat Rev Clin Oncol 2011, 8:184-187.
- [6] Wainberg M, Merico D, Delong A, Frey BJ: Deep learning in biomedicine. Nature biotechnology 2018, 36:829.
- [7] Miotto R, Wang F, Wang S, Jiang X, Dudley JT: Deep learning for healthcare: review, opportunities and challenges. Briefings in bioinformatics 2017.
- [8] Angermueller C, Pärnamaa T, Parts L, Stegle O: Deep learning for computational biology. Molecular systems biology 2016, 12:878.
- [9] Min S, Lee B, Yoon S: Deep learning in bioinformatics. Briefings in bioinformatics 2017, 18:851-869.
- [10] Yu K-H, Zhang C, Berry GJ, Altman RB, Ré C, Rubin DL, Snyder M: Predicting non-small cell lung cancer prognosis by fully automated microscopic pathology image features. Nature communications 2016, 7:12474.
- [11] Golden JA: Deep learning algorithms for detection of lymph node metastases from breast cancer: helping artificial intelligence be seen. JAMA network open 2017, 318:2184-2186.
- [12] Bejnordi BE, Veta M, Van Diest PJ, Van Ginneken B, Karssemeijer N, Litjens G, Van Der Laak JA, Hermesen M, Manson QF, Balkenhol M: Diagnostic assessment of deep learning algorithms for detection of lymph node metastases in women with breast cancer. JAMA oncology 2017, 318:2199-2210.
- [13] Beam AL, Kohane IS: Translating Artificial Intelligence Into Clinical CareTranslating Artificial Intelligence Into Clinical CareEditorial. JAMA 2016, 316:2368-2369.

- [14] Brinker TJ, Hekler A, Enk AH, Klode J, Hauschild A, Berking C, Schilling B, Haferkamp S, Schadendorf D, Holland-Letz T, Utikal JS, von Kalle C, Ludwig-Peitsch W, Sirokay J, Heinzerling L, Albrecht M, Baratella K, Bischof L, Chorti E, Dith A, Drusio C, Giese N, Gratsias E, Griewank K, Hallasch S, Hanhart Z, Herz S, Hohaus K, Jansen P, Jockenhöfer F, et al: Deep learning outperformed 136 of 157 dermatologists in a head-to-head dermoscopic melanoma image classification task. *European Journal of Cancer* 2019, 113:47-54.
- [15] De Fauw J, Ledsam JR, Romera-Paredes B, Nikolov S, Tomasev N, Blackwell S, Askham H, Glorot X, O'Donoghue B, Visentin D, van den Driessche G, Lakshminarayanan B, Meyer C, Mackinder F, Bouton S, Ayoub K, Chopra R, King D, Karthikesalingam A, Hughes CO, Raine R, Hughes J, Sim DA, Egan C, Tufail A, Montgomery H, Hassabis D, Rees G, Back T, Khaw PT, et al: Clinically applicable deep learning for diagnosis and referral in retinal disease. *Nature Medicine* 2018, 24:1342-1350.
- [16] Mori Y, Kudo S-e, Misawa M, Saito Y, Ikematsu H, Hotta K, Ohtsuka K, Urushibara F, Kataoka S, Ogawa Y, Maeda Y, Takeda K, Nakamura H, Ichimasa K, Kudo T, Hayashi T, Wakamura K, Ishida F, Inoue H, Itoh H, Oda M, Mori K: Real-Time Use of Artificial Intelligence in Identification of Diminutive Polyps During Colonoscopy: A Prospective Study. *Computer-Aided Colonoscopy. Annals of Internal Medicine* 2018, 169:357-366.
- [17] Zhang J, Gajjala S, Agrawal P, Tison Geoffrey H, Hallock Laura A, Beusink-Nelson L, Lassen Mats H, Fan E, Aras Mandar A, Jordan C, Fleischmann Kirsten E, Melisko M, Qasim A, Shah Sanjiv J, Bajcsy R, Deo Rahul C: Fully Automated Echocardiogram Interpretation in Clinical Practice. *Circulation* 2018, 138:1623-1635.
- [18] Kahvejian A, Quackenbush J, Thompson JF: What would you do if you could sequence everything? *Nat Biotechnol* 2008, 26:1125-1133.
- [19] Mardis ER: DNA sequencing technologies: 2006–2016. *Nature protocols* 2017, 12:213.
- [20] Stephens ZD, Lee SY, Faghri F, Campbell RH, Zhai C, Efron MJ, Iyer R, Schatz MC, Sinha S, Robinson GE: Big data: astronomical or genetical? *PLoS biology* 2015, 13:e1002195.
- [21] Abecasis GR, Auton A, Brooks LD, DePristo MA, Durbin RM, Handsaker RE, Kang HM, Marth GT, McVean GA: An integrated map of genetic variation from 1,092 human genomes. *Nature* 2012, 491:56-65.

- [22] Weinstein JN, Collisson EA, Mills GB, Shaw KRM, Ozenberger BA, Ellrott K, Shmulevich I, Sander C, Stuart JM, Network CGAR: The cancer genome atlas pan-cancer analysis project. *Nature genetics* 2013, 45:1113-1120.
- [23] Lek M, Karczewski KJ, Minikel EV, Samocha KE, Banks E, Fennell T, O'Donnell-Luria AH, Ware JS, Hill AJ, Cummings BB: Analysis of protein-coding genetic variation in 60,706 humans. *Nature* 2016, 536:285.
- [24] Turnbull C, Scott RH, Thomas E, Jones L, Murugaesu N, Pretty FB, Halai D, Baple E, Craig C, Hamblin A: The 100000 genomes project: Bringing whole genome sequencing to the NHS. *BMJ: British Medical Journal (Online)* 2018, 361.
- [25] Sulem P, Helgason H, Oddson A, Stefansson H, Gudjonsson SA, Zink F, Hjartarson E, Sigurdsson GT, Jonasdottir A, Jonasdottir A: Identification of a large set of rare complete human knockouts. *Nature genetics* 2015, 47:448.
- [26] Collins FS, Varmus H: A new initiative on precision medicine. *New England Journal of Medicine* 2015, 372:793-795.
- [27] Zhu J: A year of great leaps in genome research. *Genome Medicine* 2012, 4:4.
- [28] Bamshad MJ, Ng SB, Bigham AW, Tabor HK, Emond MJ, Nickerson DA, Shendure J: Exome sequencing as a tool for Mendelian disease gene discovery. *Nat Rev Genet* 2011, 12:745-755.
- [29] Ng SB, Buckingham KJ, Lee C, Bigham AW, Tabor HK, Dent KM, Huff CD, Shannon PT, Jabs EW, Nickerson DA, Shendure J, Bamshad MJ: Exome sequencing identifies the cause of a mendelian disorder. *Nat Genet* 2010, 42:30-35.
- [30] Boycott KM, Vanstone MR, Bulman DE, MacKenzie AE: Rare-disease genetics in the era of next-generation sequencing: discovery to translation. *Nature Reviews Genetics* 2013, 14:681-691.
- [31] Garraway LA, Lander ES: Lessons from the cancer genome. *Cell* 2013, 153:17-37.
- [32] Vogelstein B, Papadopoulos N, Velculescu VE, Zhou S, Diaz LA, Jr., Kinzler KW: Cancer genome landscapes. *Science* 2013, 339:1546-1558.
- [33] Boycott KM, Hartley T, Biesecker LG, Gibbs RA, Innes AM, Riess O, Belmont J, Dunwoodie SL, Jovic N, Lassmann T, Mackay D, Temple K, Visel A, Baynam G: A Diagnosis for All Rare Genetic Diseases: The Horizon and the Next Frontiers. *Cell* 2019, 177:32-37.

- [34] Beaulieu Chandree L, Majewski J, Schwartzentruber J, Samuels Mark E, Fernandez Bridget A, Bernier Francois P, Brudno M, Knoppers B, Marcadier J, Dymont D, Adam S, Bulman Dennis E, Jones Steve JM, Avard D, Nguyen Minh T, Rousseau F, Marshall C, Wintle Richard F, Shen Y, Scherer Stephen W, Friedman Jan M, Michaud Jacques L, Boycott Kym M: FORGE Canada Consortium: Outcomes of a 2-Year National Rare-Disease Gene-Discovery Project. *The American Journal of Human Genetics* 2014, 94:809-817.
- [35] Shamseldin HE, Maddirevula S, Fageih E, Ibrahim N, Hashem M, Shaheen R, Alkuraya FS: Increasing the sensitivity of clinical exome sequencing through improved filtration strategy. *Genetics in Medicine* 2017, 19:593.
- [36] Lionel AC, Costain G, Monfared N, Walker S, Reuter MS, Hosseini SM, Thiruvahindrapuram B, Merico D, Jobling R, Nalpathamkalam T, Pellicchia G, Sung WWL, Wang Z, Bikangaga P, Boelman C, Carter MT, Cordeiro D, Cytrynbaum C, Dell SD, Dhir P, Dowling JJ, Heon E, Hewson S, Hiraki L, Inbar-Feigenberg M, Klatt R, Kronick J, Laxer RM, Licht C, MacDonald H, et al: Improved diagnostic yield compared with targeted gene sequencing panels suggests a role for whole-genome sequencing as a first-tier genetic test. *Genetics In Medicine* 2017, 20:435.
- [37] Swaminathan R, Huang Y, Astbury C, Fitzgerald-Butt S, Miller K, Cole J, Bartlett C, Lin S: Clinical exome sequencing reports: current informatics practice and future opportunities. *Journal of the American Medical Informatics Association* 2017, 24:1184-1191.
- [38] Lazaridis KN, Mcallister TM, Babovic-Vuksanovic D, Beck SA, Borad MJ, Bryce AH, Chanan-Khan AA, Ferber MJ, Fonseca R, Johnson KJ: Implementing individualized medicine into the medical practice. In *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*. Wiley Online Library; 2014: 15-23.
- [39] Bick D, Fraser PC, Gutzeit MF, Harris JM, Hambuch TM, Helbling DC, Jacob HJ, Kersten JN, Leuthner SR, May T: Successful application of whole genome sequencing in a medical genetics clinic. *Journal of pediatric genetics* 2017, 6:061-076.
- [40] Gómez-López G, Dopazo J, Cigudosa JC, Valencia A, Al-Shahrour F: Precision medicine needs pioneering clinical bioinformaticians. *Briefings in bioinformatics* 2017.

