

# El extraño encanto de la Medicina Personalizada

Miguel Angel Marco García



# Capítulo 1

## **El extraño encanto de la medicina personalizada.**

Separando el ruido de las nueces.

### **Introducción.**

Cuando Linus Pauling y sus colegas publicaron en 1949 la mutación que generaba un cambio de un amino-ácido (Glu6Val) y este era responsable de la anemia falciforme lo llamaron de forma un tanto grandilocuente pero muy sincera "el amanecer de la medicina molecular". 71 años después, el único tratamiento definitivo para la anemia falciforme es el trasplante de médula ósea el cual es peligroso, caro y no califica ni remotamente como un éxito de salud pública. Este caso como otros muchos no oscurece el hecho que realmente estamos avanzando mucho en el conocimiento de la enfermedad y tratamiento de los síntomas, pero no nos olvidemos que ese conocimiento tiene un destino: mejorar los resultados en el paciente.

El término "Medicina Personalizada" se presentó al mundo el 16 de Abril de 1999 en un breve artículo en The Wall Street Journal dónde un par de periodistas se hacían eco de un artículo The Oncologist. Se presentaba al público el consorcio entre entidades importantes de investigación y la industria farmacéutica para identificar los polimorfismos de un solo nucleótido, en inglés SNP's (pronunciado "Snips"). La motivación para que las compañías farmacéuticas se unieran al consorcio fue la posibilidad de desarrollar medicamentos diseñados para apuntar a la composición molecular y genética de los pacientes individuales y, por lo tanto, individualizar la farmacoterapia. Unos meses antes Genentech había lanzado el tratamiento para pacientes de cáncer de mama metastásico que sobreexpresan la proteína Her2 con el monoclonal trastuzumab (Herceptin) lo cual se identificaba con un diagnóstico inmunohistoquímico primero, PCR posteriormente y con Next Generation Sequencing (NGS) actualmente. Esta relación tratamiento-diagnostico complementario es la pareja de baile de la medicina personalizada. Desde entonces se han desarrollado docenas de terapias personalizadas. Si quiere conocer la lista completa siga este link.

Se esperaba que el conocimiento en expansión del genoma humano y la consiguiente disponibilidad creciente de aplicaciones genéticas y genómicas en las últimas décadas revolucionasen la medicina. La promesa más importante radica en la **medicina de precisión**, pues todavía no se puede decir que los fármacos estén "personalizados" sino que las herramientas genómicas lo que permiten es mejorar la precisión donde las decisiones médicas se adaptan a las características de un individuo,

incluido el perfil genético del paciente.

Ahora más que nunca, el modelo de medicina de precisión está bajo los reflectores, y parece claro que una evaluación limitada al rendimiento técnico y los resultados clínicos ya no son suficientes para una "**traducción desde la investigación a la práctica clínica diaria y efectiva**". Esto es particularmente cierto para los sistemas de salud financiados con fondos públicos, donde la equidad y las limitaciones de recursos son una preocupación importante.

Sin embargo, todavía hay una gran brecha entre la realidad y las expectativas, en parte debido a la ausencia de un marco completamente satisfactorio para distinguir las innovaciones útiles de las intervenciones injustificadas

### **EL RUIDO: La sociología de las expectativas**

En general se supone que los extraordinarios beneficios de la medicina de precisión son evidentes, están ya aquí y superarán significativamente sus costes, porque pasar de una medicina "reactiva basada en promedios" a una "proactiva basada en datos individuales" será más barato y ahorrará sufrimiento así como tratamientos innecesarios.

La evidencia científica es indudablemente más compleja y controvertida de lo que se publicita en los medios generales y lo cierto es que existe una visión utópica exageradamente optimista de la farmacogenómica y de la medicina de precisión en general. Esta visión exagerada y sensacionalista de los beneficios anticipados de la ciencia no es nueva, en inglés se conoce como *science-hype* y ha acompañado al desarrollo de la genómica desde sus inicios. Además, crece en un ecosistema abonado por múltiples actores con intereses diversos y que presionan fuertemente a veces en direcciones opuestas.

