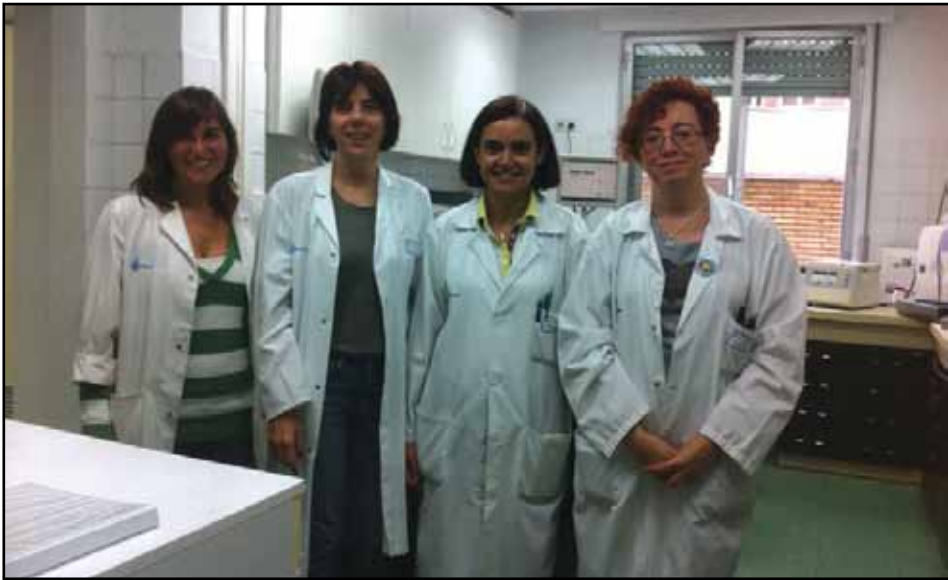


Un modelo de medicina individualizada basado en la aplicación de nuevas tecnologías. Impacto en la reducción de costes sanitarios y en la calidad asistencial

¹Isidoro García M, ²García Berrocal B, ³Sánchez Martín A, ³Valverde Merino MP
¹Sección Genética Molecular y Farmacogenética, Servicio de Bioquímica Clínica.
Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Departamento de Medicina.
Universidad de Salamanca. Salamanca.

²Sección Genética Molecular y Farmacogenética, Servicio de Bioquímica Clínica.
Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Salamanca.

³Servicio de Farmacia. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Salamanca.
Dirección para correspondencia: misidoro@usal.es



De izquierda a derecha: Dra. Almudena Sánchez Martín, Dra. María Isidoro García, Dra. M.ª Paz Valverde Merino y Dra. Belén García Berrocal.

Resumen

El concepto de Medicina Individualizada se basa en la aplicación del conocimiento de las bases genéticas de las enfermedades y de los mecanismos de respuesta a fármacos al pronóstico, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad. El vertiginoso desarrollo de las nuevas tecnologías está favoreciendo un gran avance en la Medicina Individualizada. Los objetivos de este proyecto se basan en revisar

y definir las funciones de la estructura asistencial dedicada a la Medicina Individualizada, analizar el entorno, identificar las prioridades de las líneas de actuación, sentar las bases de funcionamiento de la Unidad Asistencial Sanitaria y valorar los beneficios del desarrollo de este modelo en el ámbito sanitario. Para ello se ha realizado un análisis de la situación incluyendo las necesidades de salud, la oferta asistencial y los recursos para proceder a la formulación estratégica y su posterior aplicación.

Este plan estratégico se basa en la integración multidisciplinar de pruebas moleculares, tras estrictos estudios de seguridad y coste-eficiencia en el ámbito asistencial. El citado plan estratégico ha supuesto una importante mejora de la actividad asistencial en distintas áreas clínicas y ha proporcionado un claro beneficio no solo económico, sino que también ha permitido la identificación de variantes farmacogenéticas no descritas hasta el momento en el ámbito internacional, mejorado además la calidad y seguridad de la atención sanitaria. Por todo lo cual, se propone este como modelo para alcanzar la Excelencia Asistencial en Medicina Individualizada partiendo de la Acreditación del Laboratorio como garantía de Calidad del proceso.

Palabras clave: Medicina Individualizada; Farmacogenética; Acreditación.

A model of individualized medicine based on new technology. Impact on sanitary costs reduction and on the quality of care

Abstract

The concept of Individualized Medicine is based on the application of knowledge of the genetic basis of disease and drug response mechanisms to prognosis, diagnosis and treatment. The objectives of this project are based on review and define the roles of the structure dedicated to Individualized Medicine, analyze the environment, establish the lines of action, and analyze the impact of the implementation of Individualized Medicine in the quality and safety of patient care. For this purpose an analysis of the situation was performed to define the strategic plan.

