

Farmacogenómica y Medicina personalizada en la Sanidad española

Estudio de Prospectiva



GOBIERNO
DE ESPAÑA

MINISTERIO
DE INDUSTRIA, TURISMO
Y COMERCIO



Fundación **OPTI**
Observatorio de
Prospectiva Tecnológica
Industrial



Farmacogenómica y Medicina personalizada en la Sanidad española

Estudio de Prospectiva

Fundación OPTI
Montalbán, 3. 2º Dcha.
28014 Madrid
Tel: 91 781 00 76
Fax: 91 575 18 96
<http://www.opti.org>

El presente Estudio de Prospectiva Tecnológica ha sido realizado por la Fundación OPTI, con la participación de la Fundación Genoma España

Documento elaborado por:

- Miguel Vega García
- Olga Ruiz Galán

La Fundación OPTI y la Fundación Genoma España agradecen sinceramente la colaboración ofrecida por la comunidad científica y empresarial para la realización de este informe, y en especial al Panel de Expertos:

- Luis Pérez Jurado, Universidad Pompeu Fabra
- Santiago Lamas, CIB
- Juan Carlos Tercero, Zeltia/Pharmamar
- Antonio Martínez, Progenika.
- Joaquín Dopazo, CIPF
- Ángel Carracedo, CEGEN
- Francisco Abad Santos, Comité ético del Hospital de la Princesa
- Carlos Romeo Casabona, Cátedra Interuniversitaria de Derecho y Genoma Humano
- Pablo Olivera Masó, Garrigues
- Julio Benítez, Escuela de Medicina, Universidad de Extremadura y Hospital Universitario Infanta Cristina
- Montserrat Baiget, Hospital Santa Creu i Sant Pau
- Ignacio García-Ribas, Lilly
- Jaime del Barrio, Instituto Roche
- José Jerónimo Navas Palacios, Instituto de Salud Carlos III
- Julio Rodríguez Villanueva, Genomix, Genetix and Health S.L
- Cristina Rondinone, Roche
- Natividad Calvente, Agencia Española del Medicamento
- Víctor González Rumayor, Dirección General de Terapias Avanzadas y Transplantes
- Marisa Espasa, IQS

© Fundación OPTI y Fundación Genoma España
Diseño y maquetación: Paco Sánchez Diseño Gráfico
Fecha: Mayo 2009
Depósito Legal: M-20.868-2009
Imprime: Artes Gráficas Palermo, S.L.



Índice

RESUMEN EJECUTIVO	5
FARMACOGENÓMICA Y MEDICINA PERSONALIZADA EN LA SANIDAD ESPAÑOLA	9
ÁREA 1. CIENCIA Y TECNOLOGÍA.....	17
ÁREA 2. PROFESIONALES Y AUTORIDADES SANITARIAS	29
ÁREA 3. REGLAMENTACIÓN Y EXPLOTACIÓN COMERCIAL.....	39
ÁREA 4. PACIENTES Y EDUCACIÓN A LA SOCIEDAD	47
ÁREA 5. ASPECTOS ÉTICOS, LEGALES Y SOCIALES	53
CONCLUSIONES	61
GLOSARIO	65
LISTA DE ABREVIATURAS	69
REFERENCIAS	71

Resumen Ejecutivo

Los requisitos de seguridad y eficacia que debe cumplir un fármaco para ser aprobado son muy estrictos, siendo necesaria la realización de ensayos clínicos que permitan recoger datos referentes a su absorción, distribución, metabolismo y excreción, establecer la eficacia para una indicación determinada, así como demostrar su perfil de seguridad. Sin embargo, es sabido que la respuesta a los fármacos no siempre es la esperada. Aunque en la mayor parte de los casos como consecuencia de la administración de un determinado fármaco se produce el efecto terapéutico deseado, la eficacia media de un fármaco se encuentra en el 50%, existiendo un 25-75% de casos (en función de la patología) en los que este efecto no se produce, conduciendo a lo que se denomina fracaso terapéutico.