El problema es que la biología humana y la enfermedad son demasiado complejas para ser descritas con total precisión. Lo mismo le pasa a la más precisa de las ciencias, la física. Dudo que nunca lleguemos en ambos casos a entender completamente el mundo real. Hasta ahora el conocimiento humano ha sido fractal: Cuanto más conoces de un tema, más preguntas se generan. La ciencia biomédica se ha convertido en "Big Science" y realmente podemos profundizar a conocer la enfermedad a nivel de un único nucleótido (genómics), un grupo metilo (epigenomics), una única proteína (proteomics), un metabolito (metabolomics) y escalarlo a nivel celular (cellomics), microbiomics y otras -ómicas hasta el ridículo (ridiculomics) como dice el profesor @Fernando Bandrés (link). Pero precisión científica sin significado clínico es otro paso en falso en la larga búsqueda del tesoro: saber cómo parar la enfermedad de forma

reproducibile.

### **Los beneficios de la medicina personalizada (MP).**

Los beneficios de la MP se pueden clasificar en tres categorías principales: (1) brindar mejores tratamientos a los pacientes, (2) brindar beneficios a los sistemas de salud y a la sociedad, (3) un desarrollo más eficiente de nuevos medicamentos.

Existe evidencia considerable sobre los beneficios potenciales para pacientes, médicos, el sistema de salud y el proceso de desarrollo clínico más amplio.

**Para los pacientes**, esto ha resultado en una mayor probabilidad de recibir una medicina con mejor efecto clínico, un mejor resultado y un menor riesgo de eventos adversos. El impacto en los pacientes en ciertas áreas de terapia como la oncología ha sido muy significativo.

Los beneficios **para el sistema de salud** y la sociedad son evidentes a partir de las mejoras en el manejo del paciente en términos de prevención y predicción así como en términos de compensación de costos a través del uso reducido de tratamientos ineficaces, el costo reducido de afecciones crónicas y la reducción en estadía hospitalaria.

PM ha mejorado la eficiencia y la efectividad de ejecutar ensayos clínicos para la **industria Biotech** . Y el desarrollo más efectivo de medicamentos biológicos.

### **LAS NUECES: Futuras promesas, valor presente**

Los beneficios anticipados presionan para que la implantación de la medicina personalizada en la práctica clínica ofrezca sus espectaculares resultados a los pacientes. Sin embargo, la realidad es otra y las expectativas de que algunos polimorfismos genéticos expliquen la mayoría de las enfermedades se han desvanecido. Cientos de variantes genéticas están involucradas en cada enfermedad y la función de cada una de ellas es difícil de descifrar.

La precisión de mediciones científicas sin aplicación clínica es totalmente inútil. Existen decenas de tests farmacogenómicos en salud mental desde hace más de una década, pero no existen guías de práctica para aplicarlos, evaluaciones rigurosas de su validez clínica, ni análisis comparativos entre ellos. La detección precoz de la enfermedad de Alzheimer de poco servirá a los pacientes si no se dispone de un tratamiento eficaz. Sirva como ejemplo.

En cuanto a la predicción que la medicina de precisión reducirá los costes asistenciales parece improbable, tan solo basta pensar en la aplicación de

terapias dirigidas con un coste desorbitado y que están orientadas a un pequeño número de personas.

Las nuevas herramientas diagnósticas suponen espectaculares avances tecnológicos, pero no proporcionan mejoras inmediatas en la salud o el bienestar de las personas. Demasiada información genómica sin interpretar por especialistas pueden ansiedad en personas no enfermas, sobrediagnóstico y el sobretratamiento asociados.

Las pruebas diagnósticas moleculares de alta capacidad deben detectar problemas reales, no generarlos.