- [41] Miller NA, Farrow EG, Gibson M, Willig LK, Twist G, Yoo B, Marrs T, Corder S, Krivohlavek L, Walter A, Petrikin JE, Saunders CJ, Thiffault I, Soden SE, Smith LD, Dinwiddie DL, Herd S, Cakici JA, Catreux S, Ruehle M, Kingsmore SF: A 26-hour system of highly sensitive whole genome sequencing for emergency management of genetic diseases. *Genome medicine* 2015, 7:100.
- [42] Watt S, Jiao W, Brown AMK, Petrocelli T, Tran B, Zhang T, McPherson JD, Kamel-Reid S, Bedard PL, Onetto N, Hudson TJ, Dancey J, Siu LL, Stein L, Ferretti V: Clinical genomics information management software linking cancer genome sequence and clinical decisions. *Genomics* 2013, 102:140-147.
- [43] Scheuner MT, Peredo J, Benkendorf J, Bowdish B, Feldman G, Fleisher L, Mulvihill JJ, Watson M, Herman GE, Evans J: Reporting genomic secondary findings: ACMG members weigh in. *Genetics in Medicine* 2015, 17:27.
- [44] Kalia SS, Adelman K, Bale SJ, Chung WK, Eng C, Evans JP, Herman GE, Hufnagel SB, Klein TE, Korf BR, McKelvey KD, Ormond KE, Richards CS, Vlangos CN, Watson M, Martin CL, Miller DT: Recommendations for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing, 2016 update (ACMG SF v2. 0): a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genetics in medicine* 2017, 19:249.
- [45] Aleman A, Garcia-Garcia F, Medina I, Dopazo J: A web tool for the design and management of panels of genes for targeted enrichment and massive sequencing for clinical applications. *Nucleic Acids Res* 2014, 42:W83-87.
- [46] Stessman HA, Bernier R, Eichler EE: A genotype-first approach to defining the subtypes of a complex disease. *Cell* 2014, 156:872-877.
- [47] Gustafsson M, Nestor CE, Zhang H, Barabási A-L, Baranzini S, Brunak S, Chung KF, Federoff HJ, Gavin A-C, Meehan RR, Picotti P, Pujana MÁ, Rajewsky N, Smith KGC, Sterk PJ, Villoslada P, Benson M: Modules, networks and systems medicine for understanding disease and aiding diagnosis. *Genome Medicine* 2014, 6:82.
- [48] Oti M, Brunner HG: The modular nature of genetic diseases. *Clin Genet* 2007, 71:1-11.
- [49] Lage K, Karlberg EO, Storling ZM, Olason PI, Pedersen AG, Rigina O, Hinsby AM, Tumer Z, Pociot F, Tommerup N, Moreau Y, Brunak S: A human phenome-interactome network of protein complexes implicated in genetic disorders. *Nat Biotechnol* 2007, 25:309-316.

- [50] Lim J, Hao T, Shaw C, Patel AJ, Szabo G, Rual JF, Fisk CJ, Li N, Smolyar A, Hill DE, Barabasi AL, Vidal M, Zoghbi HY: A protein-protein interaction network for human inherited ataxias and disorders of Purkinje cell degeneration. *Cell* 2006, 125:801-814.
- [51] Wood LD, Parsons DW, Jones S, Lin J, Sjöblom T, Leary RJ, Shen D, Boca SM, Barber T, Ptak J: The genomic landscapes of human breast and colorectal cancers. *Science* 2007, 318:1108-1113.
- [52] Fryburg DA, Song DH, Laifenfeld D, de Graaf D: Systems diagnostics: anticipating the next generation of diagnostic tests based on mechanistic insight into disease. *Drug Discov Today* 2014, 19:108-112.
- [53] Fey D, Halasz M, Dreidax D, Kennedy SP, Hastings JF, Rauch N, Munoz AG, Pilkington R, Fischer M, Westermann F, Kolch W, Kholodenko BN, Croucher DR: Signaling pathway models as biomarkers: Patient-specific simulations of JNK activity predict the survival of neuroblastoma patients. *Sci Signal* 2015, 8:ra130.
- [54] Hidalgo MR, Cubuk C, Amadoz A, Salavert F, Carbonell-Caballero J, Dopazo J: High throughput estimation of functional cell activities reveals disease mechanisms and predicts relevant clinical outcomes. *Oncotarget* 2017, 8:5160-5178.
- [55] Amadoz A, Sebastian-Leon P, Vidal E, Salavert F, Dopazo J: Using activation status of signaling pathways as mechanism-based biomarkers to predict drug sensitivity. *Sci Rep* 2015, 5:18494.
- [56] Fabregat A, Jupe S, Matthews L, Sidiropoulos K, Gillespie M, Garapati P, Haw R, Jassal B, K€orninger F, May B: The reactome pathway knowledgebase. *Nucleic acids research* 2017, 46:D649-D655.
- [57] Kanehisa M, Furumichi M, Tanabe M, Sato Y, Morishima K: KEGG: new perspectives on genomes, pathways, diseases and drugs. *Nucleic acids research* 2016, 45:D353-D361.
- [58] Auffray C, Chen Z, Hood L: Systems medicine: the future of medical genomics and healthcare. *Genome Med* 2009, 1:2.
- [59] Barabasi AL, Gulbahce N, Loscalzo J: Network medicine: a network-based approach to human disease. *Nat Rev Genet* 2011, 12:56-68.
- [60] Amadoz A, Hidalgo M, Cubuk C, Carbonell-Caballero J, Dopazo J: A comparison of mechanistic signaling pathway activity analysis methods. *Brief Bioinform* 2018, In press.

- [61] Çubuk C, Hidalgo MR, Amadoz A, Rian K, Salavert F, Pujana MA, Mateo F, Herranz C, Carbonell-Caballero J, Dopazo J, Applications: Differential metabolic activity and discovery of therapeutic targets using summarized metabolic pathway models. *NPJ Systems Biology* 2019, 5:7.
- [62] Cubuk C, Hidalgo MR, Amadoz A, Pujana MA, Mateo F, Herranz C, Carbonell-Caballero J, Dopazo J: Gene expression integration into pathway modules reveals a pan-cancer metabolic landscape. *Cancer research* 2018, 78:6059-6072.
- [63] Hidalgo MR, Amadoz A, Çubuk C, Carbonell-Caballero J, Dopazo J: Models of cell signaling uncover molecular mechanisms of high-risk neuroblastoma and predict disease outcome *Biology Direct* 2018, In press.
- [64] Chacón-Solano E, León C, Díaz F, García-García F, García M, Escámez M, Guerrero-Aspizua S, Conti C, Mencía Á, Martínez-Santamaría L: Fibroblasts activation and abnormal extracellular matrix remodelling as common hallmarks in three cancer-prone genodermatoses. *J British Journal of Dermatology* 2019, In press.
- [65] Salavert F, Hidalgo MR, Amadoz A, Cubuk C, Medina I, Crespo D, Carbonell-Caballero J, Dopazo J: Actionable pathways: interactive discovery of therapeutic targets using signaling pathway models. *Nucleic Acids Res* 2016, 44:W212-216.
- [66] Kolch W, N. Kholodenko B: Systems medicine: opportunities and challenges for systems biology approaches. *The FEBS journal* 2013, 280:5937-5937.
- [67] Wolkenhauer O, Auffray C, Brass O, Clairambault J, Deutsch A, Drasdo D, Gervasio F, Preziosi L, Maini P, Marciniak-Czochra A: Enabling multiscale modeling in systems medicine. *Genome medicine* 2014, 6:21.
- [68] Shameer K, Johnson KW, Yahi A, Miotto R, Li L, Ricks D, Jebakaran J, Kovatch P, Sengupta PP, Gelijns S: Predictive modeling of hospital readmission rates using electronic medical record-wide machine learning: a case-study using Mount Sinai heart failure cohort. In *PACIFIC SYMPOSIUM ON BIOCOMPUTING* 2017. World Scientific; 2017: 276-287.
- [69] Horng S, Sontag DA, Halpern Y, Jernite Y, Shapiro NI, Nathanson LA: Creating an automated trigger for sepsis clinical decision support at emergency department triage using machine learning. *PloS one* 2017, 12:e0174708.

- [70] Henry KE, Hager DN, Pronovost PJ, Saria S: A targeted real-time early warning score (TREWScore) for septic shock. *Science translational medicine* 2015, 7:299ra122-299ra122.
- [71] Elfiky AA, Pany MJ, Parikh RB, Obermeyer Z: Development and application of a machine learning approach to assess short-term mortality risk among patients with cancer starting chemotherapy. *JAMA network open* 2018, 1:e180926-e180926.
- [72] Mathotaarachchi S, Pascoal TA, Shin M, Benedet AL, Kang MS, Beaudry T, Fonov VS, Gauthier S, Rosa-Neto P: Identifying incipient dementia individuals using machine learning and amyloid imaging. *Neurobiology of Aging* 2017, 59:80-90.
- [73] Komorowski M, Celi LA, Badawi O, Gordon AC, Faisal AA: The Artificial Intelligence Clinician learns optimal treatment strategies for sepsis in intensive care. *Nature Medicine* 2018, 24:1716.
- [74] Holub P, Kohlmayer F, Prasser F, Mayrhofer MT, Schlünder I, Martin GM, Casati S, Koumakis L, Wutte A, Kozera Ł, Strapagiel D, Anton G, Zanetti G, Sezerman OU, Mendy M, Valík D, Lavitrano M, Dagher G, Zatloukal K, Ommen GBv, Litton J-E: Enhancing reuse of data and biological material in medical research: From FAIR to FAIR-health. *Biopreservation and biobanking* 2018, 16:97-105.
- [75] Jemal A, Ward EM, Johnson CJ, Cronin KA, Ma J, Ryerson AB, Mariotto A, Lake AJ, Wilson R, Sherman RL, Anderson RN, Henley SJ, Kohler BA, Penberthy L, Feuer EJ, Weir HK: Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975–2014, Featuring Survival. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 2017, 109.

8. Medicina de precisión: legislar para hacer

José Martínez Olmos

JOSÉ MARTÍNEZ OLMOS

José Martínez Olmos es médico especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública y Máster Universitario en Salud Pública y Administración Sanitaria por la EASP. En la actualidad es profesor de la Escuela Andaluza de Salud Pública, entidad en la que se incorporó en 1988 en la que ha desempeñado también las tareas de coordinador del Área de Gestión Sanitaria y Políticas de Salud (2000-2004) y coordinador del Master en Salud Pública y Gestión Sanitaria durante 12 años (1992-2004). En el ámbito de la política sanitaria, ha sido coordinador regional de la Sectorial de Salud del PSOE de Andalucía y en el año 2000, se incorporó al equipo de Jose Luis Rodríguez Zapatero en la Secretaría de Políticas Sociales en Madrid donde fue también Asesor de Sanidad del Grupo Parlamentario Socialista en el Congreso de los Diputados en la legislatura 2000-2004. En el ámbito de la administración sanitaria nacional, desde abril de 2004 hasta septiembre de 2005 ha desempeñado el cargo de Director General de Farmacia y Productos Sanitarios del Ministerio de Sanidad y Consumo. Desde septiembre de 2005 hasta octubre de 2011, ha sido Secretario General de Sanidad ejerciendo la responsabilidad de la gestión de las competencias sanitarias del Gobierno de España en el Sistema Nacional de Salud español. Ha sido Diputado y Senador del PSOE por Granada desde 2011 a marzo de 2019 y portavoz de Sanidad del Grupo Parlamentario Socialista en Congreso y Senado.