Más grave es la aparición de reacciones adversas medicamentosas, como hepatotoxicidad, nefrotoxicidad o cardiotoxicidad, que son responsables de más de un 3% de las hospitalizaciones que se producen en los países desarrollados. De hecho, en ocasiones es necesario



retirar del mercado fármacos que habían pasado satisfactoriamente los ensayos clínicos, debido a la aparición de estos efectos adversos. En concreto, entre los años 1961 y 1992 se retiraron más de 131 fármacos del mercado, debido a efectos adversos inesperados. Otro dato a tener en cuenta en el desarrollo de fármacos es que el 81% de los fármacos que acceden a ensayos clínicos deben ser retirados por problemas de eficacia y toxicidad, con el enorme gasto que esto conlleva.

Estos hechos, que se relacionan con una mala calidad asistencial y con gastos innecesarios, se deben a que la respuesta a los fármacos es un proceso de enorme complejidad. Tras la administración de un fármaco este se distribuye por el organismo, es metabolizado por distintas enzimas e interactúa con un gran número de proteínas. Los eventos que afectan al metabolismo global de fármacos son aquellos que determinan su farmacocinética y su farmacodinámica. En la farmacocinética intervienen una gran cantidad de mecanismos moleculares complejos relacionados con la absorción, distribución, metabolismo y excreción del fármaco, y en la farmacodinámica los relacionados con receptores, canales iónicos, enzimas y sistema inmune.

En la actualidad la dosis de un fármaco se ajusta en función del peso, edad y función renal y hepática. Sin embargo, dos individuos que presenten los mismos valores para estos parámetros pueden presentar diferencias en los genes que codifican para las proteínas implicadas en el metabolismo de dicho medicamento, de modo que responda de manera diferente frente a su administración. Por ejemplo, en el caso de las enzimas encargadas de degradar determinados fármacos a formas inactivas existen variantes que son más efectivas que en la población normal, por lo que degradarán más rápido el fármaco en cuestión y la do-

sis estándar no será suficiente. Existen otras variantes que, por el contrario, son menos activas, de modo que las personas que las portan no pueden degradar de manera eficaz el fármaco, y una dosis estándar será excesiva, pudiendo llegar a ser tóxica. Igual puede ocurrir con enzimas que son capaces de convertir un determinado fármaco de formas inactivas a activas, a formas tóxicas, etc. Otros genes donde las variaciones en la secuencia pueden relacionarse con falta de eficacia o toxicidad son los que codifican para receptores, transportadores, o distintos componentes de cascadas de señalización.

Los estudios genéticos nos ofrecen la posibilidad de asociar una variación genética con la capacidad de respuesta de un paciente a un determinado medicamento, lo cual permitiría administrar a un paciente determinado el rango de dosis adecuado en función de la eficacia y toxicidad del fármaco, pudiendo evitar efectos adversos o falta de eficacia.

Por otra parte, muchos de los tratamientos se aplican mediante estrategias terapéuticas de ensayo y error. En primer lugar se aplica un fármaco de primera línea y, en caso de que éste no funcione, se pasa a un segundo fármaco. Esto puede dar lugar a una pérdida de tiempo en caso de que el primer tratamiento no sea eficaz que, en algunos pacientes como los psiquiátricos, resulta muy importante, ya que la ausencia de tratamiento adecuado puede tener efectos graves. Un ejemplo es la esquizofrenia, en la que un 10-20% de los pacientes tratados con antipsicóticos no responden inicialmente al tratamiento y, de los que responden, algunos pueden sufrir recaídas o incluso desarrollar efectos adversos que llevan al abandono del tratamiento. Durante el tiempo que se tarda en encontrar el tratamiento adecuado los pacientes no solo sufren los síntomas de la enfermedad sino incluso efectos adversos.

