

Medicina de precisión. Una reflexión ética

Carmen Ayuso

Servicio de Genética y Genómica. Instituto de Investigación Sanitaria Fundación Jiménez Díaz,
Hospital Universitario (IIS-FJD, UAM) Madrid. España.
CIBERER, Madrid, España.

INTRODUCCIÓN

¿Qué se entiende por Medicina de Precisión?

La medicina de precisión (MP) —más correcta pero menos popularmente la medicina genómica—, suele entenderse como la aplicación de la información genómica y de otras ómicas (transcriptómica, epigenética, metabólica, o proteómica) a la práctica clínica.

Esta forma de aplicar la medicina está suponiendo una revolución en nuestro modo de prevenir, diagnosticar y tratar las enfermedades y, especialmente, en las relaciones médico-paciente.

Sin embargo, lo que supuso una gran esperanza, no exenta de explotación mediática al inicio del s. XXI, necesitará para poder llevarse a cabo de un modo real y efectivo, de una transformación global de la medicina y de los procesos asistenciales, más aun cuando a la incorporación de las ómicas se van añadiendo otras áreas en expansión, como la imagen digital en anatomía patológica o la inteligencia artificial.

ÁREAS DE INTERÉS EN LA MEDICINA DE PRECISIÓN

Es importante señalar que en el ámbito del diagnóstico de las enfermedades raras (EERR), la MP ha permitido disponer de procedimientos diagnósticos para la mayoría de ellas, desvelando su etiopatogenia en cerca de la mitad de los casos y abriendo nuevas vías de investigación terapéutica.

De un modo paralelo, en el campo de la oncología, tras la identificación de dianas terapéuticas para unos cuantos tumores, el mejor conocimiento de las bases moleculares del cáncer permite hoy una nueva estratificación de los casos. Consecuentemente, han aparecido los estudios terapéuticos llamados “paraguas” en los que se aplican fármacos dirigidos, no ya contra tipos histológicos de tumor, sino contra tumores diversos que tienen en común un mismo biomarcador molecular. En la actualidad, en más de la tercera parte de los ensayos clínicos (ecc) oncológicos se incluyen marcadores moleculares

del tumor, habiéndose comercializado en 2019 más de dos docenas de nuevos fármacos dirigidos contra diana molecular.

Varios avances prometedores de la MP son la terapia del cáncer mediante inmunoterapia y la aplicación de *CAR-T cells*, o las terapias genéticamente dirigidas para tratar EERR monogénicas, y se prevé que entre 2021 y 2022 más de la mitad de los fármacos que autorice la FDA serán de MP.

Otras áreas en expansión, en las que la aplicación de la MP llega a la población general y participa en el diseño de programas de salud, son los cribados. Estos aplican el uso de técnicas genómicas combinadamente con otros indicadores de salud (otros biomarcadores, datos demográficos o hábitos de vida) y, a través de la puntuación de riesgo poligénico o PRS (*polygenic risk scores*), predicen riesgos frente a enfermedades multifactoriales, como la neurodegeneración, las cardiovasculares o el envejecimiento. Otros ejemplos de cribado, sobre todo genómico, son el preconcepcional de portadores, el prenatal de aneuploidías, o el neonatal de anomalías monogénicas.

ALGUNAS INICIATIVAS DE MEDICINA PERSONALIZADA

Muchos gobiernos e instituciones públicas y privadas han impulsado el desarrollo de programas de MP en todo el mundo, no solo en países desarrollados (100.000 *Genomes Project* (Genomics England, Department of Health & Social Care, National Health System (NHS)); *All of us* en Estados Unidos, Australian Genomics, etcétera, sino también en países emergentes (*Genome India Project*; o *Human Heredity and Health in Africa* (H3Africa).

Aunque en España no hay un programa similar a nivel estatal, sí hay iniciativas autonómicas y el estado español se ha adherido a la iniciativa europea puesta en marcha en 2018, “*Towards at least 1 million accesible genomes by 2022*”, que pretende “*lograr avances significativos al vincular los recursos fragmentados de Europa a*

Tabla 1

Retos éticos de la Medicina Personalizada y medidas para afrontarlos.

RETOS ÉTICOS	MEDIDAS
Calidad, Pertinencia e inclusión de las pruebas genómicas en el circuito asistencial: Indicación correcta. Calidad del procedimiento. Asesoramiento genético y consejo médico.	Entorno médico asistencial Guías de BP y recomendaciones Dotación tecnológica y digital Sistemas de control de calidad Formación y acreditación de los profesionales
Respeto a la (autonomía) voluntad de los pacientes. Para estudios genómicos: Predictivos Impacto de las medidas médicas Con repercusión familiar.	Elementos de Información. Consentimiento Informado. Plan de actuación para seguimiento clínico. Atención y apoyo a familiares.
Protección de la privacidad vs Necesidad de compartir datos (concepto de ciencia abierta).	Protocolo para compartir datos. Supervisión ética.
Equidad en el acceso a la MP Digitalización en el SNS: HCE. Acceso gratuito al diagnóstico genómico. Pago de terapias avanzadas. Acceso a cuidados médicos.	Acceso equitativo y justo a MP (diagnóstico y terapéutico y preventivo/reproductivo). Análisis de Coste-efectividad vs medidas estándares (no genómicas).

través de infraestructuras digitales transfronterizas seguras, garantizando el pleno cumplimiento de la legislación de protección de datos y los principios éticos”.