Sistema Nacional de Salud hoy. **Algunas variables para entender el contexto**

El Sistema Nacional de Salud español (SNS) afronta con dificultad la incorporación de la innovación fundamentalmente por su importante coste económico, (máxime en muchos casos cuando se pone en relación al beneficio clínico respecto de la tecnología o medicamento existente y el balance de mejora es escaso), pero también porque, en ocasiones, la innovación biomédica y la innovación tecnológica requieren cambios organizativos e, incluso, cambios en la práctica clínica que obligan a revisar e incorporar nuevos modos de trabajo, nuevos roles profesionales y también, a veces, nuevos profesionales a los equipos de los servicios de salud.

Dado que el coste de la innovación es habitualmente alto, incluso aunque en algunos casos tenga una potencial ratio favorable en términos de coste-efectividad, influye el contexto general de insuficiencia presupuestaria crónica que actúa como un potente condicionante en la toma de decisiones y es una de las variables que más explican las dificultades con las que se encuentran quienes promueven la entrada de la innovación biomédica en los servicios sanitarios del SNS.

Más aún si, como sucede en la mayor parte de los casos, la falta de transparencia y el consiguiente desconocimiento de los costes de los procesos de investigación y desarrollo de los productos y de las tecnologías innovadoras genera dudas sobre la pertinencia del precio que se solicita a las autoridades sanitarias.

Junto a lo anterior, la dificultad del SNS para responder de manera adecuada al desafío del envejecimiento y la cronicidad que requeriría por una parte un replanteamiento de la Atención Primaria de Salud (APS) con criterios y decisiones que fueran capaces de fortalecer su cartera de servicios y empoderar a sus profesionales y por otra, una mejor respuesta de los sistemas sanitario y social para las situaciones vinculadas a la atención a la dependencia o la hospitalización domiciliaria y los cuidados en el hogar, puede hacer pensar que estemos en un momento delicado porque estos asuntos forman parte esencial del conjunto de causas que describen un SNS que ofrece síntomas de agotamiento desde hace algún tiempo. No es exagerado afirmar que la solvencia del SNS, la equidad en el acceso y la calidad de sus respuestas, así como la capacidad del país para poder sostener económicamente todas sus estructuras, corren riesgos ciertos.

Por lo tanto, es inevitable tener en cuenta estos elementos para entender las claves que deben incorporarse en la agenda política para asegurar decisiones que permitan posicionar al SNS con garantías de fortalecimiento cara al futuro inmediato.

Pero se avance más o menos en la dirección correcta en lo que se refiere a esas cuestiones, la actividad asistencial y la práctica clínica que se desarrolla en el día a día de los servicios sanitarios, tiene que resolver inevitablemente el desafío de no dejar pasar ninguno de los avances científicos que la investigación biomédica vaya aportando al ejercicio de los profesionales sanitarios, y que permita mejorar la salud de los pacientes y de la población.

Desde luego que todo ello debe abordarse con el rigor imprescindible que tiene siempre que fundamentarse en la evidencia científica disponible porque es el método científico el procedimiento que pone en su lugar la expectativa real que aporta cada nueva tecnología para la mejora de la salud de los individuos y de la población.

Y esta labor de actualizar y perfeccionar de manera continua la cartera de servicios del SNS corresponde a las autoridades sanitarias que han de contar con los mejores apoyos de organismos científicos como la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), la red de Agencias de Tecnologías Sanitarias o las sociedades científicas y profesionales, utilizando procedimientos transparentes y evaluables y con la participación de agentes sociales y de organizaciones de pacientes.

Los sistemas sanitarios en general y, el SNS español en particular, afrontan de manera continua y constante el desafío de realizar los cambios y adaptaciones necesarias cuando se producen avances científicos que cambian el modo de afrontar las enfermedades. Esta es una cuestión que caracteriza el éxito en la evolución de los mejores sistemas de salud a lo largo de los últimos años porque la evolución del conocimiento científico ha ido aportando de manera paulatina nuevos medicamentos y nuevas tecnologías que ha revolucionado la práctica clínica y, por tanto, la propia organización de los hospitales y de los centros de salud.

Se han actualizado y mejorado así las propias carteras de servicios, que garantizan los derechos de los ciudadanos y pacientes porque en medicina, es habitual que periódicamente se conozcan avances científicos que permiten mejorar la capacidad de luchar frente a las enfermedades y sus consecuencias.

Unas veces, los avances son de pequeña dimensión, pero pueden acumular opciones potenciales para mitigar el efecto de una determinada enfermedad. En otras ocasiones, los avances son muy relevantes y permiten incluso la curación o la cronificación de enfermedades que hasta disponer de ese avance tenían graves consecuencias para la salud de los pacientes. En estos casos se habla de innovación disruptiva.

La historia reciente de la medicina, aquella que se refiere a los últimos 50 años, nos ha permitido conseguir avances relevantes en la lucha frente a numerosas enfermedades y como consecuencia de ello, se ha podido alcanzar una capacidad real para disminuir la mortalidad y la morbilidad en enfermedades como la diabetes, el cáncer, la infección por el VIH, el infarto agudo de miocardio, el accidente cerebrovascular u otras muchas enfermedades, sobre todo las de carácter infeccioso.

En esta valoración retrospectiva, se puede asegurar que hemos avanzado mucho en el objetivo de mejorar la salud, disminuir la morbilidad y evitar muertes. Si a la contribución de los medicamentos en estos resultados, se une la aportación de las nuevas tecnologías diagnósticas y, sobre todo, la aportación de la medicina preventiva y de la salud pública, puede entenderse mejor lo acontecido en el campo de la medicina en nuestra reciente historia.

Se ha instaurado así, como algo lógico y como algo normal, que con el paso del tiempo y con el esfuerzo y los logros de la investigación biomédica, dispondremos cada vez más y mejores remedios para un diagnóstico precoz, una prevención eficaz o un tratamiento curativo para las enfermedades más prevalentes y más graves.

Es por eso que se asume como algo indiscutible que los avances científico-médicos han hecho posible que en la actualidad se puedan prevenir, detectar precozmente o tratar con eficacia muchas de las enfermedades que afectan a las personas. Y ésta ha sido una de las causas de la cronificación de numerosas enfermedades e, incluso, de la curación de algunas de ellas. Otras causas hay que buscarlas en los estilos de vida, en la potabilización de las aguas, en la mejora del medio ambiente o en otros muchos factores conocidos ampliamente en el ámbito de la salud pública y la medicina preventiva.

Pero, además, en el mundo desarrollado y gracias a la articulación de sistemas sanitarios públicos que ofrecen coberturas universales o casi universales,

los beneficios de políticas sanitarias integrales junto al acceso a diagnósticos y tratamientos eficaces han favorecido importantes mejoras en la salud de las poblaciones, gracias al enfoque poblacional de esas políticas de salud.

A pesar de ello siguen siendo muchos los aspectos mejorables que presentan los sistemas sanitarios en general y, también, el SNS español en particular, en términos de equidad, calidad o eficiencia.

En general, sin duda queda pendiente la extensión de sistemas universales a una buena parte de la población mundial para beneficiarles del acceso a los avances médicos lo que, además de ampliar los espacios de justicia social, favorecería condiciones potenciales para mejores precios unitarios de las tecnologías médicas al ofrecer un escenario potencialmente favorable a la eficiencia en los costes.

Debe tenerse en cuenta que una de las consecuencias de la continua evolución de la medicina es que se hace necesaria la constante actualización de conocimientos entre los profesionales sanitarios, así como la reorganización de los equipos profesionales o de los protocolos asistenciales.

La práctica clínica no es igual hoy que hace 15, 20 o 30 años; cambia con el paso del tiempo y eso es algo que se hace más evidente si la comparación de los patrones de dicha práctica se realiza entre amplios periodos de tiempo, aunque cada vez se achiquen más estos periodos.

El desciframiento del genoma humano

Lo anteriormente expuesto es más relevante ahora porque, en la actualidad, se aventura que estamos ante un cambio de paradigma en la medicina tras el desciframiento del genoma humano hace pocos años, cuando en febrero de 2001, el llamado “proyecto del genoma humano” (PGH) publicó sus resultados en aquella fecha: una secuencia completa al 90 por ciento de los tres mil millones de pares de bases existentes en el genoma humano.

La medicina genómica abre paso a la llamada medicina de precisión, a la medicina predictiva o a la medicina personalizada y ya, desde sus primeros pasos, aporta nuevas y amplias posibilidades para la prevención, la detección precoz o el tratamiento eficaz de enfermedades de base genética; tiene aplicaciones en la medicina reproductiva o en la oncología médica, así como en el diagnóstico

molecular de las enfermedades, en la secuenciación del genoma de patógenos o en el desarrollo de vacunas, entre otras áreas.

Los avances en medicina genómica suponen una revolución en el abordaje de numerosas enfermedades ya que, para muchas de ellas, la capacidad de diagnóstico predictivo, la capacidad de desarrollar estrategias preventivas y de tratamientos personalizados más eficaces y efectivos anticipan la curación de enfermedades incurables o la mejora sustancial del pronóstico de millones de pacientes.

Las aportaciones de la medicina genómica al conocimiento científico efectivamente apuntan por ello hacia la aparición de un nuevo paradigma en la práctica clínica, y permiten avanzar de manera indiscutible a la tradicional aspiración de tratar enfermos y no enfermedades. Se hace tangible así el concepto de medicina personalizada y de precisión que en los últimos años va cobrando una dimensión relevante en la actualidad científica y médica.

Por eso, quizás, los avances, los avances científicos en el campo de la genómica puedan haber sido entendidos como muchos de los clásicos avances en la historia de la medicina. No es un planteamiento que deba extrañar. Pero probablemente el desciframiento del genoma humano, y las aportaciones científicas que de este hecho se derivan, ha permitido dar un salto cualitativo de enorme magnitud y hay una enorme coincidencia de que ello supone un cambio de paradigma en el abordaje de numerosas enfermedades (cáncer, enfermedades raras y otras), hasta tal punto, que desde la genómica se puede desarrollar con más intensidad y eficacia la aplicación de la medicina preventiva y asistencial con planteamientos de precisión y de abordajes personalizados que pueden hacer más efectiva la práctica clínica.

Los avances médicos en este campo de la ciencia han hecho posible ya de manera cierta que en la actualidad se puedan detectar precozmente, prevenir y tratar con eficacia muchas de las enfermedades que afectan a las personas.

