

Medicina P5: ¿Debemos cambiar nuestra forma de actuar?

PATRICIA SOBRADILLO ECENARRO.

RESUMEN

En los próximos años la medicina que practicamos pasará progresivamente de ser una medicina reactiva, basada en la enfermedad, a una medicina personalizada, predictiva, preventiva, participativa y poblacional (Medicina P5) centrada en la salud. Este cambio será posible gracias a los avances alcanzados en el ámbito de la ciencia básica (por ejemplo, la secuenciación completa del genoma humano), al desarrollo de herramientas informáticas (por ejemplo, Internet) y de imagen (TAC, RMN, PET), y al uso de conceptos de ingeniería-física (como las redes libres de escala y los sistemas complejos). Sus aplicaciones incluyen la clasificación de enfermedades, la farmacogenómica y la prevención de enfermedades.

Palabras Clave: personalizada, precisión, prevención, farmacogenética.

Patricia Sobradillo Ecenarro
Alcalde Felipe Uhagón 4-6C
48010 Bilbao.
psobradillo@separ.es

Con la finalización del Proyecto Genoma Humano, se abrió la posibilidad de diagnosticar y tratar las enfermedades de forma individualizada. Ya no se abordarían las patologías en función de los síntomas, puesto que seríamos capaces de aplicar diferentes terapias según nuestros propios genes. Como cantaba el premio Nobel Bob Dylan “Times are changing”, y estos cambios son más evidentes que nunca en la medicina. La práctica médica se encuentra al borde de un cambio trascendental. En los próximos años pasará progresivamente de ser una medicina reactiva, basada en la enfermedad, a una medicina personalizada, predictiva, preventiva, participativa y poblacional (Medicina P5) centrada en la salud. Los elementos que sustentan esta idea son: el conocimiento de las alteraciones genéticas y moleculares que producen el desarrollo de enfermedades, el desarrollo de fármacos que actúen a nivel de dichas alteraciones, el almacenamiento “en red” de los datos relevantes de los pacientes (datos moleculares, genéticos, clínicos, respuesta a tratamientos, etc.), las nuevas posibilidades de gestión y explotación de grandes volúmenes de datos generados y el análisis de Big Data para la creación de nuevo conocimiento. Esta nueva forma de entender la práctica de la medicina conlleva ineludiblemente un cambio en nuestra forma de actuar. Este texto pretende, al menos, iniciar al lector en el cambio en la forma de pensar necesario.

En primer lugar, es preciso aclarar varios términos. Se tiende a evitar la palabra “individualizada” pues algunos profesionales enfatizan que la medicina individualizada se emplea desde hace muchos años (como es el caso de las transfusiones basadas en el grupo sanguíneo durante la Primera Guerra Mundial). La Medicina P5 hace alusión a sus cinco “Ps”: es “Personalizada” porque se basa en la información genética de cada individuo; es “Predictiva” porque esta información personalizada permite determinar el riesgo de padecer determinadas enfermedades en cada individuo; es “Preventiva” porque, a partir de la predicción de ese riesgo, se pueden establecer medidas profilácticas (sean de estilo de vida o terapéuticas) que lo disminuyan; es “Participativa” porque muchas de estas intervenciones profilácticas requieren la participación del paciente y un cambio en la relación médico-paciente; y es “Poblacional” pues ofrece la posibilidad de hacer más eficiente el sistema y así con los mismo recursos conseguir atender a un mayor volumen de población.

En los últimos años se ha extendido el empleo de la “Medicina de Precisión”, que hace alusión a la prevención o el tratamiento aplicado en función de las necesidades individuales de los pacientes, determinadas a partir de las características genéticas, de biomarcadores, fenotípicos o psicosociales, que distinguen a unos

enfermos de otros, a pesar de tener una presentación clínica similar. La medicina de precisión se refiere así a la provisión de un tratamiento médico específico para un individuo de acuerdo con su susceptibilidad individual (para responder o no a dicho tratamiento). Por eso, la clave para entender la medicina de precisión es el riesgo individual. Durante años, los tratamientos para los individuos se han elegido según los riesgos de poblaciones globales. La medicina de precisión propone evaluar los riesgos individuales y actuar de acuerdo con dichos riesgos.

