



## Editorial

## Medicina de precisión: un viaje a Ítaca

## Precision medicine: A modern odyssey

Gerard Torres<sup>a,b</sup>, Manuel Sánchez-de-la-Torre<sup>a,b</sup> y Ferran Barbé<sup>a,b,\*</sup><sup>a</sup> Servicio de Neumología, Hospital Universitari Arnau de Vilanova y Santa María, IRBLleida, Lleida, España<sup>b</sup> Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Madrid, España

La medicina de precisión se define como la prevención o el tratamiento aplicado, en función de las necesidades individuales de los pacientes, determinadas a partir de las características genéticas, de biomarcadores, fenotípicas o psicosociales, que distinguen a unos enfermos de otros, a pesar de tener una presentación clínica similar<sup>1</sup>. Este concepto implica nuevas dimensiones en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades. Por un lado, comporta nuevas clasificaciones diagnósticas, más complejas, basadas en los factores anteriormente mencionados que diferencian subgrupos de pacientes dentro de una enfermedad concreta. Por otro lado, comporta el desarrollo de nuevos tratamientos personalizados, aplicables solo a colectivos concretos de pacientes dentro de los que padecen una misma enfermedad. Estos últimos, serán más específicos, más efectivos y menos tóxicos. Evitarán, por tanto, indicaciones en pacientes no respondedores al mismo, generando una reducción significativa del coste sanitario. En el ámbito de la medicina respiratoria, podemos encontrar ejemplos de medicina personalizada desarrollados en cáncer de pulmón, infecciones y, recientemente, en la apnea del sueño. En el caso del cáncer, la identificación de marcadores genéticos en el paciente ha transformado la clasificación histológica convencional permitiendo identificar subgrupos concretos de pacientes respondedores a determinados tratamientos. Así, sabemos que los sujetos con carcinomas no de célula pequeña que presentan el gen de fusión *Echinoderm microtubule-associated protein-like 4-anaplastic lymphoma kinase* (EML4-ALK) responden bien a crizotinib<sup>2</sup>. 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). De esta manera, el conocimiento del microbioma del huésped va a permitir una mejor caracterización de la severidad de la enfermedad, así como nuevas vías de tratamiento

de las agudizaciones, más personalizadas. Esto comportará menor riesgo de efectos secundarios<sup>3</sup>. Por otra parte, la aplicación de herramientas de análisis genético y epigenético ha permitido una mejor caracterización del paciente y su respuesta al tratamiento. Así, 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)<sup>4</sup>. 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.

Los motores de este cambio en la medicina son la expansión en conocimientos en genética, epigenética e identificación de biomarcadores en la mayoría de enfermedades, así como la capacidad tecnológica de análisis de gran cantidad de información. Esto último, permite el desarrollo de registros y bases de datos clínicos y biológicos de un gran número de pacientes y su análisis (*big data*). Ello permite identificar *clusters* de pacientes con características comunes a nivel de pronóstico o de susceptibilidad terapéutica no conocidos en la actualidad. Estos avances implican, además, una profunda reconversión del personal sanitario, siendo necesaria la implantación de estos cambios en la formación, pre- y posgraduada, para la adquisición de nuevos conocimientos que capaciten al personal clínico para el manejo de las enfermedades bajo esta nueva perspectiva de precisión.

La medicina de precisión, afecta a los intereses de pacientes, personal sanitario y administración, al mejorar la eficiencia pronóstica y terapéutica. Ahora bien, la visión entusiasta de la medicina de precisión como innovación disruptiva, debe ser moderada y contrapuesta a una serie de cuestiones planteadas<sup>5</sup>. Hasta la fecha, los intentos de predecir el riesgo de enfermedad en función de la caracterización genética arrojan resultados muy discretos, con aplicaciones muy limitadas. Los fármacos desarrollados mediante dianas genéticas, en gran número de ocasiones son solo aplicables a una pequeña proporción de pacientes con la enfermedad y, por ello, no consiguen aportar una mejora en el pronóstico global de los individuos afectados. Tal es el caso, por ejemplo, del lumacaftor e ivacaftor en el tratamiento de la FQ, del que solo se benefician un reducido número de pacientes con mutaciones específicas<sup>6</sup>. Además, al tratarse de poblaciones diana compuestas por un número reducido de

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: febarbe.lleida.ics@gencat.cat (F. Barbé).

pacientes, los costos económicos asociados al desarrollo farmacológico son más altos. Asimismo, se han documentado situaciones en las que guiar el tratamiento en función de test genéticos no mejora la efectividad y la seguridad<sup>7</sup>. Por último, en lo que respecta a las bases y registros de datos, los problemas surgen al evidenciar su heterogeneidad y la pobre calidad de la información almacenada.

A toda innovación diagnóstica o terapéutica se le debe exigir la realización de estudios que avalen sus beneficios en la evolución o pronóstico global de los enfermos afectados, es decir, reducción de morbilidad y/o mortalidad. La implementación de estrategias basadas en medicina de precisión no debe rebajar este nivel de exigencia, ya que todo sistema sanitario debe implementar toda innovación considerando estos criterios y en función del incremento del coste-efectividad. La evaluación de la medicina de precisión desde un punto de vista pragmático, de rigor científico y de interés social, supone un reto metodológico importante ¿Cómo extrapolar a una determinada población los beneficios demostrados en un único sujeto (ensayos con N=1)? ¿Cuál es la utilidad de asociaciones establecidas en función del análisis (sin hipótesis previa) de grandes bases de datos? Son preguntas que hoy por hoy carecen de respuesta. En esta línea algunos autores sugieren que la medicina de precisión orientada a la prevención, más que al tratamiento, podría ser más realista, generalizable y coste-efectiva<sup>8</sup>. En conclusión, el camino que nos ha de conducir a aplicar la medicina de precisión nos obligará: a agrupar a los pacientes considerando

otros factores que van más allá del concepto actual de enfermedad, a formarnos en nuevos campos y adquirir nuevos conceptos, nos enseñará asociaciones e interacciones hasta ahora impensables, y nos obligará a desarrollar nuevas herramientas metodológicas de análisis. Solo quien llega a Ítaca se da cuenta de la importancia del camino.

## Bibliografía

1. Jameson JL, Longo DL. Precision medicine—personalized, problematic and promising. *N Engl J Med*. 2015;372:2229–34.
2. Kwak EL, Bang YL, Camidge DR, Shaw AT, Solomon B, Maki RG, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2010;363:1693–703.
3. Rogers GB, Wesselingh S. Precision respiratory medicine and the microbiome. *Lancet Respir Med*. 2015;4:73–82.
4. 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;66:1023–32.
5. Joyner MJ, Paneth N. Seven questions for personalized medicine. *JAMA*. 2015;314:999–1000.
6. Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, Marigowda G, Huang X, Cipolli M, et al. Lumacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del CFRT. *N Engl J Med*. 2015;373:220–31.
7. Stegiopoulos K, Brown DL. Genotype-guided vs clinical dosing of warfarine and its analogues: Meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA Intern Med*. 2014;174:1330–8.
8. Dzau VJ, Ginsburg GS, van Nuys K, Agus D, Goldman D. Aligning incentives to fulfil the promise of personalized medicine. *Lancet*. 2015;385:2118–9.