Aún con riesgo de que pudiéramos estar enfrentando un cambio cuya magnitud estuviera algo exagerada por sus más entusiastas defensores, lo cierto es que el cambio de paradigma en la medicina es real y profundo. Deberíamos por ello estar atentos a evitar que quienes más impulsan la priorización de acciones pudieran llevarnos a una burbuja basada en la exageración. A pesar de este riesgo potencial, merece la pena actuar y anticiparse haciendo planificación estratégica para extremar el rigor y el uso de la evidencia científica en las decisiones.

Esto es importante, por una parte, porque hay que asegurar que todos los avances reales y tangibles de la genómica sean accesibles a todas las personas: preservar la equidad de nuestra sanidad pública es hoy también una prioridad extraordinaria.

Por otra, porque hay que asegurar desde los poderes públicos que el coste de las tecnologías y las terapias derivadas de la genómica y la medicina personalizada no ponga en riesgo la sostenibilidad de nuestro sistema público de salud. Es imprescindible evitar el abuso en el precio de los medicamentos o de las pruebas diagnósticas y resto de tecnologías haciendo un fuerte control y un llamamiento firme a la responsabilidad social de las empresas implicadas.

Y finalmente, porque el manejo masivo de la información de base genética tras el desciframiento del genoma humano, obliga a una gestión del acceso a esas bases de datos y de su utilización para la investigación con una fuerte protección legal y una enorme vigilancia desde los poderes públicos. Tanto a nivel nacional como de Unión Europea.

Esa tarea es la que se ha impulsado en el Senado de España poniendo en marcha una ponencia de estudio sobre genómica y medicina de precisión en la que se han recibido aportaciones y propuestas de numerosos expertos y profesionales de primer nivel para terminar proponiendo las recomendaciones necesarias a los poderes públicos.

Se pretende propiciar que España tenga la mejor estrategia posible sobre medicina personalizada, asegurando que el sistema público de salud adopta las decisiones necesarias para asegurar la calidad, la equidad y la sostenibilidad evitando eventuales abusos y acciones especulativas. Para ello tiene que haber una apuesta estratégica que implique que tanto el Gobierno actual como los Gobiernos que vengan en el futuro faciliten los recursos económicos, los equipamientos y los controles legales y sociales necesarios, en beneficio de la salud de toda la sociedad.

Legislar para hacer. Planificar para acertar. La medicina de precisión en la Ponencia de estudio del Senado

Aunque no hubiera irrumpido el nuevo paradigma que supone el desciframiento del genoma humano con los nuevos horizontes de mejora en la respuesta

a numerosas enfermedades mediante la medicina de precisión, sería también necesario plantear una reflexión estratégica para el fortalecimiento del SNS y para afrontar con garantías los desafíos actuales de calidad, equidad, solvencia y sostenimiento económico que tiene nuestra sanidad.

Y habría que hacerlo con la aplicación de la mejor metodología existente para afrontar los retos, los desafíos y los cambios: esta no es otra que la planificación estratégica.

Si se asume que la planificación estratégica implica el desarrollo de un proceso que conduce a los gobiernos o a las empresas a establecer metas organizacionales, definiendo estrategias y políticas para el logro de esas metas y procediendo a desarrollar planes para asegurar la implantación de las estrategias para obtener los fines buscados, se puede afirmar que la aplicación del nuevo paradigma de la medicina genómica y de precisión requiere un proceso de planificación estratégica.

Bajo esta premisa se planteó en el Senado el abordaje de la genómica y la medicina de precisión desde el punto de vista de ser una cuestión de Estado. Los desafíos que tiene que superar el SNS requieren una política que garantice la consecución de los grandes objetivos del SNS, en concreto, los de equidad, calidad y sostenibilidad que son en teoría objetivos ampliamente compartidos en la sociedad, en el propio sistema y en el conjunto del arco parlamentario.

Merece la pena profundizar en los planteamientos que la Ponencia de estudio sobre genómica y medicina de precisión trabajó a lo largo de los 12 meses de 2018.

Ha sido una Ponencia que ha contado con 56 comparecientes expertos nacionales y extranjeros que han realizado numerosas aportaciones que pueden consultarse completamente en el siguiente enlace:

http://www.senado.es/legis12/publicaciones/pdf/senado/bocg/BOC-G_T_12_341.PDF

Es muy relevante tener en cuenta que la Ponencia ha aprobado por unanimidad de todos los grupos políticos las propuestas y recomendaciones que pueden servir para que las autoridades sanitarias desarrollen las medidas necesarias que permitan aplicar un procedimiento de planificación estratégica orientado a hacer posible el mandato que se aprobó en el Pleno del Senado para desarrollar

una Estrategia en Medicina Genómica y de Precisión para el Sistema Nacional de Salud.

En concreto, el mandato que tuvo la Ponencia de estudio del Pleno del Senado el 8 de marzo de 2017 fue el siguiente:

“El Senado creará, en la Comisión de Sanidad y Servicios Sociales, una Ponencia de estudio sobre genómica, con el objetivo de analizar las implicaciones regulatorias, éticas y organizativas de la aplicación de la genómica, la ingeniería genética, la medicina predictiva y la medicina de precisión.

En esta Ponencia de estudio se recibirán las comparecencias y aportaciones de expertos de reconocido prestigio que se consideren necesarias para la elaboración de una Estrategia en Medicina Genómica y de precisión para el Sistema Nacional de Salud y para definir las propuestas regulatorias, organizativas y de cualquier otra naturaleza que permitan una respuesta eficaz, ética y equitativa ante los desafíos sociales y sanitarios de la genómica.

Las conclusiones de dicha Ponencia serán trasladadas a la Mesa del Pacto de Estado por la Sanidad consensuado con las Comunidades Autónomas y en el seno del Consejo Interterritorial de Salud.”

Una vez realizadas las comparecencias, recibidas las aportaciones escritas y a la vista de la abundante información y documentación recopiladas, tras un cuidadoso estudio, la Ponencia, en su sesión del día 15 de enero de 2019, aprobó, por unanimidad de todos los Grupos parlamentarios, un listado de conclusiones y recomendaciones en relación con la incorporación de la medicina genómica y de precisión al Sistema Nacional de Salud.

Merece la pena describir, analizar y comentar cada uno de los elementos de este listado porque expresan las líneas estratégicas que fueron aprobadas por unanimidad en el Pleno del Senado de 20 de febrero de 2019 y que van a marcar (o deben marcar) el futuro de la medicina genómica y de precisión en los servicios sanitarios en España.

La primera cuestión relevante se refiere a la propuesta que todos los grupos parlamentarios del Senado por la cual, **se considera necesaria la elaboración de una Estrategia en Medicina Genómica, Personalizada y de Precisión para el Sistema Nacional de Salud**, que posicione a España en la vanguardia

de la sanidad, **con planes y objetivos a corto, medio y largo plazo para los próximos diez años.**

Se opta por elaborar una propuesta estratégica a diez años para favorecer la implementación de todos los cambios organizativos que sean necesarios, la incorporación de los recursos humanos y tecnológicos que hagan posible la consecución de los objetivos y para que la planificación de las inversiones económicas que se precisen, sean definidas con anticipación y con una periodificación que las haga viable. Y se opta por recomendar que dicha Estrategia se debería elaborar en el marco del Pleno del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, con pleno respeto a las competencias de las Comunidades Autónomas y, cuestión de enorme importancia, es que **deberá contar con un presupuesto específico.**

Esta recomendación tiene pleno sentido para hacer viable la implementación de una Estrategia de esta naturaleza porque los expertos han coincidido en que, por muchas razones, el desarrollo de la genómica y la medicina de precisión van a requerir la aportación de nuevos recursos al SNS.

Lo esperable es que el presupuesto de esta Estrategia se nutra de recursos aportados por todas las administraciones concernidas e, incluso, pueda recibir fondos de áreas de la administración que no sean únicamente de la sanidad: innovación, industria, educación, son áreas también concernidas e implicadas tanto en la administración general del Estado, como en la administración de las Comunidades Autónomas.

Incluso, fondos procedentes del ámbito de la Unión Europea o de colaboraciones específicas con el sector privado en eventuales acuerdos con la debida transparencia, control y evaluación.

Hay que ser conscientes que la recomendación de disponer de un presupuesto específico en una estrategia de salud de carácter global para el SNS supone una novedad en la trayectoria de las estrategias elaboradas y aprobadas en el Pleno del Consejo Interterritorial.

No quiere esto decir que las estrategias aprobadas hasta ahora no hayan recibido recursos de las administraciones implicadas, pero sí que la novedad es que en este caso se trata de una recomendación por la cual se debe anticipar un presupuesto específico, porque la medicina genómica y de precisión y lo que

ello implica necesita en muchos de sus aspectos poner en pie una nueva estructura tanto en lo que se refiere a nuevas instalaciones, nuevos equipamientos o en la captación de nuevos recursos humanos y en la adecuada formación de los profesionales sanitarios.

Y junto a esto, el coste de las novedades tecnológicas y farmacéuticas, hace que se pueda afirmar que sin este requisito de disponer un presupuesto específico que obedezca a una planificación de necesidades no habría garantías de conseguir el adecuado despliegue de una estrategia de esta naturaleza que debe pretender la obtención de los mejores beneficios posibles de este nuevo paradigma científico y clínico.

En ese sentido, es relevante también señalar el alcance de la **segunda recomendación** que se hace en la Ponencia de Estudio cuando mandata a la **actualización constante de la cartera de servicios** estableciendo que la Estrategia tendrá que asegurar la incorporación de la Medicina Genómica, Personalizada y de Precisión en la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud en el ámbito de atención primaria y atención hospitalaria, con criterios de coordinación, refuerzo de la capacidad de prevención y mejora continua de la asistencia y de los resultados clínicos en la salud de los pacientes; todo ello en base a la evidencia científica contrastada. Plantea que sus principios rectores serán la excelencia en la calidad, la garantía de la equidad y la búsqueda de la sostenibilidad.

Esta es una cuestión esencial porque, si algo caracteriza a la medicina genómica y de precisión, es el continuo avance y la aportación de novedades que contribuyen de manera desigual a la mejora del abordaje de diferentes enfermedades. Evitar que haya desigual acceso a los avances o, evitar las presiones para incorporar novedades irrelevantes o poco costo-efectivas, requiere una mirada constante y continua para que la cartera de servicios responda a los objetivos de equidad, calidad y solvencia que deben caracterizar al SNS.

Además, no es un tema irrelevante apuntar en la necesidad de revisar de manera constante el impacto de las innovaciones no sólo en el ámbito hospitalario sino también en el ámbito de atención primaria. En este sentido, una de las características de la genómica y de la medicina de precisión es la posibilidad de anticipar la evolución natural de una patología que, en ocasiones, puede beneficiar al paciente de la aplicación de estrategias preventivas y de promoción de estilos de vida adecuados para esta finalidad.