The applicability of this strategic plan is based on the multidisciplinary integration of molecular tests, following strict safety and cost-efficiency analysis in the health care setting. The Plan is a clear strategic improvement of the welfare activity in different clinical areas and represents important benefits not only economic but also in the identification of pharmacogenetic variants not previously described. Therefore we propose this as a model for achieving excellence in health care based on Individualized Medicine Laboratory Accreditation and quality assurance process.

Key words: Individualized Medicine; Pharmacogenetics; Accreditation.

Introducción y objetivos

El concepto de Medicina Individualizada se basa en la aplicación del conocimiento de las bases genéticas de las enfermedades y de los mecanismos de respuesta a fármacos al pronóstico, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad. El diagnóstico molecular ofrece en la actualidad un abordaje individualizado de la enfermedad, imprescindible en la Medicina Individualizada.

El Complejo Asistencial Universitario de Salamanca pertenece al SACYL y presta asistencia pública sanitaria especializada a los ciudadanos de la Provincia de Salamanca, así como al resto de Castilla y León y otras comunidades autónomas en los servicios de referencia y con carácter universal en la atención urgente. El Complejo dispone de profesionales que proporcionan los servicios asistenciales diagnósticos en los Laboratorios de Servicios Centrales, en concreto en la Sección de Genética Molecular y Farmacogenética del Servicio de Bioquímica Clínica, que ha sido el primer laboratorio acreditado a nivel nacional en genética molecular según la norma ISO15189 por la Entidad Nacional de Acreditación (ENAC) con reconocimiento Europeo EA-MLA e Internacional ILAC/IAF. Así mismo, dispone de tecnología innovadora en el ámbito molecular para

el desarrollo de dichas pruebas, como la plataforma de genotipado de alto rendimiento basada en microarrays y el sistema de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real (figura 1). Existe, además, un área de especialización en el Servicio de Farmacia, con el que se colabora estrechamente para la aplicación de los resultados de los análisis farmacogenéticos al control de los niveles plasmáticos de los fármacos en los pacientes. El hospital dispone también de las correspondientes estructuras clínicas en los distintos Servicios Asistenciales, cuyos facultativos aplican a los pacientes las medidas terapéuticas oportunas en Medicina Individualizada.

En este proyecto se presenta el Plan Estratégico que ha dado continuidad a la trayectoria asistencial en Medicina Individualizada en el Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, partiendo del establecimiento de un programa de calidad desde la fase inicial de diagnóstico molecular. En él se propone la Acreditación del Laboratorio como proceso esencial para alcanzar la Excelencia Asistencial en Medicina Individualizada y se plantea como objetivo principal valorar los beneficios que el desarrollo de la Medicina Individualizada puede reportar en la adecuación de recursos en el ámbito sanitario. Así mismo, se presentan



Figura 1. Infraestructura tecnológica para el análisis farmacogenético. Sistema de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real y Plataforma de genotipado de alto rendimiento basado en Microarrays

como resultados las consecuencias de la implantación de este modelo en la mejora tanto de la Calidad como de la Seguridad del Paciente y los beneficios reportados en el ámbito económico y asistencial.

Objetivos

- Revisar y definir los objetivos y funciones de la estructura asistencial dedicada a la Medicina Individualizada, en relación con su área de referencia, y los profesionales implicados.
- Analizar en profundidad el entorno, con la finalidad de caracterizar a todos los agentes involucrados con el fin de determinar sinergias con cada uno de ellos.
- Sentar las bases de la puesta en funcionamiento de la Unidad Asistencial Sanitaria que articula las actividades en Medicina Individualizada en el área de influencia del hospital.
- Analizar los beneficios que el desarrollo de este modelo de Medicina Individualizada ha supuesto en la optimización de recursos en el ámbito sanitario y la atención al paciente.

Métodos

Para el desarrollo de cada una de las fases de este proyecto se ha empleado una metodología acorde con los objetivos de la misma, basada en el análisis de las necesidades de salud, de la oferta sanitaria y de los recursos, y posteriormente en la planificación estratégica.

Análisis de la situación

Para evaluar la situación de la Medicina Individualizada y el potencial de actuación del Complejo Asistencial

Universitario de Salamanca, se tuvieron en cuenta las tendencias y políticas de actuación en tres ámbitos (internacional, estatal y autonómico) y las necesidades de salud de la población.