Consciente de la relevancia de las diferencias entre individuos y de la promesa de la medicina de precisión, en 2015 Barack Obama anunció su intención de invertir 215 millones de dólares en 2016 en el campo de la medicina de precisión. Según la nota difundida por la Casa Blanca, el objetivo era promover un nuevo modelo de investigación basado en los pacientes, que permitiera acelerar los descubrimientos biomédicos y proporcionar nuevas herramientas y conocimientos para ayudar a seleccionar qué terapias funcionan mejor en cada persona. En palabras del ex presidente de EEUU: “La promesa de la medicina de precisión es dar el tratamiento correcto, en el momento correcto, siempre, a la persona correcta”. Un proyecto similar se desarrolla en Inglaterra desde el 2012, fecha en la que el primer ministro anunció el inicio del “100,000 genomes Project”. En dicho proyecto, Genomics England, una empresa perteneciente y financiada por el Departamento de Salud, se encargará de conocer la información de los pacientes con el objetivo de beneficiarlos con mejores servicios genómicos, fomentar los descubrimientos científicos, y comenzar una industria genómica en el Reino Unido. La promoción de toda esta tecnología hará que los servicios bajen considerablemente los costos. De hecho, desde entonces los procesos tecnológicos para conocer el material genético de cada individuo se han abaratado de tal manera que la tecnología de la secuenciación genética es la que ha tenido una evolución, en términos de crecimiento en el almacenamiento de información y de reducción en los precios, más importante en la historia de la humanidad. Mientras que el Proyecto Genoma Humano utilizó 3 mil millones de dólares de dinero público, la empresa biotecnológica Celera Group, la que retó al gobierno en la carrera de la secuenciación del genoma humano, dijo haber gastado 300 millones. Alrededor de 2007, los precios rondaban entre el millón y los cien mil dólares, pero fue en 2014 que la empresa Illumina anunció haber logrado la primera secuenciación por mil dólares. La competencia por bajar los precios continúa. Aunque la secuenciación del genoma humano aún sigue siendo inalcanzable para la enorme mayoría de la humanidad,

muchas personas en Reino Unido y Estados Unidos ya comienzan a verse beneficiados por la implantación de esta medicina de precisión.

Desde un punto de vista de perspectiva histórica, durante los últimos siglos la medicina se ha movido por un enfoque reduccionista que pretende explicar fenómenos complejos definiendo las propiedades funcionales de sus elementos individuales. Como contrapunto en los últimos años surge la perspectiva basada en el “sistema”, entendido como un conjunto de elementos individuales que posee propiedades “emergentes” no atribuibles a ninguno de ellos por separado.

El comportamiento de la mayoría de los sistemas complejos, desde la célula hasta las redes de aeropuertos, surge a partir de la actividad orquestada de muchos componentes que interactúan entre ellos por medio de interacciones pareadas. Así, los componentes de un sistema (o red) se pueden representar como una serie de nodos (o vértices, o links) que están conectados entre ellos por enlaces (o aristas), en el que cada enlace representa una interacción entre dos componentes⁽¹⁾.

Para comprender distintos mecanismos de enfermedad, no es suficiente conocer la lista precisa de “genes de enfermedad”; en su lugar, debemos tratar de trazar el diagrama de cableado de los diversos componentes celulares que están influidos por estos genes y productos genéticos. Tal interpretación basada en la red ya ha proporcionado información sobre la patogenia de varias enfermedades. Por ejemplo, un estudio sugirió