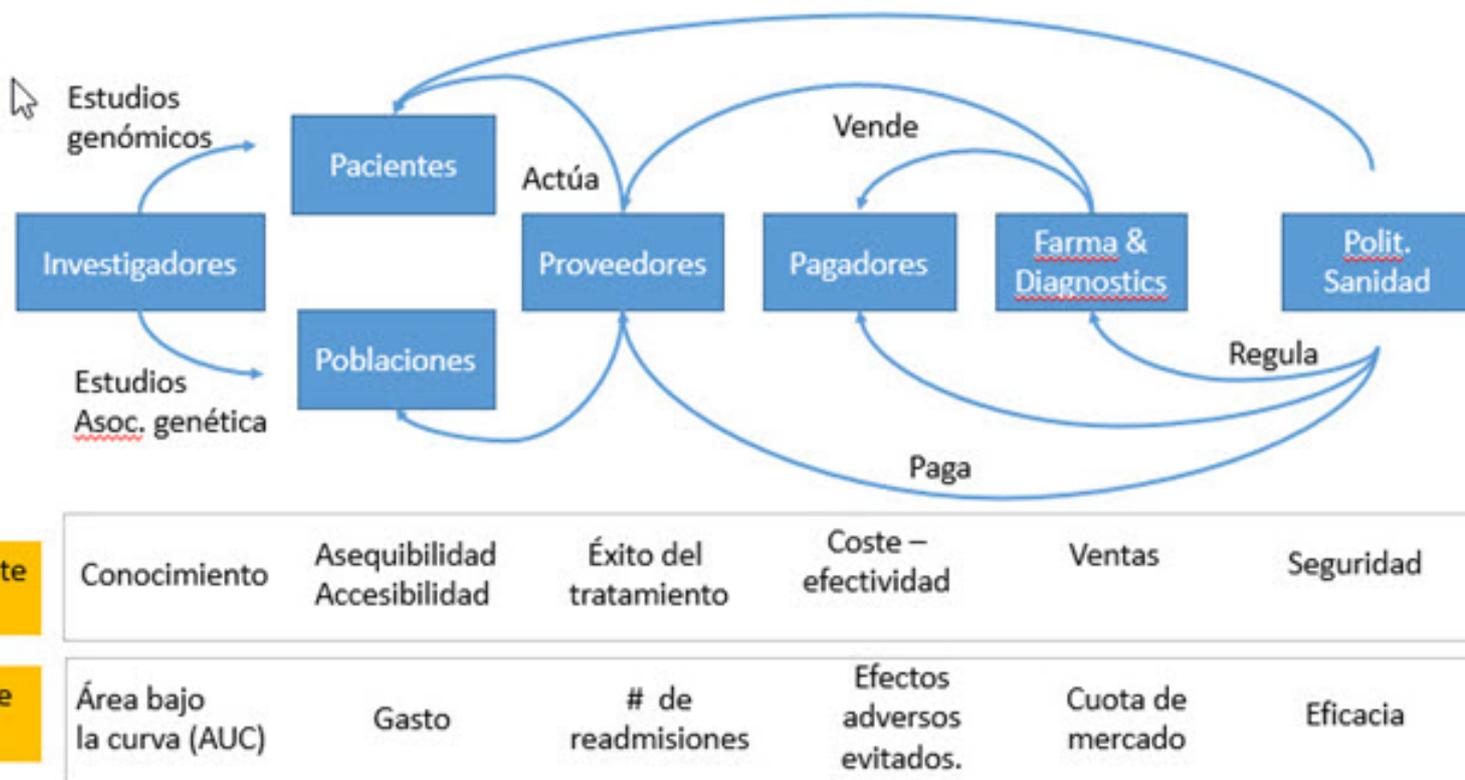
También corremos el riesgo de que la retórica *hype* asociada a esta medicina de precisión, eclipse a otras intervenciones *low tech* por anticuadas y pasadas de moda, pero con mucho más impacto real sobre la mortalidad, la morbilidad o la esperanza de vida (lucha contra las resistencias a los antimicrobianos, Vacunas contra virus emergentes, promoción de hábitos saludables, etc.). Peor aún será que la retórica *hype* eclipse la importancia de aspectos complejos de la persona, como la cultura, los valores y las preferencias, que no forman parte de la gran burbuja biomédica imperante.

### **Origen de la Brecha entre expectativas y realidad.**

Las brechas entre la investigación y la medicina genómica aplicada pueden ser el resultado de una brecha cultural entre varias partes interesadas que representan a científicos, médicos, pacientes, responsables políticos y terceros pagadores.

En la decisión de implementar intervienen por lo menos siete partes interesadas: investigadores principales (es decir, científicos), proveedores (Médicos, hospitales), pacientes (individuales), pagadores (públicos o Aseg. de salud), poblaciones (definidos por la demografía u otras dimensiones de diversidad), Industria farma-biotech y Diagnóstica, y formuladores de políticas (Fig. 1 ).

Las flechas muestran interacciones comunes entre los interesados   en estudio, el tratamiento, la venta, el pago y la regulación de las actividades relacionadas con las pruebas genéticas para la medicina de precisión. Para cada parte interesada, enumeramos una mentalidad representativa (punto de vista) u objetivo y una métrica representativa asociada. AUC, área bajo la curva de operación del receptor.



**Figura 1. Interacciones entre partes interesadas.**

### Métricas de valor en varios grupos de interés

La definición de valor para los encargados de formular políticas de salud a menudo es inconmensurable y puede ser influenciada por otras partes interesadas. Los encargados de formular políticas, como el Congreso, también pueden verse influenciados por medidas objetivas de valor ofrecidas por el testimonio de los investigadores principales en nombre de la comunidad científica en general y por instituciones especializadas. Estas medidas objetivas incluyen frecuencias de enfermedades (prevalencia e incidencia) y consecuencias de enfermedades (morbilidad y mortalidad), a veces expresadas en términos de impactos económicos a corto y largo plazo.