En relación con la política europea, el 29 de septiembre de 2010, el Comité de Ministros del Consejo de Europa adoptó unas recomendaciones para todos los Gobiernos de los Estados Miembros¹, en las que se incide en la necesidad desarrollar medidas que informen al público sobre la importancia de la Medicina Individualizada en la indicación de los test genéticos. Por otro lado, revisiones de la legislación europea como las Directivas 98/79/EC y 2001/20/EC² ponen de manifiesto la necesidad de tener en cuenta el enfoque de la Medicina Individualizada.

En relación con la política Nacional en concreto el Plan Nacional de Investigación Científica, Desarrollo e Innovación Tecnológica contempla el desarrollo de la Farmacogenética y la Farmacogenómica en sus diversas aplicaciones y en cuanto a la política regional, el Plan de Gestión de la Calidad y Seguridad del Paciente³ de la Junta de Castilla y León, como se ha comentado, contempla incorporar a los procesos las soluciones que prevengan los riesgos potenciales inherentes a la prestación de la asistencia sanitaria.

Necesidades de salud

Para desarrollar la estructura asistencial de provisión de servicios en Medicina Individualizada, resultó fundamental conocer las necesidades y expectativas de los pacientes. Entre las cuestiones generales que plantean los grupos de apoyo de pacientes y familias se incluyen:

- Mayor disponibilidad e igualdad en el acceso a los servicios de Medicina Individualizada.

- Control de demora para consultas y análisis.
- Conocimientos técnicos del personal especializado.
- Información clara, actualizada, completa y estandarizada.
- Calidad óptima de los servicios y seguridad del paciente.

Oferta asistencial

La oferta asistencial en Medicina Individualizada debe planificarse en función de las necesidades actuales y las demandas previsibles, el ritmo de crecimiento de conocimientos y tecnologías y la propia capacidad del sistema, situando los recursos en el lugar necesario. Entre los aspectos que se abordaron se encuentran:

- Definir un modelo de oferta asistencial que garantice una provisión de servicios integral, equitativa y de calidad.
- Establecer protocolos de confidencialidad que respeten la Ley de Protección de Datos.
- Generar una Unidad Asistencial constituida por un equipo de profesionales con la suficiente flexibilidad organizativa para adecuarse a las características del sistema, que permita compartir el conocimiento y que a su vez sirva de referencia para otros servicios y unidades.
- Definir mecanismos regulares de evaluación del uso racional de los análisis en Medicina Individualizada.
- Asegurar la calidad e integración de los programas de Medicina Individualizada Predictiva y Presintomática.

- Incorporar la Farmacogenética a la provisión de servicios en aquellos procesos donde esté demostrada su efectividad.

Análisis de recursos y procesos

En relación con los Recursos Humanos, el Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, como se ha comentado, dispone de profesionales que proporcionan los servicios asistenciales diagnósticos en los Laboratorios de Servicios Centrales, en concreto en la Sección de Genética Molecular y Farmacogenética del Servicio de Bioquímica Clínica, así como de la tecnología innovadora en el ámbito de la Genómica, como la PCR en tiempo real y los microarrays de genotipado (figura 1), así mismo, de un área de especialización en el Servicio de Farmacia del complejo. Por otra parte, en los distintos Servicios Asistenciales existen profesionales encargados de transmitir la información a los pacientes, ofrecer el correspondiente consejo genético y aplicar las medidas terapéuticas oportunas en Medicina Individualizada

En cuanto al análisis de los procesos, la estructura organizativa se compone de dos niveles, un nivel de Servicios Centrales en el que se desarrollan las pruebas analíticas en un marco de excelencia avalado por la acreditación, y un nivel asistencial de comunicación con el paciente que responde a la Medicina Individualizada. La integración de ambos niveles es máxima, favoreciendo la comunicación constante y la retroalimentación. La creación de una Unidad Asistencial que integra un equipo de profesionales dedicados a esta área favorecerá la comunicación y el desarrollo de este plan estratégico.

Formulación estratégica

La formulación estratégica trata de identificar y actuar sobre aquellos ámbitos en los que se ha detectado una necesidad de mejora. Dentro de cada eje se delimitan los objetivos, las líneas estratégicas a seguir y los planes de acción a realizar. Se presentan a continuación.

Eje 1. Gestión y organización de la actividad

Las líneas, objetivos y planes de acción se muestran en la tabla 1.