que 18 de los 23 genes que se sabe que están asociados con la ataxia son parte de una subred altamente interrelacionada⁽²⁾. En los últimos años, nuestra comprensión de las redes ha experimentado una revolución debido a la aparición de una nueva serie de herramientas teóricas y técnicas para trazar redes reales. Estos avances han incluido algunas sorpresas que indican que la mayoría de las redes tanto en sistemas técnicos, sociales o biológicos tienen diseños comunes que se rigen por principios organizadores simples y cuantificables⁽³⁾. El creciente interés en la interconexión ha puesto de relieve una cuestión a menudo ignorada: las redes impregnan todos los aspectos de la salud humana. Un ejemplo de esta tendencia son las redes sociales y su impacto en la propagación de la obesidad o los agentes patógenos, desde la gripe hasta el síndrome respiratorio agudo grave o el virus de la inmunodeficiencia humana. Un estudio reciente informó que entre las personas que portaban una copia única del alelo de alto riesgo para el gen FTO, que se asocia con la masa grasa y la obesidad, el riesgo de obesidad aumentó en un 30%. El riesgo de obesidad era un 67% mayor entre las personas que portaban dos alelos, y en promedio ganaron 3,0 kg o más⁽⁴⁾. Dado que aproximadamente un sexto de la población de descendencia europea es homocigótica para este alelo, este vínculo entre el gen FTO y la obesidad parecen ser una de las asociaciones genotipo-fenotipo más fuertes detectadas por las modernas técnicas de cribado genómico. Que la obesidad tiene un componente genético no es sorprendente: los investigadores saben desde hace tiempo que a menudo

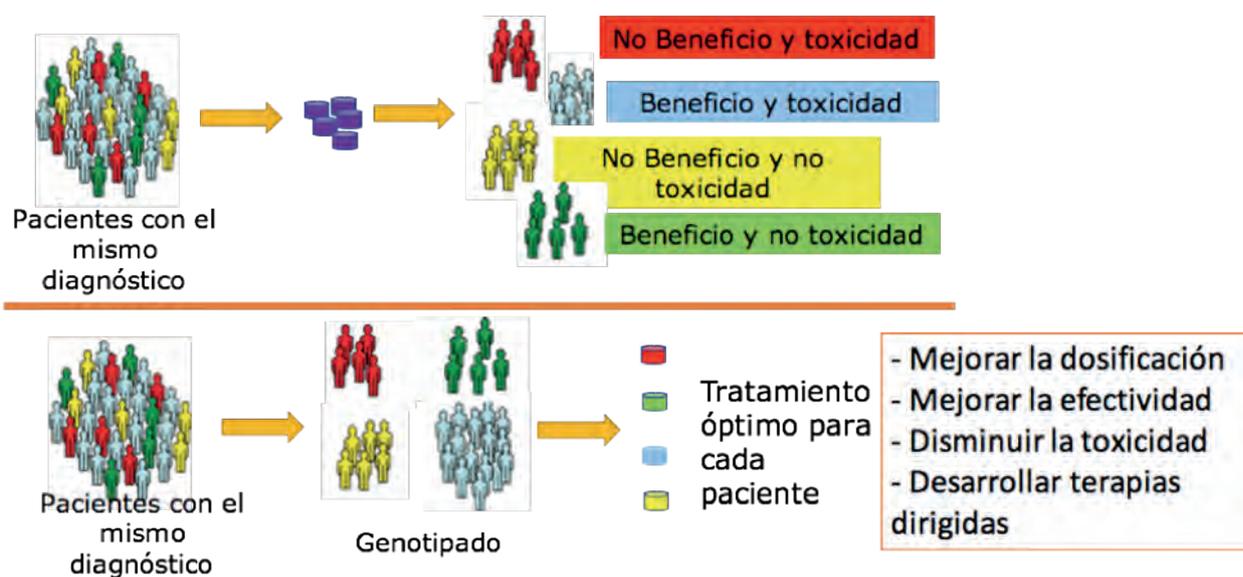


Figura 1. Fundamento de la farmacogenómica.