En pacientes oncológicos los efectos adversos de los fármacos empleados son importantes, con un margen de dosis muy estrecho. En este caso, sería de gran interés identificar previamente a aquellos pacientes que no responderán de manera adecuada, con el fin de utilizar otros tratamientos, y aquellos cuyo metabolismo permitirá aceptar dosis más elevadas, ya que existe una relación directa entre la dosis y la eficacia.

La inquietud por conocer los efectos que tienen las variaciones en los genes sobre la respuesta a los fármacos no es algo reciente. Esto ha dado lugar al nacimiento de la farmacogenética. Existen distintas definiciones para esta disciplina, que podría entenderse como aquella rama de la farmacología orientada al estudio de los aspectos genéticos relacionados con la variabilidad de la respuesta a fármacos en individuos o poblaciones.


Por su parte la farmacogenómica se puede entender como el estudio del total de los genes relacionados con el metabolismo de fármacos, así como de la forma en que dichos genes manifiestan sus variaciones y de qué manera estas pueden interactuar para configurar el fenotipo de cada individuo en lo que afecta a la respuesta a medicamentos.

Los enormes avances técnicos ocurridos en materia de secuenciación, han permitido no solo que el proyecto Genoma Humano se concluyese antes de lo esperado, sino que, además, llevaron unido un enorme abaratamiento de los costes. Si secuenciar el primer genoma humano costó cerca de 3.000 millones de dólares y varios años, en 2007 secuenciar el genoma de James Watson costó algo más de un millón de dólares y solo unos meses, y se trabaja en la actualidad para conseguir la secuenciación de un genoma completo por menos de 1.000 \$, en un tiempo de pocos minutos.

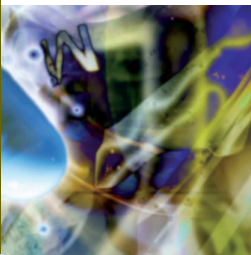

El desarrollo de la farmacogenómica permitirá aplicaciones como individualización del tratamiento en base a criterios de eficacia y toxicidad, reutilización de fármacos rechazados por sus efectos tóxicos, mejora del diseño de ensayos clínicos mediante una mejor selección de pacientes y, en definitiva, un mejor conocimiento de la enfermedad a través de la identificación de subtipos genéticos y descubrimiento de nuevas dianas. Su aplicación en el sistema sanitario contribuirá a mejorar la calidad asistencial y, previsiblemente, a una reducción en los costes a medio o largo plazo.

Para su implantación será necesario contar con la participación de todos los agentes implicados en la cadena de valor del sector sanitario. Dentro de dicha cadena se incluyen agentes reguladores (principalmente agencias reguladoras encargadas de la aprobación de nuevos medicamentos, como EMEA y FDA), industria farmacéutica y biotecnológica, proveedores de servicios de asistencia sanitaria y prescriptores (encargados de proporcionar las pruebas diagnósticas y tratamientos), proveedores de tecnología (aquellas empresas cuya tecnología es imprescindible para su desarrollo, como serían, por ejemplo, las empresas de bioinformática), aseguradoras (públicas y privadas) y, finalmente, pacientes.

El objetivo del presente estudio es elaborar una hoja de ruta para la implantación de la farmacogenómica en la sanidad española. Para ello, con la colaboración de expertos en las disciplinas relacionadas, se ha establecido un posible escenario para el año 2020 y se han identificado los temas clave para alcanzarlo, junto con las capacidades y las barreras de tipo no tecnológico que existen y las medidas que permitirán potenciar las capacidades y superar las barreras.