1.1. Plan de diseño de un organigrama asistencial. Acciones:

- Analizar la estructura organizativa actual de la asistencia en Medicina Individualizada.
- Basado en la estructura anterior, rediseñar la estructura organizativa definiendo las áreas, los perfiles y las funciones de los profesionales implicados.
- Estructurar la información relativa a la asistencia en Medicina Individualizada.

1.2. Plan de definición de la Unidad Asistencial. Acciones:

- Definir los criterios de composición de la Unidad Asistencial en Medicina Individualizada.

- Determinar los profesionales que formarán parte de la Unidad.

- Definir las actividades de los miembros de la Unidad.

1.3. Plan de definición de la cartera de servicios. Acciones:

- Identificar las pruebas ofertadas en relación con Medicina Individualizada.
- Identificar las pruebas no ofertadas por el hospital en esta área.
- Identificar las pruebas que debe implementar el hospital en Medicina Individualizada.

Eje 2. Recursos

Las líneas, objetivos y planes de acción se muestran en la tabla 2.

2.1. Plan de apoyo asistencial en Medicina Individualizada. Acciones:

- Identificar a los profesionales de referencia en Medicina Individualizada en todos los Servicios Asistenciales.
- Formarlos específicamente en la aplicación de la Medicina Individualizada en su ámbito asistencial.

Tabla 1. Eje 1: gestión y organización de la actividad

Líneas	Objetivos	Planes de acción
Generación un modelo organizativo sólido en relación con la Medicina Individualizada	Consolidar una eficiente estructura de gestión de la asistencia en Medicina Individualizada	Plan de diseño de un organigrama asistencial Plan de definición de la Unidad Asistencial
Desarrollo de una cartera de Servicios	Mejorar la Gestión y la Asistencia	Plan de desarrollo de una cartera de servicios

Tabla 2. Eje 2: recursos

Líneas	Objetivos	Planes de acción
Potenciación del ámbito de Medicina Individualizada en toda la estructura asistencial	Fortalecer el área de Medicina Individualizada en los servicios asistenciales	Plan de apoyo asistencial en Medicina Individualizada
Adecuación de los recursos de las estructuras implicadas en Medicina Individualizada	Redimensionar de forma balanceada los recursos humanos y materiales	Plan de adecuación de recursos humanos y materiales

2.2. Plan de adecuación de recursos:

- Identificar las áreas de Laboratorio y Clínicas que puedan precisar adecuación de recursos, Acreditación del Laboratorio y áreas clínicas.
- Adecuar recursos humanos y materiales en las áreas apropiadas

Eje 3. Oferta asistencial

Las líneas, objetivos y planes de acción se muestran en la tabla 3.

3.1. Plan de implementación de pruebas. Acciones:

- Identificar las pruebas de validez clínica que deben desarrollarse en el hospital.
- Elaborar el análisis presupuestario de la puesta a punto metodológica (estudio coste-eficiencia).
- Realizar el análisis de seguridad oportuno.

Eje 4. Evaluación y calidad

Las líneas, objetivos y planes de acción se muestran en la tabla 4.

4.1. Plan de evaluación:

- Definir los ejes de evaluación, recursos, procesos y resultados.
- Definir los objetivos de evaluación en los recursos, procesos y resultados.
- Evaluar periódicamente los resultados.

4.2. Plan de calidad:

- Definir y desarrollar un código deontológico incluyendo Guía de Buenas Prácticas, Valores, Confidencialidad y Protección de datos.
- Identificar las desviaciones registrando las acciones preventivas y correctivas y analizando las no conformidades sus causas y su tratamiento.

Tabla 3. Eje 3: oferta asistencial

Líneas	Objetivos	Planes de acción
Implementación de pruebas adecuadas según el nivel asistencial	Alcanzar la excelencia acorde con el nivel del Hospital	Plan de Implementación de pruebas

Tabla 4. Eje 4: Evaluación y calidad

Líneas	Objetivos	Planes de acción
Evaluación objetiva e independiente de la calidad de la actividad asistencial en Medicina Individualizada	Examinar la Calidad de la Asistencia en Medicina Individualizada en el Hospital	Plan de evaluación
Desarrollo de unas pautas de actuación así como planificación para la evaluación de la calidad	Establecer los patrones de evaluación periódica de la calidad	Plan de Calidad

- Definir y analizar indicadores y estándares; desarrollar el plan de mejora.