se produce en familias. Lo que no es tan conocido es que los amigos tienen un efecto aún más importante que el de los genes sobre el riesgo de obesidad de una persona⁽⁵⁾. Se construyó una red social que muestra los vínculos entre amigos, vecinos, cónyuges y familiares entre participantes del Estudio Framingham. Los autores observaron que cuando dos personas se percibían como amigos, si un amigo se volvía obeso durante un intervalo de tiempo dado, las posibilidades del otro de seguir el juego aumentaban en un 171%. Entre los hermanos adultos, si un hermano se volvía obeso, la posibilidad de que el otro se volviera obeso aumentaba un 40%. Los resultados de este estudio también indican que la obesidad está agrupada en comunidades. Por ejemplo, el riesgo de que el amigo de un amigo de una persona obesa sea obeso era aproximadamente un 20% más alto, lo que indica la capacidad de transmitirse a través de la red (este efecto desaparecía solo por el cuarto grado de separación).

Podemos agrupar los beneficios de la medicina de precisión en mejora de la clasificación diagnóstica, la farmacogenómica y la prevención de enfermedades.

Por un lado, la medicina de precisión comporta nuevas clasificaciones diagnósticas, más complejas, basadas en factores genéticos, de biomarcadores, fenotípicos o psicosociales que diferencian subgrupos de pacientes dentro de una enfermedad concreta. Por otro lado, comporta el desarrollo de nuevos tratamientos personalizados (farmacogenómica), aplicables solo a colectivos concretos de pacientes entre los que padecen una

misma enfermedad. La farmacogenómica es el estudio de cómo los genes afectan la respuesta de una persona a los fármacos. Muchos medicamentos que están disponibles en la actualidad son “talla única”, pero no funcionan de la misma manera para todos los pacientes. Puede ser difícil predecir quién se beneficiará con un medicamento, quién no responderá en absoluto y quién experimentará efectos secundarios negativos. Las reacciones adversas a medicamentos son una causa importante de morbilidad y mortalidad. La farmacogenómica busca el desarrollo de fármacos más específicos, más eficaces y menos tóxicos. Con ellos se evitará, por tanto, indicaciones en pacientes no respondedores, lo que conlleva una reducción significativa del coste sanitario.

En el ámbito de la medicina respiratoria, puede encontrarse ejemplos de medicina personalizada desarrollados en cáncer de pulmón, abordaje del tabaquismo, asma, apnea del sueño y EPOC. El caso del cáncer es el más representativo. Ya disponemos y empleamos en la práctica diaria marcadores genéticos que determinan el empleo de tratamientos quimioterápicos “a la carta”⁽⁶⁾, entre ellos se encuentra el empleo de erlotinib en los pacientes con cáncer de pulmón que presentan una mutación del EGFR. En el abordaje del tabaquismo, recientemente se ha mostrado que, atendiendo al Genotipo CYP450 2A6, los metabolizadores rápidos consiguen tasas de abstinencia mayores que los metabolizadores lentos⁽⁷⁾. En el asma bronquial, el Lebrikizumab es un anticuerpo monoclonal que neutraliza la IL-13. Se han conseguido mejores efectos (menos agudiza-