En tercer lugar, la Ponencia de Estudio del Senado hace un llamamiento a construir la Estrategia desde el análisis y aprovechamiento de los recursos e iniciativas existentes, aunque no siempre bien coordinados y aprovechados, y al trabajo en red. Así, recomienda de manera expresa que la Estrategia en Medicina Genómica, Personalizada y de Precisión para el Sistema Nacional de Salud, **deberá aprovechar y optimizar los recursos existentes y las iniciativas en desarrollo** por las Comunidades Autónomas y la Administración General del Estado.

Apunta también a la necesidad de **establecer una red de referencia de plataformas de secuenciación y de centros, unidades y servicios de Medicina Genómica y de precisión, acreditados por el Sistema Nacional de Salud** en el Pleno del Consejo Interterritorial; dicha red deberá **implementar un plan para su optimización y ampliación, así como ser financiada, entre otros, con recursos del Fondo de Cohesión Sanitaria**.

El trabajo en una red de centros, unidades y servicios de referencia ha sido una constante aportada por los expertos que han comparecido en las sesiones de trabajo de la Ponencia de Estudio. Y es un aspecto en el que España dispone de una experiencia muy interesante desarrollada en el SNS tras la publicación del RD 1302/2006 de 10 de noviembre, por el que se establecen las bases del procedimiento para la designación y acreditación de los centros, servicios y unidades de referencia del Sistema Nacional de Salud.

Las patologías o procedimientos para cuya atención es preciso designar este tipo de unidades de referencia deben requerir alta tecnología, precisar un elevado nivel de especialización o ser poco prevalentes y con este enfoque, el SNS español tiene ya nominados centros, servicios y/o unidades de referencia para más de 70 tipos de patologías y/o procedimientos.

El abordaje del estudio de las diferentes áreas de especialización está siendo gradual, respondiendo a la priorización efectuada por el Comité de Designación correspondiente, con Grupos de Expertos designados por las CCAA, las Sociedades Científicas y el Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, que realizan propuestas de las patologías o procedimientos para los que es necesario designar centros, servicios y/o unidades de referencia y de los criterios que deben cumplir estos para ser designados como de referencia del SNS.

En el caso de la genómica y la medicina de precisión, el trabajo en el marco de redes de referencia se puede incluso potenciar con la necesaria conexión con las actuales y futuras Redes Europeas de Referencia (ERN) que paulatinamente se irán creando en todo el territorio de la Unión.

España tiene una buena experiencia en este ámbito y de hecho, cabe destacar que la Agencia de Calidad Sanitaria de Andalucía está considerada como una entidad de evaluación independiente (Independent Assessment Body – IAB) del proyecto de evaluación de Redes Europeas de Referencia con el encargo de evaluar los centros que forman parte de las redes que optan a ser reconocidas oficialmente por la Comisión Europea como ERNs, unas nuevas estructuras que integran centros especializados de distintos países de la Unión y cuyo fin es el intercambio de conocimientos y la coordinación de la asistencia para enfermedades que tienen una baja incidencia en la población y requieren una alta concentración de recursos o conocimientos especializados.

La evaluación de estas redes por parte de entidades independientes permite a la Comisión Europea disponer de la información necesaria para otorgar el reconocimiento oficial de Red de Referencia.

Pues bien, además de apostar por un trabajo en red con unidades acreditadas con criterios de excelencia de los que afortunadamente el SNS español tiene procedimientos y expertos acreditados, es imprescindible garantizar la movilidad de los pacientes cuando, cumpliendo los criterios clínicos y los requisitos asistenciales que se determinen, deban desplazarse fuera de su Comunidad Autónoma de residencia e incluso fuera de España.

Y es por eso que la recomendación de la Ponencia del Senado por la que insta a implementar un plan para la optimización y ampliación de una red de referencia en genómica y medicina de precisión que sea financiada, entre otros, con recursos del Fondo de Cohesión Sanitaria, tiene una importancia estratégica indudable hasta el punto que es muy probable que este aspecto sea una variable clave para el éxito de la Estrategia.

En **cuarto lugar** la Ponencia del Senado apuesta por un enfoque que potencie el trabajo y la colaboración conjunta de nuestros científicos con otros colegas y redes de investigación para ampliar y potenciar todas las opciones de avance y progreso; de hecho, propone que la Estrategia en Medicina Genómica, Personalizada y de Precisión para el Sistema Nacional de Salud deberá **asegurar el**

cumplimiento de los estándares científicos internacionales más exigentes, para garantizar que los datos y el conocimiento generado sean abiertos y FAIR (Findable, Accesible, Interoperable y Reusable), previo cumplimiento de los criterios de autorización que establezca el Pleno del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. A tal fin se facilitará la colaboración de científicos españoles con entidades nacionales e internacionales de referencia acreditadas y validadas por el Pleno del Consejo Interterritorial.

Es una enorme apuesta por favorecer que el conocimiento esté abierto y disponible para que en un escenario de colaboración y cooperación entre investigadores y entidades que fomentan y promueven la investigación, se multipliquen dichas opciones y posibilidades de avance y progreso científico en beneficio de los pacientes.

Y esta es una cuestión que tiene gran trascendencia para favorecer que diversos grupos de investigación puedan interaccionar aprovechando el conocimiento generado en clave global, lo cual puede promocionar el crecimiento exponencial de los avances en esta materia.

Por otra parte, y **en quinto lugar**, la Ponencia del Senado aborda la cuestión de cuándo y de qué manera plantearse la secuenciación genómica poblacional para tener criterios que permitan un desarrollo racional de estos procedimientos. Así, se ha propuesto que la Estrategia en Medicina Genómica, Personalizada y de Precisión para el Sistema Nacional de Salud deberá incorporar objetivos para **asegurar la secuenciación genómica de los pacientes con enfermedades raras y de sus familiares; de los pacientes con neoplasias y de sus familiares, de los pacientes psiquiátricos y de otras patologías en las que, con evidencia científica, se considere beneficioso para la salud.**

De igual forma, deberá valorarse el **desarrollo paulatino de objetivos de secuenciación masiva en patologías con múltiples pequeñas variaciones genéticas**. En definitiva, se opta por un planteamiento basado en una planificación que valore y realice un balance equilibrado entre el esfuerzo en términos de organización y empleo de recursos, frente al beneficio social global para los pacientes y la calidad de la respuesta del SNS. Ello obligará a que tenga que haber planteamientos y criterios de decisión explícitos que permitan la toma de decisiones basadas en la evidencia disponible.

Además de eso, se hace una recomendación expresa y muy importante para que los poderes públicos desarrollen las medidas necesarias para asegurar que se integre toda la información generada con los datos clínicos almacenados en la historia clínica electrónica.

En este punto relativo a la secuenciación genómica poblacional y en el uso de datos en el formato electrónico, el SNS tiene ante sí un interesante trabajo por delante que va a requerir de la aportación experta que pueden y deben realizar los diferentes grupos de investigación, sociedades científicas y profesionales, así como las organizaciones de pacientes. Es, claramente, un área de trabajo que necesita de un esfuerzo intenso para desplegar mecanismos de participación responsable y permitir así, la toma de decisiones más adecuada y siempre alineada con principios de evidencia científica contrastada.

Esta es una de las razones por las que la Ponencia de Estudio del Senado ha valorado, **en sexto lugar**, la necesidad de **crear la especialidad de Genética clínica y la incorporación de profesionales de Bioinformática y otros perfiles profesionales necesarios con un enfoque multidisciplinar** para la adecuada oferta de los servicios de la Medicina Genómica, Personalizada y de Precisión en la cartera de servicios del Sistema Nacional de Salud y para la gestión de los Big Data orientada a la asistencia y la investigación.

En los debates de esta Ponencia, hay un planteamiento constante en relación a la importancia de acomodar la disponibilidad de especialistas en medicina genética en coherencia con el abordaje de otros países de la UE y, al tiempo, en la indiscutible necesidad de incorporar profesionales que con ese enfoque multidisciplinar que se señala, permitan la generación de equipos de trabajo que puedan desarrollar las líneas de acción que requiere la Estrategia desde una perspectiva de conocimiento y gestión lo más amplia y completa posible.

Uno de los asuntos más importantes y que más debate genera cuando se aborda qué hacer en materia de desarrollo y aplicación de la Estrategia en Medicina Genómica, Personalizada y de Precisión para el Sistema Nacional de Salud, es el de las **garantías éticas**.

Es por eso que la Ponencia de Estudios propone un **sexto punto** por el cual, se solicita y se insta a los poderes públicos el desarrollo de las medidas oportunas que hagan posible **asegurar el cumplimiento de los estándares éticos más exigentes que permitan salvaguardar la confidencialidad y los derechos de las personas**.

Esta es una cuestión de extrema importancia porque, si es indiscutible que en cualquier tipo de información sanitaria la ley y los estándares éticos para la confidencialidad son imprescindibles, en el caso de la información de base genética parece necesario extremar aún más las garantías por razones obvias: la información trasciende del paciente a su descendencia. La necesidad de evitar discriminaciones y otras consecuencias es, si cabe, más evidente.

Por eso, se hace una apuesta muy firme para recomendar y mandar a los poderes públicos **para asegurar la aplicación estricta y rigurosa de la normativa nacional y europea de protección de datos personales** en el campo de la Medicina Genómica, Personalizada y de Precisión, tanto en la asistencia clínica como en la investigación, ya sea en el Sistema Nacional de Salud, en la sanidad concertada o en el ámbito de la sanidad privada.

Se pretende así no excluir ningún ámbito de actuación potencial en materia de medicina genómica, personalizada y de precisión porque se considera que las garantías que se pretenden asegurar en esta materia, afectan a cualquier ámbito.

Incluso, anticipando eventuales áreas de mejora, la Ponencia propone que de igual forma los poderes públicos **deberán asegurar la continua revisión de oportunidades de mejora tanto en el marco normativo nacional y autonómico, como a nivel europeo**, en el convencimiento de que en este asunto conviene estar con la mayor atención posible a la evolución de los acontecimientos.

Y en lo que se refiere **al manejo de los Big Data con la información de base genética**, tanto en la actividad clínica como en la de investigación, la Ponencia de Estudio considera que es algo que **obliga a un refuerzo del papel de los comités de ética asistencial y de los comités de ética de la investigación para ser protagonistas y garantes de los derechos de los ciudadanos**.

También considera imprescindible una gestión de la aplicación de la inteligencia artificial y del acceso a esas bases de datos y de los Big Data para la clínica y la investigación con una **fuerte protección legal y una enorme vigilancia continua** desde los poderes públicos.