Análisis farmacogenético

El estudio farmacogenético se ha realizado sobre 668 pacientes procedentes de las Unidades Asistenciales de Medicina Interna, Enfermedades Infecciosas, Gastroenterología y Psiquiatría. El análisis farmacogenético incluyó el genotipado de los genes *IL28B* en pacientes afectados de hepatitis C, *CYP2B6* en pacientes con VIH/SIDA, *CYP2D6* en pacientes en tratamiento antidepresivo y antipsicótico, y *CYP3A4* y *CYP3A5* en pacientes con VIH/SIDA. El análisis molecular de

CYP2D6 se realizó mediante microarrays de genotipado de alto rendimiento, y el análisis de *IL28B* (figura 2), *CYP2B6*, *CYP3A4* y *CYP3A5*, empleando la técnica de PCR en tiempo real con sondas FRET².

Resultados

La aplicación del citado Plan Estratégico ha dado como resultado la optimización de la actividad asistencial en distintas áreas clínicas.

Genotipado de *IL28B*

El Ministerio de Sanidad, a través de la Dirección General de Cartera Básica

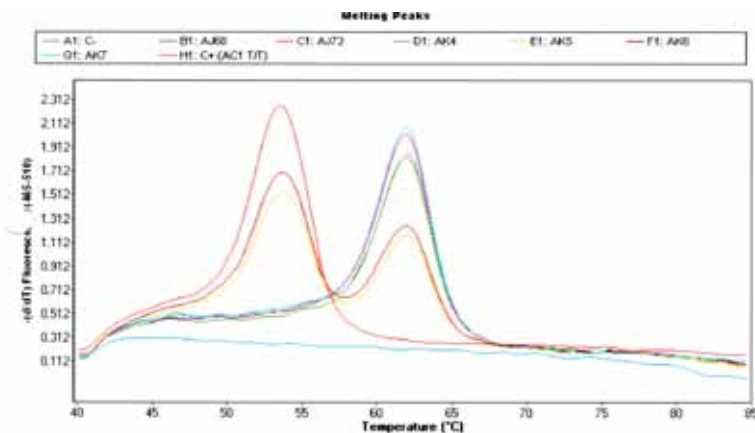


Figura 2. Imagen del genotipado del gen *IL28B* mediante reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real con sondas FRET

de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia, incluye el estudio del gen *IL28B* como criterio de evaluación clínica de los pacientes con hepatitis C para decidir el tratamiento con interferón, ya que los pacientes portadores del alelo T para el rs12979860 del gen *IL28B* presentan una respuesta al tratamiento claramente inferior⁴. El análisis farmacogenético de los pacientes y la aplicación de este modelo ha permitido detectar en el último año 137 pacientes no respondedores. La identificación de cada paciente no respondedor supone un ahorro de 9000 €⁵, lo que en nuestro caso se traduce en un ahorro de 1 233 000 € anuales, a los que habría que sumar el ahorro en el coste de los ingresos derivados de los efectos secundarios, que se asocian con grupos relacionados por el diagnóstico (GRD) de gran impacto tanto de trastornos hepatobiliares y de páncreas como de cirrosis. Solo en nuestra provincia se calcula que los pacientes infectados por VHC podrían alcanzar los 700 pacientes, de los cuales el mayor porcentaje corresponde al genotipo 1 y hasta el 70% podría ser no respondedor, lo que supondría un

ahorro cercano a los tres millones de euros. Es más, se calcula que la prevalencia de la hepatitis C podría alcanzar hasta el 3% de la población, lo que nos da idea del ahorro que supondría la aplicación de esta prueba.

Genotipado de CYP2B6

El genotipado del gen *CYP2B6* en la posición 516G>T se emplea para valorar la dosis del antirretroviral efavirenz en pacientes con VIH/SIDA⁶, para evitar importantes efectos adversos, fundamentalmente de tipo neurológico asociados a la sobredosificación (figura 3). Estos efectos son responsables de la disminución en la calidad de vida de los pacientes e incluso de la retirada de este tratamiento en un 5-10% de los pacientes, lo que implica tener que optar por alternativas de segunda línea que además suelen ser más costosas en el caso de no tener herramientas que nos permitan definir la dosis adecuada para cada paciente. En el análisis de costes, la identificación de pacientes con problemas de metabolización ha supuesto un ahorro por disminución de dosis de efavirenz que