Farmacogenómica y Medicina personalizada en la Sanidad española



Los avances de la medicina y el desarrollo de fármacos en el incipiente siglo XXI han permitido mejorar la calidad de vida de muchos pacientes afectados por enfermedades crónicas y agudas, e incluso algunos tratamientos han conducido a un aumento de varios años de la esperanza de vida en España. Según las Tablas de Mortalidad de España en el período 1992-2005, publicados por el Instituto Nacional de Estadística en 2007, la esperanza de vida al nacimiento en nuestro país en 2005 fue de 80.23 años, 1.4 años por encima de la media europea, y más de dos años superior a la cifra en 1995. Además, de estos datos se deduce que las mejoras en la calidad y esperanza de vida se producen a edades avanzadas, en particular, desde 1981 la esperanza de vida de las mujeres y varones de 65 años se ha incrementado en 3.2 y 2.4 años respectivamente¹.

1. Instituto Nacional de Estadística. Tablas de Mortalidad 1992-2005.



Este aumento de la esperanza de vida, unido al descenso de las tasas de fecundidad, ha conducido a un envejecimiento progresivo de la población, lo cual trae aparejado el aumento de la incidencia de enfermedades crónicas, degenerativas o incapacitantes, menos frecuentes hace algunos años. Si a principios del siglo XX la principal causa de mortalidad eran las enfermedades infecciosas, ya desde 1980 las enfermedades del aparato circulatorio permanecen como primera causa, aunque el porcentaje que representan estas enfermedades (por ejemplo, ictus o enfermedades coronarias) ha descendido desde dicho año, pasando de un 45.8% a un 34.1% en 2002. La segunda y tercera causas de mortalidad fueron el cáncer y las enfermedades del aparato respiratorio, con un notable incremento en estas estadísticas de la enfermedad de Alzheimer y de complicaciones asociadas a la hipertensión. Estos hechos hacen que si bien el tiempo de vida se alarga, la mejora en la calidad de la misma no tiene por qué ser pareja, siendo necesario continuar con el desarrollo de nuevos fármacos para estas patologías, así como mejorar la eficacia y seguridad de los que ya existen.

Los fármacos que existen en la actualidad cumplen con requisitos muy estrictos en términos de seguridad y eficacia para su aprobación. Sin embargo, es un hecho que la respuesta de los pacientes a los mismos no siempre es la esperada. Aunque en la mayor parte de los casos como consecuencia de la administración de un determinado fármaco se produce el efecto terapéutico deseado, en ciertos individuos la respuesta puede variar desde la falta de eficacia hasta la aparición de efectos adversos². Existen estudios que muestran que en Estados Unidos las reacciones adversas a medicamentos han causado o contribuido a entre el 6% y el 7% de las hospitalizaciones³. De hecho, se han retirado del mercado aproximadamente un 4% de los nuevos medicamentos debido a reacciones adversas. Ade-

más, se estima que el 50% de los pacientes tratados con fármacos no responden a los mismos, con el consiguiente coste para los sistemas sanitarios.

El fundamento de la variabilidad en la respuesta a los medicamentos se encuentra en las variaciones genéticas entre pacientes, en concreto, en los genes implicados en el metabolismo de fármacos o en otros genes cuyas proteínas codificadas interaccionan con la actividad del fármaco. De la inquietud por conocer el efecto que tienen los genes en la respuesta a fármacos se encargan la **farmacogenómica** y la **farmacogenética**, que fueron definidas por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) en 2007. En concreto, la **Farmacogenómica** se define como la investigación de las variaciones del ADN y ARN en relación con la respuesta a los fármacos y la **Farmacogenética** como una parte de la Farmacogenómica que estudia la influencia que tienen las variaciones en la secuencia del ADN sobre la respuesta a los fármacos.