Los estudios de asociación genética son necesarios para el descubrimiento genómico, pero son insuficientes para la traducción inmediata a la atención clínica. Una relación estadística entre la variación genética y el resultado de interés no implica necesariamente causalidad. Incluso si la verdadera variante genética causal ha sido identificada y asociada con el resultado de interés, la carga de **accionabilidad** puede no estar clara. En esta fase de investigación, se hace hincapié en el poder predictivo de las variantes genéticas específicas solo o en combinación con factores demográficos y clínicos conocidos.

A varios grupos de interés les interesa dos conceptos fundamentales a la hora de evaluar las pruebas genómicas : **La Validez analítica, la**

## **Validez Clínica y la Utilidad Clínica.**

Estas propiedades de los test genéticos se refieren a la precisión con la que una prueba identifica el estado clínico de un paciente (validez clínica) y los riesgos y beneficios resultantes del uso de la prueba (utilidad clínica).

Las pruebas genéticas varían en su precisión y potencial para contribuir a mejorar los resultados de salud. Además, la validez clínica y la utilidad pueden verse influenciadas por la tecnología de prueba y el entorno clínico en el que se usa la prueba

### **Utilidad clínica: La espada de Damocles de las pruebas genéticas.**

La utilidad clínica es posiblemente la métrica más difícil y costosa de medir y es la métrica más analizada por los proveedores y pagadores de atención médica.

La utilidad clínica se refiere a los riesgos y beneficios derivados del uso de pruebas genéticas. Las consideraciones más importantes para determinar la utilidad clínica son: (1) si la prueba y cualquier intervención posterior conducen a un mejor resultado de salud entre las personas con un resultado positivo de la prueba; y (2) qué riesgos ocurren como resultado de las pruebas. La medición completa de la utilidad clínica requiere la evaluación de los resultados médicos y sociales asociados con las pruebas, y las intervenciones posteriores para personas con resultados positivos y negativos.

Cuando el tratamiento está disponible, la evidencia más convincente de beneficio clínico proviene de ensayos controlados aleatorios (ECA) que demuestran un mejor resultado clínico en aquellos que recibieron el tratamiento, en comparación con los que no lo hicieron. Sin embargo, este estándar ha sido difícil de lograr en genética médica. Para los trastornos poco frecuentes y altamente penetrantes, el tratamiento puede basarse adecuadamente en el conocimiento de la biología de la enfermedad, con beneficios evaluados por controles históricos.

### **Desafío: La interpretación de las variantes.**

En las bases de datos miles de mutaciones sin sentido se califican como "variantes de significado desconocido" Una etiqueta confusa para médicos y que provoca ansiedad en los pacientes. Normalmente corresponden a un puñado de pacientes e insuficiente para asignar definitivamente un riesgo.

Por ejemplo, muchas pruebas genéticas identifican individuos con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular. Sin embargo, estas pruebas suelen ser menos informativas que las medidas intermedias de riesgo,

como los perfiles de lípidos, que capturan los efectos tanto del genotipo como de la exposición ambiental, como la dieta y otros factores del estilo de vida. Incluso cuando se establece una variante genética como un factor de riesgo independiente, se requiere una evaluación adicional para determinar si ayuda en el manejo clínico.

Otro desafío es la penetrancia, es decir: La proporción de individuos con una mutación en un gen que realmente expresará el fenotipo asociado

### **Evaluaciones económicas.**

Para las pruebas o tratamientos con evidencia de utilidad clínica, las evaluaciones económicas ofrecen dimensiones adicionales de datos relevantes para la toma de decisiones clínicas (p. Ej., Proveedores). A diferencia de las medidas de morbilidad y mortalidad evaluadas en ECA tradicionales para establecer la utilidad clínica, las evaluaciones económicas conocidas como análisis de costo-efectividad, análisis de costo-utilidad y análisis de costo-beneficio definen los beneficios del tratamiento en términos de cantidad y / o calidad de vida. Los análisis de costo-efectividad consideran resultados unidimensionales o directos como los años de vida ganados, los casos de enfermedad o el número de muertes prevenidas, mientras que los análisis de costo-utilidad consideran variables multidimensionales conocidas como años de vida ajustados por calidad, una medida que captura la percepción del paciente.