■ Tabaco

- 709 Fumadores
- Genotipo CYP450 2A6

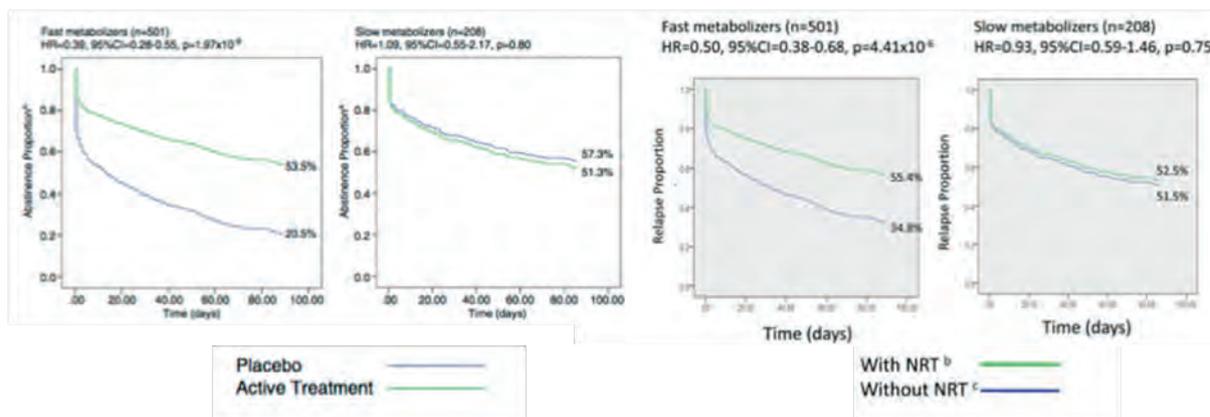


Figura 2. Respuesta al tratamiento del tabaquismo en metabolizadores rápidos y lentos.

Revisión sistemática y Metanálisis



Figura 3. Cambios en el comportamiento tras la comunicación del riesgo de padecer distintas enfermedades en función de ADN.

ciones y mejores valores de FEV₁) en los pacientes con niveles altos de periostina a los que se les administraba Lebrikizumab comparados con los que tenían niveles bajos de periostina⁽⁸⁾. En pacientes con síndrome de apnea-hipopnea del sueño (SAHS) e hipertensión arterial resistente, es posible predecir el efecto del tratamiento con CPAP sobre la presión arterial mediante el análisis de microRNA (HIPARCO-score). Así, la implementación del HIPARCO-score podría optimizar la indicación de tratamientos con CPAP, reduciendo efectos adversos derivados del uso de fármacos o de la propia CPAP cuando es ineficaz, además de reducir costes⁽⁹⁾. Por último, en el caso de la EPOC los eosinófilos son marcadores de respuesta al tratamiento, tanto al corticoide inhalado como con Benralizumab (anticuerpo monoclónico IL5)⁽¹⁰⁾. En el área de las infecciones respiratorias, ha adquirido relevancia el reciente conocimiento del papel que juegan los microorganismos inmunológicamente integrados en nuestro tracto respiratorio, conocidos como microbioma, en el desarrollo de agudizaciones de enfermedades respiratorias crónicas. El microbioma varía su composición con relación a la progresión de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y modula la virulencia de los patógenos implicados en las agudizaciones, en esta y otras enfermedades como la fibrosis quística (FQ)⁽¹¹⁾. De esta manera, el conocimiento del microbioma del huésped va a permitir una mejor caracterización de la gravedad de la enfermedad, así como nuevas vías de tratamiento de las agudizaciones, más personalizadas. Esto comportará menor riesgo de efectos secundarios⁽¹²⁾.

La medicina P5 tiene la capacidad de predecir la aparición de enfermedades basada en el código genético.

Así, tenemos el ejemplo del cáncer de mama: un estudio genético de la mutación del gen BRCA2 es capaz de predecir el desarrollo de cáncer de mama o cáncer de ovario, permitiendo la mastectomía o la ooforectomía profilácticas para reducir dicho riesgo. Por otro lado, un meta-análisis quiso evaluar si conocer el riesgo de padecer distintas enfermedades basado en el ADN, modificaba el comportamiento de los participantes. El metanálisis no reveló efectos significativos de la comunicación de las estimaciones de riesgo basadas en el ADN en el abandono del hábito de fumar (0,92, P = 0,05), o actividad física (diferencia de medias estandarizada -0,03, intervalo de confianza del 95% -0,13 a 0,08, P = 0,62)⁽¹⁵⁾.

Teóricamente, la Medicina P5 debe comportar un número importante de beneficios, tanto para el paciente como para el sistema sanitario, entre los que destacan⁽¹⁴⁾: 1) la posibilidad de adquirir y procesar billones de datos de cada individuo en particular; 2) la obtención y análisis de información longitudinal en cada individuo, lo que puede permitir la detección temprana de la enfermedad y la monitorización de la eficacia terapéutica de los tratamientos instaurados; 3) la estratificación de los pacientes en grupos de enfermedades en las que se define con mayor precisión el proceso patológico específico involucrado (fenotipos clínicos), lo que puede permitir el desarrollo de terapias alternativas específicamente dirigidas a estos fenotipos, consiguiendo, por tanto, mayores tasas de éxito, y 4) facilitación del proceso de desarrollo de nuevos fármacos mediante la identificación de nuevas dianas terapéuticas (hubs), reducción de las reacciones adversas a fármacos (genoma humano), reducción del tiempo,

coste y tasa de fallos de los ensayos terapéuticos (ensayos clínicos *in silico*).

