



5SPM: modelo de innovación internacional en la aplicación de la medicina de precisión a la prescripción terapéutica

Isidoro García M, García Berrocal B, Marcos Vadillo E, Sánchez Martín A
Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Salamanca.
e-mail: misidoro@usal.es



María Isidoro García.

Resumen

Introducción: la medicina personalizada de precisión (MPP) consiste en la adaptación del tratamiento médico a las características individuales del paciente. La farmacogenética estudia las variaciones génicas que determinan la respuesta a los fármacos y supone un pilar fundamental en la MPP, considerados una prioridad de posicionamiento económico diferencial de las primeras potencias mundiales.

Material y métodos: durante más de diez años nuestra sección ha aplicado la MPP a la racionalización terapéutica en 1540 pacientes mediante el modelo *five step precision medicine* (5SPM): tras el análisis de interacción farmacológica se realizó el genotipado mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real y *microarrays* de alto rendimiento de 19 759 marcadores farmacogenéticos correspondientes a 3434 genes para un posterior ajuste terapéutico.

Resultados: este modelo ha proporcionado resultados constatables en recomendaciones de buena práctica clínica, resultados económicos de ahorro, identificación de nuevas variantes farmacogenéticas y resultados de producción científica, publicados en revistas indexadas de revisión por pares.

Conclusiones: este modelo multidisciplinar de innovación internacional supone una clara ventaja diferencial respecto al abordaje clásico, con resultados económicos y clínicos y un impacto social en la mejora sostenida de la calidad de vida del paciente incrementando la seguridad del tratamiento.

Agradecimientos: a la gerencia y dirección médica del CAU de Salamanca y a los servicios clínicos.

Objetivos del proyecto o experiencia

El objetivo general es el análisis de la transformación de la práctica clínica a través de la aplicación del modelo 5SPM y su impacto en la mejora de la calidad asistencial a través de los siguientes objetivos específicos:

- Análisis de los resultados en recomendaciones de práctica clínica reportadas.
- Análisis de los resultados económicos.
- Análisis de los resultados en identificación de nuevas variantes farmacogenéticas.
- Análisis de los resultados de producción científica.

Método

Nuestro modelo de buenas prácticas para la mejora de la calidad en el sistema sanitario se basa en la aplicación de la farmacogenética a la medicina personalizada de precisión en dos planteamientos:

Aplicación en monoterapia: pacientes en los que se solicita el estudio FCG de una firma génica o marcador específico de un solo fármaco.

Aplicación en politerapia: pacientes en los que se analiza la prescripción de múltiples fármacos. Para ello se diseñó un innovador modelo denominado *five step precision medicine* (5SPM):

- **Fase 1:** Recogida de datos clínicos, epidemiológicos y terapéuticos de los pacientes.
- **Fase 2:** Análisis teórico de interacciones farmacológicas y vías de metabolización de los fármacos prescritos.
- **Fase 3:** Selección de marcadores farmacogenéticos y genotipado mediante técnicas moleculares, incluyendo de alto rendimiento.
- **Fase 4:** Adecuación racionalizada de la medicación, basada en la información del genotipado y las características del paciente.
- **Fase 5:** Valoración de la intervención y retroalimentación del modelo

Pacientes: se ha aplicado a 1540 pacientes de las especialidades de Alergología, Cardiología, Dermatología, Aparato Digestivo, Farmacia, Hematología, Enfermedades Infecciosas, Cuidados Intensivos, Medicina Interna, Neurología, Pediatría y Psiquiatría y de Atención Primaria, que presentaban: efectos adversos, intolerancia al tratamiento, respuesta parcial o fracaso terapéutico.

Análisis molecular: en el Laboratorio de la Sección de Genética Molecular y Farmacogenética del Servicio de Bioquímica del CAU de Salamanca, primer laboratorio acreditado en genética molecular a nivel nacional por la Entidad Nacional de Acreditación

(ENAC) con reconocimiento internacional ILAC e IAF. Se realizó el genotipado de: *CYP1A2*, *CYP2B6*, *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP2D6*, *CYP3A4*, *CYP3A5*, *MDR1*, *UGT1A1* e *IL28* mediante técnicas de PCR en tiempo real capilar y en placa y *microarrays* de genotipado con microchip en gel y de alto rendimiento.