En otro apartado, la Ponencia de Estudio apuesta por proponer que la Estrategia **deberá promover la formación, la investigación y la innovación**, en cooperación con las instituciones públicas y los organismos rectores de dichas políticas. Este es un llamamiento claro a la necesidad de incorporar

a la Estrategia a todas aquellas instituciones implicadas en el abordaje de acciones efectivas para el éxito de sus objetivos.

No cabe duda que, las áreas que en las administraciones públicas son responsables de las políticas de educación y universidad, de las políticas de desarrollo industrial o de las políticas de innovación y ciencia, deben incorporarse al desarrollo de la Estrategia para aprovechar todo su potencial con total plenitud. Incluso, el trabajo conjunto con el sector privado de la industria y de la tecnología, debe formar parte de este amplio enfoque.

La Ponencia de Estudio del Senado propone incluso que la Estrategia deberá contar con objetivos específicos **para la divulgación profesional de sus contenidos para la población general y contribuir así a la lucha frente a las pseudociencias**. Y este planteamiento se hace explícito ante la necesidad de contribuir a trasladar a la población una información rigurosa que evite falsas expectativas, abusos y fraude en las ofertas de servicios de medicina genómica y de precisión que puedan recibir.

Como se puede comprobar, genómica y medicina de precisión son en muchas ocasiones sinónimos de nuevo conocimiento y nuevo servicio. Incluso, como se ha comentado de forma reiterada, un nuevo paradigma. Y eso implica la necesidad de un esfuerzo en el campo de la formación para adecuar las competencias profesionales a los nuevos requerimientos que se hace posible aplicar en la actividad clínica y asistencial. Incluido, el campo de la investigación.

Desde este punto de vista la Ponencia de Estudio del Senado aboga, **en séptimo lugar**, por plantear que **en materia de formación**, deberán establecerse prioridades de acción para **incorporar los contenidos de la Medicina Genómica, Personalizada y de Precisión en los planes de formación universitaria** de las nuevas generaciones en las diferentes profesiones sanitarias; de igual forma, la Estrategia deberá incorporar **objetivos para actualizar la formación continua** en estas materias, contando con **programas específicos y acreditados, dotados con los necesarios recursos presupuestarios**.

Este capítulo relativo a la formación se ha considerado en los debates de la Ponencia como un apartado esencial para que la Estrategia pueda desarrollarse con éxito. Tanto es así, que implica a la universidad en los procesos

formativos de Grado y especialización, como al propio SNS en sus procesos de actualización en materia de formación continua. Y la Ponencia apuesta por la necesidad de que la formación sea acreditada y con recursos presupuestarios que la hagan posible.

Desde el punto de vista de la viabilidad de la Estrategia, este es uno de los puntos clave sobre el que más énfasis conviene hacer y por el cual se podrá valorar la apuesta por la misma.

De otra parte, la actualización de la cartera de servicios es uno de los aspectos que requiere también una atención preferente. **En octavo lugar**, la Ponencia de Estudio del Senado apuesta de forma clara por recomendar que **los poderes públicos habrán de asegurar que los procesos de actualización e incorporación a la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud de las innovaciones de la Medicina Genómica referidas a biomarcadores y otros métodos de diagnóstico, nuevos medicamentos y terapias, se realicen mediante procedimientos transparentes, ágiles y basados en evidencias.**

Esta es una propuesta que implica una mayor agilidad en los procedimientos de actualización, ya que ello supone e implica al menos dos cosas: una, que se valora de manera continua y permanente cada uno de los avances que eventualmente vayan surgiendo en este nuevo campo de conocimiento que supone la genómica y la medicina de precisión. Como consecuencia de ello, se podrá asegurar la máxima celeridad y al tiempo, la máxima garantía de rigor. Pero, por otra parte, este planteamiento que reivindica la transparencia, permite un debate basado en evidencias en relación al propio proceso de actualización.

Y en este asunto, no es menos importante el énfasis que hace la Ponencia de Estudio cuando apuesta por asegurar que **dichos procesos se orienten a la sostenibilidad económica** del Sistema Nacional de Salud, **evitando los precios abusivos de los medicamentos y tecnologías**, desde la obligación ética y legal de asegurar la transparencia de costes y de beneficios empresariales, y contarán con la **participación de organizaciones profesionales y de pacientes.**

Esta propuesta es consecuencia de una preocupación general por el coste económico de las innovaciones tanto en el ámbito del diagnóstico, como en el ám-

bito terapéutico; una preocupación sobre cómo pueden afectar los costes de estas innovaciones a la sostenibilidad del SNS. La propuesta pretende inducir cambios que generen garantías para conseguir poner en marcha procedimientos que eviten precios abusivos y requiere diálogo y participación de diversos agentes, para favorecer transparencia y rigor.

Finalmente, en este apartado, se hace una propuesta concreta en relación a que se deberá trabajar en la incorporación en la cartera de servicios de los estudios genéticos de la Human Genetics Commission del Reino Unido.

También merece la pena señalar que en las aportaciones que se recibieron en los trabajos de la Ponencia de Estudio por parte de los expertos convocados, se apostaba por la necesidad de profundizar en la aplicación de medidas que mejoren la capacidad de prevenir y detectar precozmente reacciones a fármacos ligadas a causas genéticas.

Es por eso que, **en noveno lugar**, se insta a los poderes públicos a que la Estrategia en Medicina Genómica, Personalizada y de Precisión para el Sistema Nacional de Salud deberá abordar también **objetivos sobre la variabilidad en la respuesta a fármacos en una situación habitual de politerapia y pluropatología e implementar los análisis genómicos recomendados por la AEMPS (Ficha Técnica) y la EMA (SmPC)**, previo consenso sobre evaluación analítica en relación a los polimorfismos genéticos a analizar y los criterios de validez analítica.

De aplicarse esta propuesta, se puede aventurar que puede producirse un cambio relevante en la práctica clínica haciendo real el concepto de medicina de precisión, cuyas consecuencias en la calidad asistencial y en la salud de los pacientes pueden ser enormemente positivas dado el elevado número de personas que se incluyen en el grupo de pacientes con pluripatología y con politerapia. Es una apuesta por la calidad y por la eficiencia que merece un desarrollo riguroso que, a su vez, debe ser evaluado.

En esta línea de evaluación, **en décimo lugar**, la Ponencia de Estudio de Senado apuesta por la **evaluación, el seguimiento y la rendición de cuentas** al plantear que la Estrategia en Medicina Genómica, Personalizada y de Precisión para el Sistema Nacional de Salud **deberá contar con un Comité de Coordinación y Dirección** con el objetivo de tener una adecuada gobernanza que permita coherencia en los trabajos que diferentes administraciones y organismos comprometan desarrollar en el marco de la Estrategia.

Hay que ser conscientes de que este es un objetivo imprescindible, aunque también difícil al tener que contar con altas dosis de confianza mutua y lealtad entre diferentes administraciones y organizaciones de naturaleza diversa.

No menos importante es la propuesta de crear un **Observatorio de seguimiento de la Estrategia** ya que se ha incluido como una de las recomendaciones de la Ponencia de Estudio del Senado la exigencia al Gobierno para que elabore **un informe de evaluación de la Estrategia con periodicidad anual para ser presentado al Pleno del Consejo Interterritorial y a las Cortes Generales.**

Esta es una propuesta de extrema importancia porque supone una apuesta para hacer viable y real la aplicación de la Estrategia, puesto que en las Cortes Generales hay la opción de instar a los diferentes Grupos Parlamentarios al desarrollo de iniciativas de control para mejorar de forma continua esta Estrategia. En el caso del Consejo Interterritorial, ello implica a todas las Comunidades Autónomas. Hacer informes anuales permite un control y una implicación de parte de todos, lo que abre opciones ciertas para el avance.

Finalmente, la última recomendación de la Ponencia de Estudio apuesta por un trabajo en el **ámbito internacional** ya que propone que el Gobierno, en el marco de la acción internacional en la Unión Europea, Organización Mundial de la Salud, Conferencia Iberoamericana y otros ámbitos de cooperación internacional, **reforzará las actuaciones tendentes a asegurar los principios establecidos en todas estas recomendaciones.**

Se considera así que hay potenciales sinergias en cada uno de los ámbitos de trabajo que propone la Estrategia y es por ello que no se debe perder ningún espacio de avance que la cooperación institucional de España en sus foros habituales, pueda propiciar.

A modo de epílogo

La medicina de precisión es una apuesta de la nueva ciencia médica que puede suponer un salto cualitativo en la manera de responder a la enfermedad desde los sistemas sanitarios. El desafío es enorme porque cambia aspectos esenciales del conocimiento científico que condicionan la práctica clínica y que requieren un nuevo planteamiento organizativo lo mejor planificado posible.

Que haya una propuesta como la que se realiza desde la Ponencia de Estudio del Senado para la realización de una la Estrategia en Medicina Genómica, Personalizada y de Precisión para el Sistema Nacional de Salud y que ésta sea avalada de manera unánime por todos los grupos parlamentarios, abre una expectativa que entre todos se debe saber aprovechar.

Calidad, solvencia, equidad y sostenibilidad deben ser los elementos clave que guíen las actuaciones en el futuro.

Por primera vez en mucho tiempo, la medicina de precisión puede abrir la puerta a una reforma del SNS que ayude también en otros ámbitos de la actuación de nuestro sistema sanitario. Este camino es una oportunidad que hay que saber aprovechar.

9. Medicina de precisión, ¿somos precisos al hablar?

Daniel-Aníbal García Diego

DANIEL-ANÍBAL GARCÍA DIEGO

Daniel-Aníbal García es Licenciado en Derecho por la Universidad de Cantabria y abogado en ejercicio del Ilustre Colegio de Abogados de Madrid, Máster en Análisis Económico del Derecho y de las Políticas Públicas por el Instituto Ortega y Gasset-UCM y Máster de Gestión y Planificación Sanitaria para Directivos de la Salud por la UEM-SEDISA. Es autor de diversas comunicaciones científicas a diferentes congresos nacionales e internacionales del sector de la hematología, la hemostasia y la economía de la salud, participando como ponente en numerosas reuniones científicas. Además de ser socio de sociedades científicas relacionadas con la salud y la gestión sanitaria, es Becario “Youth Fellow” por la World Federation of Hemophilia. Daniel-Aníbal García Diego está vinculado al movimiento asociativo desde 2004, año en el que comenzó a formar parte como miembro activo de la Asociación Cántabra de Hemofilia, ocupando diversos cargos dentro de la Comisión Permanente de la Federación Española de Hemofilia (Fedhemo), organización de la que es presidente desde abril de 2005. Desde junio de 2016, es Secretario de Organización de COCEMFE Nacional.

Medicina de precisión, ¿somos precisos al hablar?

Me van a permitir un breve excurso, lo cual es contradictorio en un libro sobre precisión. El lenguaje es un elemento muy potente, tanto es así, que casi todas las ciencias se pueden definir exclusivamente por dos elementos que son el uso de un método y de un lenguaje propio.