Por otro lado, la implementación de la medicina de precisión presenta barreras que deben superarse, tales como: (i) la regulación por parte de entidades gubernamentales y médicas, incluido el uso de nuevas normas éticas; (ii) alto costo para su puesta en marcha y para los tratamientos farmacológicos obtenidos a partir del conocimiento adquirido; (iii) cómo usar y divulgar la información de manera apropiada; (iv) cómo abordar y dirigir qué se hará con los pacientes que forman parte de los proyectos de investigación antes del estado del gobierno, la industria farmacéutica y las expectativas de los pacientes y / o miembros de la familia; (v) análisis de bioinformática que aún es limitado; (vi) el sistema de análisis de datos computacionales necesita ser desarrollado mejor; (vii) construcción de programas de predicción e interacción para la evaluación clínica, de laboratorio y genética; (viii) secuenciación a gran escala, así como concreta, tampoco disponible para todas las personas que pueden beneficiarse del futuro de la medicina de precisión⁽⁴⁵⁾. Además, debemos considerar cómo la intervención puede cambiar al individuo, especialmente cuando se lleva a cabo en los primeros meses y / o años de vida⁽⁴⁶⁾. La decisión no se asocia exclusivamente con el médico, ya que depende de una interpretación compleja de los datos para evaluar qué medicamento permitirá un mejor rendimiento en respuesta al problema dentro del sistema biológico considerado, que es único para cada individuo.

Además, serán igualmente necesarios cambios significativos en la educación de pacientes y profesionales sanitarios sobre la Medicina P5. Los primeros deben estar bien informados sobre el significado de la información disponible y sus opciones personales, y los segundos deberán entender no solo los aspectos biológicos más complejos derivados de todo este nuevo abordaje de biomedicina de sistemas, sino también las implicaciones legales y éticas que se derivan de todo ello. Finalmente, todo el sector de la industria de la salud (desde compañías farmacéuticas a proveedores de atención sanitaria, compañías de seguros y diagnósticos médicos, etc.) también tendrá que transformarse en los próximos años favoreciendo, posiblemente, la creación de alianzas estratégicas globales entre la academia, la industria y la administración que faciliten y catalicen la llegada y desarrollo de la Medicina P5.

En conclusión, los avances científicos (genómica y proteómica, fundamentalmente) y técnicos (bioinformática y técnicas de imagen, especialmente) ocurridos en las últimas décadas, junto con el nacimiento de la nueva ciencia de redes y sistemas complejos, permiten