Resultados obtenidos

Se han analizado 19 759 marcadores en 3434 genes correspondientes a 1540 pacientes.

Resultados en recomendaciones de práctica clínica

El éxito de la aplicación del modelo nos ha permitido reportar recomendaciones de buena práctica clínica en pacientes hospitalizados, en los que advertimos de los riesgos de los pacientes ingresados que son atendidos independientemente por diversas especialidades, lo que supone un incremento importante de prescripción incompatible. En estos casos, ante situaciones de respuesta farmacológica desfavorable no siempre está indicado el aumento de dosis o de la prescripción, sino que se debe replantear la posibilidad de reorientar la actitud terapéutica hacia la disminución si procede, basada en estudios FCG que den soporte analítico. En pacientes crónicos hemos reportado recomendaciones de buena práctica clínica entre otros en pacientes psiquiátricos con trastorno bipolar, en pacientes con trastornos de la conducta alimentaria, en pacientes con VIH o en pacientes con VHC.

Resultados económicos

Las determinaciones FCG solo se realizan una vez y son útiles para la medicación recibida a lo largo de la vida, hemos reportado la disminución de costes asociados a la implementación del modelo en pacientes hospitalizados y en pacientes crónicos como en el caso del tratamiento con efavirenz o el tratamiento del virus de la hepatitis C (VHC).

Resultados en la identificación de nuevas variantes farmacogenéticas

Hemos identificado cinco nuevas variantes farmacogenéticas, tres de ellas recogidas ya en repositorios internacionales.

Resultados en producción científica

En el anexo detallamos la producción científica de la aplicación del modelo, en revistas indexadas y con revisión por pares. Además, se han derivado tres tesis doctorales, un trabajo de fin de máster en FCG y 35 contribuciones a congresos. La Sección de Genética Molecular y Farmacogenética tiene una oferta docente para residentes y estudiantes con lista de espera de más de tres años.

Innovación. ¿Cuáles son las características más novedosas del proyecto o experiencia que se presenta?

Presentamos la implantación de la MPP en la racionalización de la prescripción terapéutica como una experiencia de innovación en la práctica clínica. La innovadora

naturaleza del modelo viene definida por el diseño pionero a nivel internacional que tiene en cuenta las características individuales del paciente incluidos los factores farmacogenéticos para reorientar de forma personalizada la prescripción terapéutica, lo que supone un cambio radical de paradigma respecto a la medicina clásica. Destaca en su aplicación que sus resultados son constatables y permiten su mejora a través de la retroalimentación de los resultados. Aporta, además, una ventaja diferencial al permitir aplicar intervenciones preventivas o terapéuticas, dirigiendo la prescripción hacia tratamientos más seguros. Enfoca la MPP como una herramienta para mejorar la calidad asistencial del paciente y no como un fin en sí misma.

El modelo responde a las estrategias de salud tanto autonómicas como nacionales e internacionales. La Estrategia Española de Ciencia y Tecnología y de Innovación 2013-2020 plantea que las políticas de I+D+i en España responden al objetivo último de mejorar la salud de los ciudadanos, haciendo especial énfasis en la extensión a la medicina personalizada, alineado con el Programa Horizonte 2020 de la Comisión Europea que en su prioridad “Health, demographic change and well-being” incluye convocatorias monográficas específicas en medicina personalizada. Además, la MPP se ha convertido en elemento de posicionamiento diferencial de las economías más potentes con lo que la aplicación de este modelo puede suponer una ventaja añadida.

Su carácter multidisciplinar inherente a su condición holística enriquece enormemente el modelo y favorece el éxito de la aplicación. Esto es constatable por el elevado número de profesionales implicados tanto de servicios centrales como de los servicios clínicos.

Calidad. ¿Qué mejoras en calidad se han obtenido al desarrollar el proyecto o experiencia?