Por eso es de suma importancia traer a colación dos conceptos que pueden parecer sinónimos pero cuya diferencia puede ser tal que nos lleven a lugares totalmente contrapuestos [1], como son la medicina personalizada o la medicina de precisión.

Gran parte de las definiciones de medicina de precisión [1 2] por no decir todas, comienzan con una parte que ningún paciente puede sentir ajeno a su voluntad como puede seguir conseguir que la prevención, diagnóstico y tratamiento se personalice a las necesidades de cada persona, de cada paciente. Sin embargo, existe un problema que tenemos que atajar como es determinar “las necesidades” del paciente. Y, si me permiten, otro aún más importante, ¿quién determina estas necesidades?

Dentro de las grandes estrategias y definiciones de la medicina de precisión se suele citar, como elementos básicos a la hora de orientar el abordaje terapéutico/farmacológico de precisión, los siguientes [3]:

- Información genética
- Perfil molecular
- Historia familiar
- Datos clínicos
- Datos socioeconómicos

Es decir, en muchos casos después de hablar de las necesidades del paciente se viene a reconocer que son abordajes basados en exclusiva en la farmacogenómica y en la farmacogenética, en el uso del big data o de los denominados como o -omics. [4]

Por lo tanto, vemos como se olvida este elemento clave, que son las necesidades y deseos vitales de la persona [5].

Tenemos que tener cuidado de que esta nueva corriente de la medicina de precisión nos haga olvidar la individualización de la asistencia sanitaria/farmacéutica y la sustitución de la medicina centrada en las personas, en un enfoque holístico y la cobertura de sus necesidades, por la mera búsqueda de biomarcadores, genes, procesos, moléculas y polimorfismos y su posterior adscripción a determinada tecnología o proceso sanitario.

Por otro lado, y aunque quizás muchas veces sea un sinónimo de medicina de precisión se encuentra la medicina personalizada, que, de manera muy evocadora, se ha dicho que es aquella se basa *“en el cuidado médico, en el paciente con nombre y apellidos”*.

Creo que todos podremos aceptar que ese “paciente con nombre y apellidos” es un conjunto de deseos, preferencias, voluntad y, además, un conjunto amplísimo de información clínica (genética, molecular...)

Vuelva usted mañana

Una de las mayores ventajas, y así lo perciben los pacientes, de la medicina personalizada es que puede acabar con el peregrinaje entre especialidades, especialistas y terapias.

El presidente Obama [6] dijo, en la presentación de la Iniciativa sobre la Medicina de Precisión, que el objetivo último de la medicina personalizada es *“dar el tratamiento adecuado, en el momento adecuado y siempre a la persona adecuada”*, que siguiendo lo propugnado por ciertos autores, debería ser completado con *“con los menores efectos secundarios y la máxima eficacia”* [7]

Esta manifestación es muy similar a la que los pacientes han referido, solo que poniendo el énfasis en que la medicina personalizada puede servir para evitar peregrinar entre tratamientos, cuando uno debe soportar los efectos adversos del mismo, pero sin el efecto terapéutico óptimo. Muy expresivamente *“medicines that will work at once and not after the fifth attempt...”*

Sin embargo, será una importante labor de todos los actores explicar y evitar falsas expectativas que se puedan tener sobre la medicina personalizada. Es básico transmitir con toda la claridad que una terapia dirigida y personalizada no implica nada más, y nada menos, que eso. Así, las organizaciones de pacientes,

principalmente aquellas dedicadas a la oncología, están iniciando estas campañas de educación sanitaria tratando de desterrar falsas expectativas. Quizás esta “máxima eficacia” nunca llegue a curar, y debemos ser conscientes de ello.

La tensión entre lo comunitario y lo individual

Se ha percibido por algunos pacientes y algunas asociaciones de pacientes ciertos riesgos “colectivistas” [2] en la medicina de precisión, principalmente por ese acopio de información que pudiese desbalancear desde una asistencia sanitaria basada en lo individual y, por lo tanto, en los resultados a corto plazo para la sociedad hacia una asistencia o atención basado en lo colectivo, y por lo tanto, en los resultados a largo plazo para la sociedad [8].

No obstante, parece lógico preguntarse, como han hecho en algunos países [8], si es ético desperdiciar todo el conocimiento acumulado y obtenido gracias a los buenos sistemas de información, si tenemos en cuenta que los condicionantes de estilo de vida son primordiales en el establecimiento de algunas de las enfermedades más prevalentes, que el abordaje comunitario de los problemas de salud es altamente efectivo desde una perspectiva, al menos la nuestra, en la que los sistemas sanitarios públicos son uno de los principales elementos redistribuidores de renta [9]. ¿Es ético incentivar fiscalmente a aquellos que sean más coparticipes de su propio cuidado y que lleven un estilo de vida más saludable o más recomendable para sus propios condicionantes? [10]

Dentro de esta tensión se han manifestado dudas sobre los posibles efectos eugenésicos de esta acumulación de información genética o sobre el abordaje que debe hacerse respecto a personas portadoras de una mutación que confiere un riesgo muy alto de desarrollar una enfermedad potencialmente grave. Permítanme traerles una duda que no es nueva, en Islandia es posible, al menos teóricamente, identificar a todas las mujeres portadoras de la mutación BRCA2 y ofrecerles estrategias de mitigación del riesgo, ¿es esta la mejor posibilidad?.

Todo ello sin tener en cuenta las dificultades que la regulación de la protección de datos acarrea. La regulación comunitaria en la materia preserva, o intenta preservar, ese debido equilibrio entre los diversos intereses en juego, a la sazón, el derecho del individuo a la privacidad de sus datos en un mundo global y digitalizado y el procesamiento de dichos datos, que al hablar de datos sobre salud son de especial protección, incluido a los efectos de investigación.

Todos somos iguales, pero unos más que otros

Me van a permitir un ejemplo de ficción, que seguro muchos de Vds. conocen. En la serie House M.D. [11], en el tercer capítulo de su segunda temporada, llamado “Humpty Dumpty” aparece un paciente de raza negra al cual se le diagnostica una cierta presión arterial elevada y le recetan un fármaco especialmente diseñado para la población afroamericana pues su raza se relaciona con un déficit de óxido nítrico.

Este paciente, sin embargo, dice que no quiere usar un fármaco “racista” y que el tratamiento que siempre se ha ofrecido a los afroamericanos era de segunda; por lo tanto, vuelve a acudir al hospital, en este caso le atiende el Dr. House, le vuelve a recetar el mismo fármaco pero diciéndole que es “el medicamento que damos a los republicanos”.

Sin tener en cuenta los aspectos paternalistas que solía mantener el Dr. House, aquí nos encontramos con otra realidad en varias ocasiones percibida por los pacientes y sus representantes, como puede ser que la posibilidad de encontrar fármacos dirigidos a poblaciones mucho más seleccionadas encamine la investigación clínica hacia la investigación no hacia lo clínicamente relevante o prevalente, si no hacia aquellos nichos de mercado de subpoblaciones con alto interés comercial. Así mismo, hay ámbitos de la medicina donde el conocimiento todavía no permite el desarrollo de la medicina de precisión, como ciertas áreas de la salud mental. Si no focalizamos ciertos esfuerzos en que a todas las áreas terapéuticas llegue la medicina de precisión, estaremos alejados mucho de una estrategia de acceso equitativo.

Es imprescindible que los reguladores tomen medidas que aseguren el acceso equitativo a la medicina personalizada, para no provocar que estas subpoblaciones con determinados perfiles genéticos nunca lleguen a conocer el acceso a la medicina personalizada porque, directamente, no se busque como abordar esa subpoblación.

De manera muy expresiva el siguiente verbatim:

“[...] there will be populations that will be marketwise less interesting, maybe population-wise they are, meaning that you should not only look at the benefit for the rich white community but also for the population that are maybe research-wise less interesting to include but might really benefit from more research.”

El conocimiento es poder

Hoy en día cada vez es más común que la relación médico-paciente se base en un dialogo abierto, franco, respetuoso donde ambas partes comparten lo que saben y lo que desconocen.

En un mundo donde cada vez las incertidumbres son mayores y, quizás, las expectativas, es básico este diálogo.

No obstante, esta medicina personalizada o de precisión cada vez llega a unos niveles de complejidad técnica, pudiendo dificultar al profesional sanitario ofrecer información simple, valiosa, balanceada y adaptada al nivel de conocimientos que los pacientes tienen. La intervención y el abordaje debe incluir, no puede ser de otra manera, todos aquellos aspectos biomédicos, pero, y esto es quizás uno de estos retos a la hora de hacerla “con nombre y apellidos” abordar también la calidad de vida, la funcionalidad de la persona y su capacidad de integración o reintegración en la sociedad.

Ante una cada vez mayor panoplia de alternativas, algunas de ellas, si me permiten, “one-size-fits-all” y otras personalizadas, tendrá una gran complejidad poner sobre la mesa cuales son los elementos para la toma de las decisiones, explicar como se supone que funcionan y cual es la razón primordial para prescribir un fármaco o terapia sobre otro. Esta dificultad se multiplica exponencialmente cuando el paciente o sus familiares debe hacer el ejercicio de entender, interpretar su perfil genético, sobre todo cuando puede haber un descubrimiento insospechado, y a partir de estos nuevos datos tener que elegir un abordaje.

Si ahora resulta difícil explicar, y entender, todas las derivadas de una enfermedad y su tratamiento, va a ser un reto muy importante explicar, y entender, como a la enfermedad y el tratamiento le afecta “quien eres tú”.

Parece fácil, o intuitivo, pensar que aquellas personas o familiares que llevan años esperando un diagnóstico puedan querer saberlo todo sobre su perfil genético, pero no debemos olvidar que esta información puede ser difícil de digerir, intelectual y sentimentalmente hablando.

La importancia de una regulación hacia la equidad

Una duda, ya explicitada, es el acceso equitativo a la medicina personalizada, no solo por la falta de investigación en ciertos subgrupos, si no por las dificultades y restricciones presupuestarias que se pueden encontrar. Y esta duda la debemos tener tanto en el acceso a nivel poblacional como individual.

Determinadas restricciones sobre que la posibilidad de acceso a secuenciación genética o a determinados fármacos en muchos casos pivotan más sobre la restricción presupuestaria o falta de acomodo de la legislación de prestaciones sanitarias que sobre los criterios económicos.

Es preciso que el regulador de pasos decididos, incluso con apoyo presupuestario, para que la equidad territorial exista en este ámbito concreto.

Y, por supuesto, debemos ser conscientes de que esto puede suponer tensiones presupuestarias. Aunque en nuestro sistema el “derecho a probar” no existe, no debemos olvidar que un mayor número de pacientes, ante la existencia de estas alternativas, solicitarán, demandarán, y en algunos casos, conseguirán, el acceso a tecnologías aprobadas o en aquellas vías de acceso más precoz.