adelantar el nacimiento y desarrollo de una nueva forma de practicar la medicina: la Medicina P5. La secuenciación del genoma humano no se tradujo en resultados inmediatos para el cuidado de la salud. Quienes soñaron un futuro en el que llevaríamos los análisis de ADN en un pendrive no mentían, pero sus visionarias ideas no estaban exentas de dificultades. Secuenciar el genoma a día de hoy es un proceso sencillo y económico, lo complicado es analizar los resultados mediante técnicas bioinformáticas y computacionales. Es decir, antes de aplicar la medicina personalizada de forma rutinaria en la práctica clínica, necesitamos contar con las herramientas de investigación adecuadas, lo que en su conjunto se denomina medicina de precisión. En otras palabras, estamos ante un cambio de paradigma en ciencia y medicina: necesitamos integrar información clínica y molecular para entender las bases biológicas de cada enfermedad; sólo así podremos diagnosticar y tratar cada patología de forma individual. Por tanto, nos encontramos a la puerta de un cambio transcendental que cambiará nuestra forma de actuar, empecemos por cambiar nuestra forma de pensar; como dijo Albert Einstein *“si quieres resultados diferentes no hagas siempre lo mismo”*.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Barabasi A-L, Oltvai ZN. Network biology: understanding the cell's functional organization. *Nat Rev Genet* [Internet]. 2004;5(2):101-13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrg1272> %5Cnhttp://www.nature.com/nrg/journal/v5/n2/abs/nrg1272.html%5Cnfiles/554/nrg1272.html.
2. Lim J, Hao T, Shaw C, Patel AJ, Szabó G, Rual JF, et al. A Protein-Protein Interaction Network for Human Inherited Ataxias and Disorders of Purkinje Cell Degeneration. *Cell*. 2006;125(4):801-14.
3. Cohen EA, Barabási A-L. Linked: The New Science of Networks. *Foreign Aff* [Internet]. 2002;81(5):204. Available from: <http://www.jstor.org/stable/10.2307/20033300?origin=crossref>
4. Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, Freathy RM, Lindgren CM, Perry JRB, et al. A Common Variant in the FTO Gene Is Associated with Body Mass Index and Predisposes to Childhood and Adult Obesity. *Science* (80-) [Internet]. 2007;316(5826):889-94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2646098/pdf/nihms45574.pdf>
5. Knecht S, Reinholz J, Kenning P. The spread of obesity in a social network. *N Engl J Med*. 2007;357:1866-1867-1868.
6. Wang L, McLeod HL, Weinshilboum RM. Genomics and Drug Response. *N Engl J Med* [Internet]. 2011;364(12):1144-53.

- Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1010600>.
7. Chen LS, Bloom AJ, Baker TB, Smith SS, Piper ME, Martinez M, et al. Pharmacotherapy effects on smoking cessation vary with nicotine metabolism gene (CYP2A6). *Addiction*. 2014;109(1):128-37.
 8. Corren J, Lemanske RF, Hanania NA, Korenblat PE, Parsley M V, Arron JR, et al. Lebrikizumab treatment in adults with asthma. *N Engl J Med [Internet]*. 2011;365(12):1088-98. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21812663>.
 9. Sánchez-De-La-Torre M, Khalyfa A, Sánchez-De-La-Torre A, Martínez-Alonso M, Martínez-García MÁ, Barceló A, et al. Precision Medicine in Patients With Resistant Hypertension and Obstructive Sleep Apnea Blood Pressure Response to Continuous Positive Airway Pressure Treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(9):1023-32.
 10. Brightling CE, Bleecker ER, Panettieri RA, Bafadhel M, She D, Ward CK, et al. Benralizumab for chronic obstructive pulmonary disease and sputum eosinophilia: A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2a study. *Lancet Respir Med*. 2014;2(11):891-901.
 11. Torres G, Sánchez-de-la-Torre M, Barbé F. Medicina de precisión: un viaje a Ítaca. *Arch Bronconeumol*. 2016;52(9):455-6.
 12. Rogers GB, Wesselingh S. Precision respiratory medicine and the microbiome. Vol. 4, *The Lancet Respiratory Medicine*. 2016. p. 73-82.
 13. 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.
 14. Galas DJ, Hood L. Systems Biology and Emerging Technologies Will Catalyze the Transition from Reactive Medicine to Predictive, Personalized, Preventive and Participatory (P4) Medicine. *Interdiscip Bio Cent [Internet]*. 2009;1(2):1-4. Available from: <http://koreascience.or.kr/journal/view.jsp?kj=SMJBB7&py=2009&vnc=v1n2&sp=6.1>.
 15. Biane C, Delaplace F, Klauedel H. Networks and games for precision medicine. *BioSystems*. 2016;150:52-60.
 16. Breckenridge A, Eichler H-G, Jarow JP. Precision medicine and the changing role of regulatory agencies. *Nat Rev Drug Discov [Internet]*. 2016;15(12):805-6. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/nrd.2016.206>.