BENEFICIOS DE LA MEDICINA PERSONALIZADA

Desde una perspectiva de salud pública, la alianza *Global Alliance for Genomics & Health* prevé que en 2025 se dispondrá de aproximadamente 60 millones de pacientes con sus genomas secuenciados en los sistemas nacionales de salud (SNS), lo que supondrá que cohortes de más de 100 millones de personas podrán beneficiarse de estos datos.

Tanto la prevención de la salud, como el bienestar social son algunos de los beneficios derivados de la MP.

Estos beneficios deben estar equilibrados respecto de los posibles riesgos, con un balance positivo que permita que

su implantación represente realmente un avance para las personas, tanto en términos individuales como sociales.

RETOS ÉTICOS DE LA MEDICINA PERSONALIZADA. MEDIDAS PARA AFRONTARLOS

Entre los posibles retos éticos en la aplicación de la MP (*tabla 1*), se pueden señalar: 1) asegurar la calidad de las pruebas y los procesos, por el riesgo de pruebas mal reguladas o fuera de los circuitos del SNS (por la ausencia de validación de su calidad y pertinencia, así como de asesoramiento genético y consejo médico, asociados a la pruebas genéticas y su interpretación), 2) el respeto a la autonomía en las decisiones de los pacientes, 3) la protección de la privacidad de los datos, en contraposición a la necesidad de compartir datos (concepto de *ciencia abierta*), y por último 4) la equidad en el acceso a estos recursos (tecnología, los profesionales capacitados en su aplicación y las nuevas terapias de costes muy elevados) ligados a la MP. >>>

»» Cada uno de estos problemas debe abordarse por parte de todos los agentes para intentar encontrar soluciones que permitan un manejo de la MP que también respete los valores morales vigentes en nuestra sociedad.

1) En la actualidad, un riesgo para los pacientes es que la información genómica o su interpretación en el contexto de la MP sea de mala calidad o incompleta.

Estudios recientes indican que el proceso de interpretación de los datos exige un gran esfuerzo de análisis y reanálisis a lo largo del tiempo, con interpretación refinada de la información genómica y clínica que se obtiene.

Por todo ello, debe vigilarse que las pruebas se prescriban cuando estén indicadas por una necesidad asistencial, reproductiva o personal y se realicen con la adecuada calidad, en el contexto clínico-asistencial, y no en circuitos paralelos, sean estos comerciales o académicos.

Para este propósito, tanto es preciso regular los procesos como establecer sistemas de control de calidad y de formación de los profesionales, publicar guías de buenas prácticas e implementar los recursos materiales y tecnológicos adecuados.

Otro factor a considerar en la MP es la información objetiva y fidedigna acerca de su alcance real, sin crear falsas expectativas. Si bien la MP es muy necesaria y eficiente en el marco de las EERR en primer lugar, y en mucha menor medida en la oncología, hoy por hoy su aplicación no está extendida ni es igualmente eficiente en otras áreas de la medicina. Por ello, pretender que la MP lo es en términos absolutos, esto es, que proporciona una información exacta al 100%, es ilusorio. Los pacientes y la opinión pública deben saber que la MP aún está lejos de poder ofrecer una solución coste-efectiva para cada problema de salud en cada persona.

2) Es necesario preservar el marco de autonomía personal en el que la MP se debe desarrollar. Ello es debido a que la MP integra datos clínicos y ómicos, lo que permite obtener información predictiva, acerca de enfermedades distintas del proceso actual o del que motivó el estudio, y también relativa a familiares biológicos. Y además su validez y fiabilidad no están totalmente establecidas para todos los casos.

Por todo ello, es de la mayor importancia el proceso de consentimiento informado, así como la información previa.

Es conveniente seguir las recomendaciones de expertos y sociedades científicas acerca del contenido de esta información y sobre el modo de desarrollar este proceso, así como el constante dialogo con los pacientes y la sociedad, imprescindibles para la detección de sus necesidades y para facilitar su abordaje.

3) Compartir datos es indispensable para acelerar el progreso de la MP, sin embargo debe hacerse cumpliendo todos los requisitos éticos.

En este contexto, existen un amplio debate sobre la amplitud del consentimiento informado (CI) que deben otorgar los participantes, respecto a la reutilización de los datos genómicos y al acceso por parte de clínicos e investigadores, ajenos a los encargados de la atención médica o de la investigación inicial sobre el paciente.

Junto al CI y su contenido, la posibilidad de *pseudoanonimizar* los datos, desvinculándolos de la identidad de la persona de origen, proporciona un marco legal, y posiblemente ético, adecuado que armoniza los derechos de los participantes con el beneficio de la sociedad.