...y hacia la flexibilidad

Ahora que hablamos de subgrupos, de poblaciones más reducidas para las cuales quizás nos hemos quedado sin otras opciones terapéuticas, es muy relevante traer a colación todos los sistemas de desarrollo clínico flexibles que tenemos, siendo de especial interés el “adaptive pathway” [12], cuyo sentido es facilitar el acceso a su debido momento de los fármacos para los pacientes, lo cual entronca, al menos sobre el papel, con la postura que la Administración Obama reflejaba como básica en la medicina de precisión.

Esta flexibilidad también la estamos encontrando en la aprobación de fármacos con “indicación agnóstica”, la traducción que está tomando fuerza para denominar a las “tissue/site-agnostic indication” [13-15], cuyo paradigma de aprobación ha pasado desde la indicación del fármaco para un tipo concreto de tumor hasta el actual donde es el biomarcador, y no la localización anatómica, la base para la autorización.

Quizás sea en la población pediátrica donde el advenimiento de este nuevo paradigma pueda traer unos beneficios más sustanciales, desde el actual punto de vista de paradigma facilitaría el desarrollo clínico al permitir que se realizase en diferentes localizaciones siempre y cuando compartiesen biomarcador, pero, no se debe descartar, que la evolución del paradigma de la indicación agnóstica pueda traer un acceso mucho más precoz a los medicamentos para los niños.

No obstante, no todos los fármacos parecen ser candidatos de la utilización de esta vía, incluso en algunos casos esta vía podía retrasar o dificultar que un fármaco ganase una aprobación por la variabilidad del fármaco entre diferentes localizaciones anatómicas aún provocadas por la misma mutación.

Como ven, algunos autores dicen que la indicación agnóstica es la mejor demostración de que la medicina de precisión se ha hecho realidad [15]. Sin embargo, la realidad no siempre parece tan optimista, quizás queriendo dejar de tratar enfermedades para tratar pacientes acabemos tratando mutaciones.

Participación de la sociedad civil en la fijación de objetivos de la medicina de precisión

Uno de los mayores problemas de la participación de la sociedad civil en la fijación de la agenda en las políticas sanitarias suele ser que no se participa hasta los momentos finales, muchas veces solo en la fase de translación [16], donde nuestra participación resulta mucho más complicada.

Es básico que, si queremos que toda la sociedad perciba como algo suyo, algo cercano a la ciudadanía y no un arcano, que la participación de los pacientes y la sociedad civil incluya, al menos, los siguientes aspectos:

- Formación entre los pacientes, sus asociaciones representativas, y la sociedad en general, de los objetivos, métodos y fines de la medicina de precisión, con especial hincapié en eliminar mitos.
- Identificar áreas terapéuticas prioritarias para la sociedad, y para los pacientes, donde se crea que la medicina de precisión, y por ende, su investigación y apoyo público, debe ser prioritario. Es importante reflejar que a veces discurren por vías paralelas lo que buscamos y lo que podemos encontrar.

- Eliminar barreras que impiden, dificultan o relepen a la participación de los ciudadanos en la investigación en medicina de precisión; y, por supuesto, dar paso hacia unas estrategias investigadoras que den respuesta a las preguntas clínicas y regulatorias, pero reconociendo la necesidad de compatibilización y respeto a las decisiones vitales de los pacientes.

La participación de la sociedad civil en los grupos de los reguladores y pagadores que marquen la estrategia es básico, tanto a nivel nacional como internacional. Y, por supuesto, la industria debería empezar a incluir a la sociedad civil, a los representantes de los pacientes, en todas las fases del desarrollo.

Sería muy útil que aquellas asociaciones de áreas terapéuticas en las que hay experiencia en la medicina de precisión, como son las de la oncohematología, pudiesen ayudar a formar y a orientar a aquellas de otras áreas en las que ahora no es existente.

Barreras a la participación

Como hemos visto [5], a pesar de que los pacientes, al menos de principio, valoran muy favorablemente el desarrollo de la medicina de precisión, si ven que existen barreras para que participen en el desarrollo de la investigación en este ámbito y, aun más importante, que hay elementos facilitadores que harían cambiar su percepción o deseo de participar o no en la investigación clínica.

Muchos participantes hablaban de la cobertura de los gastos de participación, relatando como los desplazamientos más frecuentes pueden ser un elemento muy negativo a su participación y hablando de la posibilidad de que el seguimiento no tenga que ser estrictamente hospitalario, lo que podría conducirnos hacia las visitas domiciliarias.

Los pacientes queremos participar en el desarrollo, seguimiento y análisis, dentro de las posibilidades regulatorias, de los ensayos clínicos. La inmensa mayoría se sentiría cómodo participando en el diseño aunque, como es obvio, no participando ni en los análisis estadísticos ni de recolección de datos. Viene a reflejar una posición clara y definida de los pacientes, no quieren convertirse en bioestadísticos ni en médicos, quieren defender su papel y posición. Y un número significativo de pacientes querrían participar en la determinación de los pasos a tomar, principalmente regulatorios o de decisión de los abordajes políticos, a partir de los datos recopilados.

Es relevante trabajar aquellos elementos excluyentes, principalmente en la perpetuación de estigmas. Este estigma se perpetua en la comunicación e incluso en el propio diseño. Es obvio que no se debe negar ningún condicionante de estilo de vida en la búsqueda de las respuestas clínicas, pero tampoco podemos olvidar que muchas veces hay condicionante sociales que marcan a los condicionante de estilo de vida. Por ejemplo, el sobrepeso no debería valorarse como un error moral.

Existe un colectivo especialmente excluido como son las personas con discapacidad, especialmente aquellas con discapacidades especialmente severa, y aquellas con discapacidad intelectual, autismo,... tanto por lo que para estas discapacidades puede suponer la perpetuación del modelo biomédico de la discapacidad [17] para los cuales el abordaje y desarrollo debe ser especialmente cuidadoso y sensible. Así mismo, parece verse como las personas con discapacidad se encuentran más alejadas de querer ser “monitoreadas”, es decir, con seguimientos médicos permanentes, aunque no haya especiales diferencias cuando hablamos de seguimientos periódicos.

Por último, los aspectos de género no deben ser descuidados, si no, al contrario, especialmente considerados. Las mujeres son más proclives a participar en desarrollos que conlleven secuenciación genética, quizás por esa pretendida responsabilidad de las mismas sobre la responsabilidad genética de sus familias.

Clínicos

- Medición del impacto en QoL
- Medición de la reducción de efectos adversos

Legales / regulatorios

- Reevaluar lo existente
- Redefinir a los reguladores
- Mantenimiento de la autonomía del paciente y de la ciudadanía
- Protección de los datos del paciente y los generados a partir de estos
- Eliminación de mitos
- Dudas sobre incentivar la vida sana / coparticipación

Éticos

- Redefinir que es salud y enfermedad
- Propiedad de los datos
- Capacitación y participación de los pacientes en la toma de decisiones
- Eliminación de estigmas y discriminación
- Preservación de convicciones, preferencias y deseos

Organización

- Énfasis en prevención
- Mayor estratificación

Tabla 1. Principales aspectos a incluir en las estrategias de medicina de precisión para los pacientes. Adaptado de Godman10.

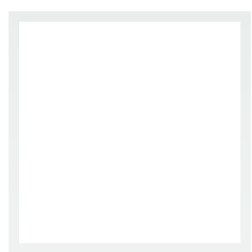
Referencias

- [1] Espinosa Brito AD. La medicina centrada en las personas y la medicina personalizada. Medisur 2015;13(6)
- [2] Budin-Ljosne I, Harris JR. Patient and interest organizations' views on personalized medicine: a qualitative study. BMC Med Ethics 2016;17(1):28. doi: 10.1186/s12910-016-0111-7
- [3] Nash DB. The challenge of personalizing health care. Manag Care 2013;22(5):49-53.
- [4] Duffy DJ. Problems, challenges and promises: perspectives on precision medicine. Brief Bioinform 2016;17(3):494-504. doi: 10.1093/bib/bbv060
- [5] Sabatello M, Chen Y, Zhang Y, et al. Disability inclusion in precision medicine research: a first national survey. Genet Med 2019 doi: 10.1038/s41436-019-0486-1

- [6] The White House Press. President Obama Speaks on the Precision Medicine Initiative. USA, 2015.
- [7] Mirnezami R, Nicholson J, Darzi A. Preparing for precision medicine. *N Engl J Med* 2012;366(6):489-91. doi: 10.1056/NEJMp1114866 [published Online First: 2012/01/20]
- [8] Njolstad PR, Andreassen OA, Brunak S, et al. Roadmap for a precision-medicine initiative in the Nordic region. *Nat Genet* 2019;51(6):924-30. doi: 10.1038/s41588-019-0391-1
- [9] Pino E, Rubio M, Moreno L, et al. Los Estados de Bienestar en la Encrucijada. Políticas Sociales en Perspectiva Comparada (2ª edición actualizada y ampliada)2016.
- [10] Godman B, Finlayson AE, Cheema PK, et al. Personalizing health care: feasibility and future implications. *BMC Med* 2013;11:179. doi: 10.1186/1741-7015-11-179
- [11] Universal Television. House M.D. Humpty Dumpty: NBC UNIVERSAL TV, 2005.
- [12] European Medicine Agency. Adaptative Pathways [Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/adaptive-pathways>].
- [13] Flaherty KT, Le DT, Lemery S. Tissue-Agnostic Drug Development. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2017;37:222-30. doi: 10.14694/EDBK_173855 [published Online First: 2017/06/01]
- [14] Mullard A. FDA approves landmark tissue-agnostic cancer drug. *Nat Rev Drug Discov* 2018;18(1):7. doi: 10.1038/nrd.2018.226 [published Online First: 2018/12/29]
- [15] Yan L, Zhang W. Precision medicine becomes reality-tumor type-agnostic therapy. *Cancer Commun (Lond)* 2018;38(1):6. doi: 10.1186/s40880-018-0274-3 [published Online First: 2018/05/17]
- [16] Adams SA, Petersen C. Precision medicine: opportunities, possibilities, and challenges for patients and providers. *J Am Med Inform Assoc* 2016;23(4):787-90. doi: 10.1093/jamia/ocv215 [published Online First: 2016/03/16]
- [17] Ayuso-Mateos JL, Nieto-Moreno M, Sanchez-Moreno J, et al. [The International Classification of Functioning, Disability and Health: applicability and usefulness in clinical practice]. *Medicina clinica* 2006;126(12):461-6. [published Online First: 2006/04/20]

G A S

P A R



C

A

NP-10479

Editado por:



Con la colaboración de:



9 788409 166282