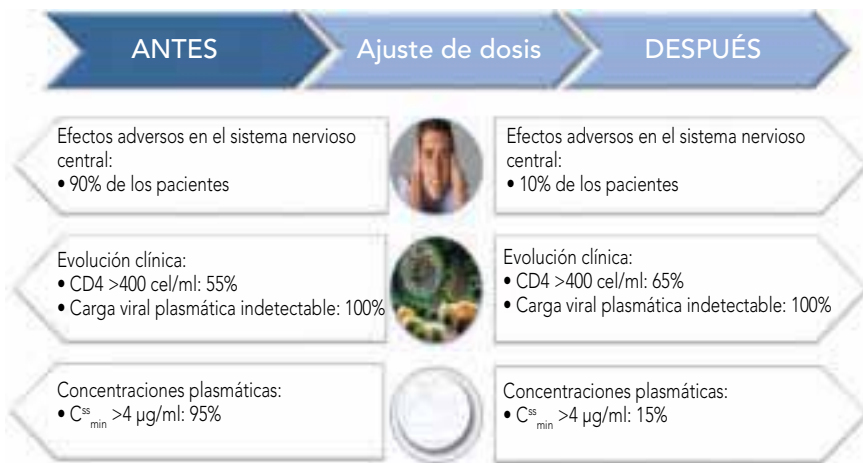


Figura 3. Impacto del ajustes de dosis en los pacientes con HIV/SIDA portadores del genotipo 516TT del gen *CYP2B6*

alcanzó los 34 460 € en el primer año. De los 242 pacientes analizados, se realizó disminución de dosis en aproximadamente el 10% de los pacientes. A esto habría que sumarle el ahorro debido a la disminución de los efectos adversos. Se calcula que en nuestra provincia el número de pacientes infectados por VIH podría alcanzar los 900, y hasta 2010 la prevalencia de infectados por VIH en nuestra región alcanzó los 3000 pacientes, por lo que la referencia para Castilla y León supondría un ahorro que se podría incrementar en más de diez veces.

Genotipado de CYP2D6

El genotipado del gen *CYP2D6* incluye el análisis de 29 polimorfismos del gen y se utiliza para predecir el fenotipo metabolizador (lento, intermedio, eficiente o ultrarrápido) en los pacientes con tratamiento antidepresivo o antipsicótico⁷. La administración de fármacos metabolizados por CYP2D6 a sujetos metabolizadores lentos (ML) produce un aumento de sus niveles plasmáticos, con el consiguiente aumento del riesgo de efectos adversos, y el consumo de dichos fármacos por metabolizadores ultrarrápidos puede disminuir la eficacia terapéutica. Son numerosos los antidepresivos que son sustratos del CYP2D6 y el genotipado previo del paciente puede ayudar a ajustar el tratamiento de estos pacientes⁸. Se ha propuesto una reducción del 50% de la dosis en los antidepresivos tricíclicos a los pacientes ML⁹. En el caso de los fármacos psicoactivos, se ha descrito que la risperidona puede provocar efectos extrapiramidales si se administran a ML¹⁰; y del mismo modo, la ganancia de peso atribuida al tratamiento con olanzapina parece estar relacionada con el genotipo de CYP2D6¹¹. En nuestra población, por el momento se han identificado 56 pacientes con patrones de metabolización alterados, de los cuales 28 pre-

sentaban patrones deficientes o ultrarrápidos. Según estudios recientes¹², se estima que el coste de los patrones deficientes y ultrarrápidos supone un gasto de entre 4000 y 6000 dólares, una media de 3800 € más al año por paciente que el de los patrones normales. Por lo que la estimación, en nuestra población, por el momento, sería de unos 100 000 € menos.

Genotipado de CYP3A4 y CYP3A5

Los genes *CYP3A4* y *3A5* codifican las principales enzimas de fase I del metabolismo farmacológico, que resultan esenciales para el metabolismo de diversas sustancias psicoactivas, como cocaína, metadona, ansiolíticos, hipnóticos, antipsicóticos, antiepilépticos o inhibidores de la recaptación de serotonina (IRS). Igualmente, en el metabolismo de las estatinas, esta enzima es clave en el aumento de los niveles plasmáticos de estos hipocolesterolemiantes y de su toxicidad, y muchas de las interacciones observadas se deben a efectos en la subfamilia CYP3A. Además, en la terapia farmacológica posttrasplante, diversos inmunosupresores utilizados, como la ciclosporina o el tacrolimus, son sustratos de CYP3A, de manera que el uso concomitante de esteroides que alteren la actividad de CYP3A hace necesario un ajuste de la dosis del inmunosupresor para que alcance el efecto terapéutico o se puedan evitar efectos adversos¹³. Se ha demostrado la utilidad del genotipado de estos genes en el estudio de las interacciones medicamentosas en pacientes con VIH/SIDA que toman tratamiento antirretroviral y también en la coadministración de antituberculostáticos¹⁴. En nuestra población, hemos identificado un 8% de pacientes portadores del alelo mutado para *CYP3A4*1B* y más del 80% de pacientes homocigotos para el alelo *CYP3A5*3C*. Considerando el registro de casi 900 pacientes con VIH en nues-

tra provincia, el genotipado de CYP3A4 y 3A5 mejoraría la calidad asistencial beneficiando a un amplio número de pacientes.