Las mejoras en la calidad se confirman en distintos ámbitos. Durante el proceso de genotipado en el laboratorio, mediante el desarrollo y la implementación del modelo de calidad según la norma UNE-EN_ISO15189 en un laboratorio asistencial de genética molecular. Laboratorio pionero en conseguir la acreditación por ENAC que garantiza las mejores condiciones de desarrollo de diagnóstico molecular, lo que aumenta la fiabilidad de los resultados y a su vez mejora las implicaciones clínicas de los mismos sobre los pacientes. Por otro lado, constatamos mejoras en la calidad asistencial en la práctica clínica:

- **Disminución de la prescripción farmacológica**, no solo disminución de dosis sino del número de fármacos prescritos.
- **Disminución en la aparición de efectos adversos** que mejora la calidad de vida del paciente.
- **Mejor tolerancia** por parte del paciente a los tratamientos, que evita incumplimientos que muchas veces generan resistencias y obligan a la prescripción de fármacos de última generación totalmente evitables si el paciente hubiese cumplido la pauta terapéutica inicial.

- **Incremento en la seguridad**, que implica disminución de morbimortalidad asociada a la medicación.
- **Mayor eficacia** de la prescripción, con mejoras evidentes en la evolución y pronóstico del paciente.
- **Evita fracasos terapéuticos**, que implican alargamientos del curso de la enfermedad.
- **Disminución de la estancia hospitalaria**: se ha constatado que hasta el 16% de los ingresos están directamente asociados a la medicación, pero no hay estudios sobre la implicación de la medicación en la comorbilidad de paciente ingresado.
- **Favorecer la integración laboral** de los pacientes con patología crónica que tenían limitaciones con constantes bajas laborales debidas a la no resolución de su patología por el fracaso terapéutico o bien por los limitantes efectos adversos de la medicación prescrita.

Mejora de la gestión o evaluación en salud. ¿Qué aportación realiza el proyecto o experiencia para la mejora de la gestión o la evaluación de resultados en salud?

Las distintas estrategias sanitarias, hacen referencia explícita a las características de la población, incidiendo en el envejecimiento, la pluripatología, la comorbilidad y la cronicidad, todas estas circunstancias conllevan asociadas la polimedicación. Aproximadamente, la mitad de los mayores de 65 años tienen prescritos al menos cinco fármacos y el 18% diez fármacos o más, lo que incrementa las visitas a los servicios de urgencias, las pruebas diagnósticas y la estancia hospitalaria, aumentando el gasto sanitario. Este escenario pone de manifiesto la necesidad de un abordaje personalizado. Este modelo supone **una ventaja diferencial** respecto a la práctica habitual en el sector salud. Su **efectividad** en condiciones de práctica clínica real se constata con **resultados cuantificables** de los que se han beneficiado más de 1500 pacientes. La evaluación de dichos resultados está basada en el **mejor conocimiento científico**, integrando el uso de las nuevas tecnologías, desde las técnicas de genotipado de alto rendimiento hasta la integración bioinformática del modelo. Está permitiendo, a su vez, contribuir a la generación de dicho conocimiento, reforzando el liderazgo internacional en esta área.

Proponemos este modelo como herramienta de mejora en la gestión cuyos resultados en salud son cuantificables.

Aplicabilidad y facilidad de extensión a otras organizaciones del sector salud. ¿En qué medida es aplicable o extensible el proyecto o experiencia a otros centros u organizaciones del sector salud?

Este modelo es totalmente aplicable y extensible a otros centros y organizaciones en el sector salud porque se basa en la modificación de la estrategia terapéutica a partir de las variables individuales de cada paciente. Puede ser aplicada en otros proyectos y por otros profesionales sanitarios de **cualquier ámbito** de la medicina clínica. Se garantiza la **equidad**, ya que no hay criterios de exclusión para su aplicación. De

hecho, la idea es extender su aplicación a otras comunidades autónomas que se han interesado por el mismo. Se realiza, además, con el mayor respeto a los derechos y la consideración de los principios **éticos**, solicitando en todos los casos el correspondiente Consentimiento Informado. El **impacto social** es muy elevado y tangible en las condiciones de vida de los pacientes, sobre todo en la disminución de efectos adversos y mejora de la calidad de vida, con especial repercusión en el paciente crónico. Además, el modelo contribuye a garantizar la **sostenibilidad** del sistema sanitario, ya que el estudio genético se hace una sola vez en la vida del paciente y proporciona información aplicable a la prescripción terapéutica durante toda la vida. En conclusión, consideramos que la aplicación de este modelo es un claro ejemplo de buena práctica aplicable a todos los servicios clínicos, con un extraordinario impacto potencial clínico, económico, científico y social, en la consecución de una auténtica racionalización de la prescripción terapéutica basada en la medicina personalizada de precisión.