Además es necesario un proceso de evaluación ética y social, por parte de órganos tales como comités de ética, asociaciones científicas y que los datos podrían compartirse y usarse con fines de investigación, epidemiológicos o de salud pública.

4) La equidad en la MP no solo incluye la justicia en el acceso a los medios diagnósticos, sino, sobre todo, al seguimiento clínico, las medidas terapéuticas y preventivas.

En el análisis ético de este punto no debe olvidarse el contexto económico y sanitario general del país o región en la que se intente aplicar el MP. Así, mientras en España se considera que muchos hallazgos genómicos deben reportarse por ser factible tomar medidas que cambien, mejorándolo, el curso de la enfermedad (hallazgos genómicos “intervenibles”) o permiten, por parte de los pacientes, la elección de diversas opciones reproductivas (diagnóstico genético preimplantacional, uso de gametos de donante, entre otros), en muchos otros países, incluso del entorno europeo, estas opciones no están disponibles, no están permitidas legalmente o no son gratuitas. Recientemente, por ejemplo, se ha reportado que en los programas de MP en África deben seguirse unas guías específicas adaptadas a aquella población, que contemplen, no solo la idiosincrasia de su fondo genético, si no, sobre todo, su contexto socioeconómico con niveles de pobreza y sistemas de salud infradesarrollados, a la hora de considerar qué variante genética es *intervenible*, cómo y por quien.

Es por ello necesaria la investigación tanto epidemiológica sobre la prevalencia e incidencia de las enfermedades y sus consecuencias (morbilidad y mortalidad), como sobre su impacto económico a corto y largo plazo, que permita obtener datos de coste-efectividad de la aplicación de la MP.

Por otra parte, el elevado coste de las nuevas terapias, en el área de cáncer o en las enfermedades raras, obliga a



adoptar medidas que hagan sostenible económicamente en el tiempo su implementación.

El análisis riguroso de estos aspectos, y tal vez, el pago por resultados y el acuerdo en los precios, haría menos compleja e injusta la inversión de esfuerzos económicos, aplicándolos a aquellos tratamientos de MP que realmente proporcionan un beneficio en la calidad y esperanza de vida de los pacientes.

INVESTIGACIÓN SOBRE ASPECTOS ÉTICOS DE LA MP

La investigación sobre los resultados reales de la MP en los casos en los que ya se está aplicando o en estudios piloto, podría evitar no solo costes injustos e innecesarios, sino también defraudar las falsas expectativas que hayan podido crearse.

En Estados Unidos el programa de investigación *Genomes2People* ha liderado varios estudios acerca del impacto médico, conductual y económico de la MP, en distintos grupos poblacionales (adultos sanos: *MedSeq*; recién nacidos: *BabySeq*; militares en servicio activo: *MilSeq*; y entre personas sanas de todo el mundo: *PeopleSeq*). Estos estudios parecen indicar que la aplicación de la MP en individuos sanos es menos arriesgada, más informativa y menos costosa de lo que se pensaba.

Sin embargo, es necesario realizar análisis a largo plazo de sus efectos en distintos grupos de pacientes y de su impacto social y en el SNS en nuestro entorno.

CONCLUSIONES

La MP anticipa beneficios para la salud pública y para mejorar la calidad de vida de las personas. Sin embargo, su implementación no está exenta de retos que deben afrontarse mediante un análisis riguroso, la adopción

de medidas de formación, modernización tecnológica y digital, y el control de la calidad de los procesos, de sus resultados y de su coste-efectividad.

Por último, en este proceso deben participar todos los implicados: los gestores, los profesionales sanitarios, la industria farmacéutica y biotecnológica, los pacientes y la sociedad. ■

PARA LEER MÁS

Baudhuin LM, Biesecker LG, Burke W, Green ED, and Green RC. Predictive and Precision Medicine with Genomic Data. *Clinical Chemistry* 66:1. Published on line December 16, 2019 as doi:10.1373/clinchem.2019.304345.

Bélisle-Pipon JC, Vayena E, Green RC, Cohen. Genetic testing, insurance discrimination and medical research: what the United States can learn from peer countries. *Nat Med*. 2019 Aug; 25(8):1198-1204. doi: 10.1038/s41591-019-0534-z. Epub 2019 Aug 6.

Begum R. A decade of Genome Medicine: toward precision medicine. *Genome Med*. 2019 Feb 28; 11(1):13.

Godman B, Bucsics A, Vella Bonanno P, Oortwijn W, Rothe CC, Ferrario A, et al. Barriers for access to new medicines: Searching for the balance between rising costs and limited budgets. *Front Public Health*. 2018 Dec 5; 6:328.

Niemiec E & Howard HC. Consenting Patients to Genome Sequencing. CHAPTER 3 in *Clinical Genome Sequencing*. Elsevier eds. 2019 pp 31-55. Doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813335-4.00003-9>

Scott RH, Fowler TA, Caulfield M. Genomic medicine: time for health-care transformation. *Lancet*. 2019 Aug 10; 394(10197):454-6. Doi: 10.1016/S0140-6736(19)31796-9. Epub 2019 Aug 5.