Merece resaltar que el coste medio de las determinaciones farmacogenéticas en nuestro centro es inferior a los 100 por polimorfismo y que además solo se imputa en el primer año, con lo que en los años siguientes el ahorro es incluso superior. Además, el desarrollo de este plan estratégico ha supuesto un ahorro añadido, al evitar los costes más elevados de la externalización de estas pruebas, y permite al Hospital constituirse en centro de referencia.

Por otra parte, se ha conseguido la identificación de variantes farmacogenéticas no descritas hasta el momento en el ámbito internacional gracias a la colaboración con el Centro de Referencia de Farmacología Clínica e Innovación Terapéutica de Kansas, con la que se ha logrado identificar por primera vez en el mundo dos nuevos patrones con relevancia clínica en pacientes psiquiátricos.

Finalmente, este modelo ha permitido mejorar enormemente la calidad y seguridad asistencial disminuyendo en gran medida los efectos adversos farmacológicos.

Discusión

El antiguo aforismo *primum non nocere*, especialmente vigente en nuestros días, conlleva una importante responsabilidad frente al paciente: evitar que los actos médicos puedan originar cualquier tipo de daño. En este sentido, el Plan de Gestión de la Calidad y Seguridad del Paciente¹ de la Junta de Castilla y León, en su Línea 7, contempla incorporar a los procesos las soluciones que prevengan los riesgos potenciales inherentes a la prestación de

la asistencia sanitaria mediante la creación de una cultura de seguridad del paciente y el impulso de actuaciones específicas que garanticen que el servicio que se proporciona sea lo más seguro posible.

En el ámbito terapéutico se calcula que los acontecimientos adversos por medicamentos son una de las principales causas de morbilidad y mortalidad. La Medicina Individualizada pretende el desarrollo de una terapia más eficaz y segura, reduciendo los costes, y por tanto mejorando la calidad asistencial. Se ha sugerido que la farmacogenética permite reducir en un 10-20% incidencia de efectos adversos por medicamentos y se espera que contribuya a disminuir su gravedad en un 15-40% adicional. En este sentido, las pruebas moleculares que se realizan en la Sección de Genética Molecular y Farmacogenética del Servicio de Bioquímica Clínica del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca tienen la finalidad de evitar los riesgos potenciales inherentes a la prescripción médica.

Este proyecto surge del desarrollo de líneas de investigación propias sobre marcadores farmacogenéticos, algunos de ellos a partir de tesis doctorales realizadas en este hospital que se están aplicando tras estudios coste-eficiencia en la práctica asistencial. El análisis molecular se encuentra ya instaurado como prueba asistencial, cuya traslación se verifica con la modificación del manejo terapéutico en función del genotipo, con una clara repercusión sobre la seguridad del paciente.

Estas pruebas se han implantado tras el consenso de diferentes Profesionales Clínicos y de los Servicios Centrales, trabajando en equipos multidisciplinares y siempre tras un detallado análisis de acuerdo con los criterios de la guía Gen del Ministerio de Sanidad, inclu-

yendo el estudio de costes y según los criterios de Calidad en una Sección Acreditada por la ENAC con reconocimiento Europeo e Internacional.

Estos aspectos resultan esenciales porque el empleo de las pruebas farmacogenéticas de forma indiscriminada y no consensuada entre los distintos profesionales implicados, lejos de conseguir los objetivos previstos relacionados con la mejora de la asistencia sanitaria, pueden suponer un incremento de costes sin repercusión beneficiosa para los pacientes. Además, la respuesta farmacológica no solo depende de los factores genéticos, sino de otros aspectos relacionados con el fenotipo de los pacientes o con los tratamientos concomitantes, por lo que resulta esencial el abordaje multidisciplinar integrado en cada caso.

Una de las limitaciones de este estudio se basa en la dificultad de estimar el ahorro real en los costes derivados de las reacciones adversas que se evitan con la aplicación del modelo, cuya estimación solo puede ser realizada de forma indirecta. De todas formas, es indudable que, dado el enorme impacto que las reacciones adversas suponen en el gasto global sanitario, resulta esencial emprender medidas encaminadas a su disminución y que además redunden en la mejora en la calidad asistencial. Este modelo de manejo terapéutico basado en los estudios farmacogenéticos responde a este objetivo, tanto por la evidente reducción económica como por la mejora de la seguridad y la calidad de la atención al paciente.