La rentabilidad no es sinónimo de ahorro de costes; es decir, un tratamiento o intervención guiados genéticamente puede ser rentable, pero puede no ser menos costoso (expresado en términos monetarios) que la alternativa. Las evaluaciones económicas formales de las pruebas genéticas utilizando análisis de costo-efectividad con o sin años de vida ajustados por calidad han aumentado en la última década y media, aunque no al ritmo del desarrollo y la disponibilidad de pruebas genéticas.

### **El camino por adelante: Big Data para la medicina personalizada**

**"La validez analítica de la secuenciación del genoma completo está mejorando, los costos están bajando y el mal estado de la correlación genotipo-fenotipo es un problema reconocido".**

Según los expertos hay varios puntos que deben ser enfatizados para avanzar:

**Primero**, deben reconocerse las ventajas potenciales de tener secuencias completas. Debido a la gran cantidad de datos involucrados, la bioinformática será esencial para construir una base genómica para el

trabajo clínico.

En **segundo** lugar, se necesitan algunos proyectos de demostración como parte de una evaluación general de la salud en todas las etapas de la vida que integraría los datos genómicos en la atención médica en curso. Bases de datos longitudinales.

En **tercer** lugar, la interpretación debe ser continua, con la secuenciación del genoma más como un servicio de suscripción en el que las tecnologías, el software, y la información mejora constantemente y se intercambia conocimiento.

En **cuarto** lugar, hay que hacer un esfuerzo para unificar la nomenclatura entre las distintas bases de datos y mejorar la colaboración para informar a los clínicos en la interpretación de los datos con un informe común consensuado "grado clínico".

En **quinto** lugar hay una necesidad imperiosa de entrenar especialistas y patólogos en la interpretación de datos genómicos. La genómica es una ciencia transdisciplinaria y concurren genetistas, bioinformáticos, clínicos, patólogos, bioestadísticos y especialistas del laboratorio clínico.

**Finalmente**, será importante desarrollar software para interpretar variantes desde las bases de datos "grado clínico" y proporcionar soporte para la toma de decisiones. No se pueden volcar los datos genómicos en crudo en los registros médicos electrónicos, solo tiene valor las interpretaciones y el seguimiento de las diferentes pruebas en relación con la evolución del paciente.

## Conclusión

En estos 20 años hemos logrado una comprensión más sólida de las complejidades del componente genético del riesgo de enfermedad comunes. Tenemos un catálogo mucho más completo de las lesiones moleculares subyacentes al cáncer, y podemos aplicar 'terapias de precisión' en hasta la mitad de los pacientes, aunque solo se ve obstaculizado en casi todos los casos por la notable capacidad de evolución del cáncer. Estamos en el camino para comprender la base genética de casi todos los trastornos mendelianos, y para lograr impactos significativos en la vida de esos pacientes a través de diagnósticos, y para al menos un pequeño subconjunto de pacientes, a través de curas.

En retrospectiva, las expectativas iniciales se establecieron claramente demasiado altas. Pero al mismo tiempo, lo que hemos logrado, y la trayectoria en la que estamos como campo, no es para nada despreciable. Además, en ciertas áreas (por ej. el costo de secuenciación,

NIPT, enfermedad mendeliana), el campo ha avanzado mucho más rápido de lo que nadie había previsto.

Estamos en el camino hacia un futuro en el que una fracción sustancial de la población humana, al menos en el mundo desarrollado, tendrá sus genomas genotipados o secuenciados, y donde esa información esté disponible junto con sus registros electrónicos de atención médica tanto clínicos como clínicos. usos de investigación ( Topol, 2014 ). Los fenotipos a los que están vinculados muchos de estos genomas superarán el historial médico convencional, *por ejemplo* . perfiles moleculares longitudinales e imágenes, registro de actividad y exposiciones, etc. Es probable que la secuenciación de alguna forma se convierta en rutina para todos los cánceres, y posiblemente también para los futuros padres y los no nacidos. Incluso podemos ser secuenciados de forma recurrente, *p* . *Ej.* . Monitoreo de rutina del ADN libre de células para detectar cáncer u otras afecciones

Gran parte del valor de la información genética de un individuo dura toda su vida, lo que significa que los avances en nuestra capacidad de interpretar la variación continuarán brindando beneficios. Aunque la secuenciación del genoma actualmente tenga beneficios claros para unos pocos pacientes y marginales para el resto, la mejor comprensión de la biología humana que proviene de realizar la genética en humanos tendrá un impacto que durará tanto como nuestra especie.