Por todo ello, se propone este Modelo para alcanzar la Excelencia Asistencial en Medicina Individualizada partiendo de la Acreditación del Laboratorio como garantía de Calidad del proceso asistencial.

Agradecimientos

Queremos expresar nuestro agradecimiento al personal Técnico del Laboratorio, Pilar Carrero, Amador Crego y Mercedes Fuentes. A los Responsables de las Áreas Clínicas que han colaborado en el desarrollo de este modelo en especial al Dr. Miguel Cordero del Área de Enfermedades Infecciosas del Servicio de Medicina Interna, al Dr. Santiago Sánchez y Dr. José Luis Ramos del Servicio de Psiquiatría de nuestro Hospital y en especial a la Jefa del Servicio de Farmacia Dra. Victoria Calvo.

Por último queremos agradecer el apoyo recibido por parte de la Dirección Médica Dra. Concepción Ceballos y de la Dirección Gerencia Dra. Raquel Martínez, del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca.

Bibliografía

1. Recommendation CM/Rec(2010)11 of the Committee of Ministers to member states on the impact of genetics on the organisation of health care services and training of health professionals (Adopted by the Committee of Ministers on 29 September 2010 at the 1094th meeting of the Ministers' Deputies).
2. Ruiz JA. Aspectos jurídicos de la medicina personalizada. *Indret Revista para el Análisis del Derecho*. 2005;2.
3. Despliegue de líneas estratégicas y objetivos de la Gerencia Regional de Salud. Plan de Gestión de la Calidad y Seguridad del Paciente. 2010-2015 Consejería de Sanidad. Junta de Castilla y León.
4. Tratamiento de la Hepatitis Crónica C (VHC). Dirección General de Car-

tera Básica de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. 2012.

5. Graells Ferrer M. Hepatitis C and interleukin 28B (IL28B): Cost-benefit study of its determination and frequencies of polymorphisms in our environment. *Gest y Eval Cost Sanit.* 2013;14(1):71-99.
6. Gatanaga H, Hayashida T, Tsuchiya K, Yoshino M, Kuwahara T, Tsukada H, et al. Successful Efavirenz Dose Reduction in HIV Type 1-Infected Individuals with Cytochrome P450 2B6 *6 and *26. *Clin Infect Dis.* 2007;45(9):1230-7.
7. Kirchheiner J, Nickchen K, Bauer M, Wong ML, Licinio J, Roots I, et al. Pharmacogenetics of antidepressants and antipsychotics: the contribution of allelic variations to the phenotype of drug response. *Mol Psychiatry.* 2004;9:442-73.
8. Dahl ML, Sjoqvist F. Pharmacogenetic methods as a complement to therapeutic monitoring of antidepressants and neuroleptics. *Ther Drug Monit.* 2000;22:114-7.
9. Kirchheiner J, Brøsen K, Dahl ML, Gram LF, Kasper S, Roots I, et al. CYP2D6 and CYP2C19 genotype-based dose recommendations for antidepressants: a first step towards subpopulation-specific dosages. *Acta Psychiatr Scand.* 2001;104:173-92.
10. Kohnke MD, Griese EU, Stösser D, Gaertner I, Barth G. Cytochrome P450 2D6 deficiency and its clinical relevance in a patient treated with risperidone. *Pharmacopsychiatry.* 2002;35:116-8.
11. Ellingrod VL, Miller D, Schultz SK, Wehring H, Arndt S. CYP2D6 polymorphisms and atypical antipsychotic weight gain. *Psychiatr Genet.* 2002;12:55-8.
12. Chou WH, Yan FX, de Leon J, Barnhill J, Rogers T, Cronin M, et al. Extension of a pilot study: impact from the cytochrome P450 2D6 polymorphism on outcome and costs associated with severe mental illness. *J Clin Psychopharmacol.* 2000;20(2):246-51.
13. Anglicheau D, Flamant M, Schlagerter MH, Martinez F, Cassinat B, Beaune P, et al. Pharmacokinetic interaction between corticosteroids and tacrolimus after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18:2409-14.
14. Kwara A, Ramachandran G, Swaminathan S. Dose adjustment of the non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors during concurrent rifampicin-containing tuberculosis therapy: one size does not fit all. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2010;6(1):55-68.