Es conocido que los factores genéticos tienen un importante papel en gran cantidad de enfermedades comunes y que la determinación de estos tendría el potencial de proporcionar información sobre patogénesis o revelar nuevas dianas o estrategias terapéuticas. Asimismo, podrían ser útiles como biomarcadores para diagnóstico, estratificación de pacientes y categorización pronóstica o terapéutica⁴. Nace así

2. Roden DM, Altman RB, Benowitz NL, Flockhart DA, Giacomini KM, Johnson JA, Krauss RM, McLeod HL, Ratain MJ, Relling MV, Ring HZ, Shuldiner AR, Weinshilboum RM, Weiss ST (2006). Pharmacogenomics: challenges and opportunities. *Ann Intern Med* 21; 145(10):749-57.
3. Ingelman-Sunderberg M. (2008) Pharmacogenomic Biomarkers for Prediction of Severe Adverse Drug Reactions. *N Engl. J. Med.* 358, 637-639.
4. Kingsmore, S.F, et al. (2008) Genome-wide association studies: progress and potential for drug discovery and development. *Nature Reviews*, 7, 221-230.

el concepto de medicina personalizada o a medida, entendida como la aplicación del conocimiento de las bases genéticas de la enfermedad y de los mecanismos de respuesta a fármacos al diagnóstico y tratamiento de las enfermedades. La medicina personalizada permite la administración a cada individuo del medicamento adecuado para la patología que padece, y en la dosis adecuada para salvaguardar la eficacia y seguridad del mismo.

Un posible escenario para 2020 es aquel en el que la prescripción de fármacos evolucione desde el diagnóstico basado en síntomas y signos, a una prescripción dirigida y complementada con el perfil genético individual. La posibilidad de asociar un polimorfismo genético con la capacidad de respuesta a un determinado medicamento permitirá determinar el tipo de metabolismo y riesgo de toxicidad o de fracaso terapéutico, diferenciando a cada paciente como individuo “respondedor” o “no respondedor” por su perfil molecular. Esta determinación previa permitirá la elección del fármaco adecuado y la dosis óptima, lo que supondrá un ahorro de tiempo y recursos económicos, un cambio cualitativo y cuantitativo en el desarrollo y prevalencia de las enfermedades y, en definitiva, una mejor asistencia sanitaria. Las áreas terapéuticas de aplicación incluirían oncología, psiquiatría, enfermedades cardiovasculares, enfermedades inflamatorias crónicas y del sistema nervioso y diabetes, entre otras.

La aplicación de la farmacogenómica en el sistema sanitario podría contribuir a la reducción de costes totales a medio plazo, principalmente por la reducción de los costes asociados a la administración de un fármaco o una dosis no adecuados. Sin embargo, a corto plazo supondrá un incremento del gasto sanitario debido a los costes que supondrá la realización de pruebas genéticas previas al tratamiento. Teniendo en cuenta que el retorno social y económico

de la implantación de la medicina personalizada se producirá en un plazo medio, parece crítico diseñar una estrategia de implantación que consiga sus objetivos sin incurrir en grandes costes, que podrían poner en riesgo la conclusión satisfactoria de este proyecto.

El gasto sanitario en nuestro país supone un importante porcentaje del PIB y la financiación de nuevas terapias o diagnósticos requiere su motivación mediante estudios que analicen el valor aportado por los medicamentos y/o tecnologías sanitarias tanto desde la perspectiva individual (coste-efectividad, coste-beneficio, etc.), como global (eficiencia económica, productividad marginal del gasto terapéutico, etc.).

Precisamente el análisis de coste-beneficio es una de las principales claves para llevar la farmacogenómica a la clínica. Las variables que permiten asegurar el uso de un test concreto de farmacogenómica son:

- Coste de la tecnología.
- Efectividad de la tecnología (la asociación entre genotipo y fenotipo clínico es fuerte y la frecuencia de la variante alélica es alta).
- Morbilidad/mortalidad asociada a la enfermedad.
- Coste del tratamiento de la enfermedad.

En la práctica clínica, las situaciones que permiten introducir un test farmacogenómico que cumpla con los parámetros de coste-beneficio son:

- Enfermedades crónicas que requieren de una terapia larga.
- Terapias que requieren de periodos largos de tiempo antes de poder evaluar la eficacia del tratamiento.
- Situaciones en que terapias inapropiadas pueden tener consecuencias irreversibles.
- Tratamientos asociados a eventos adversos y como consecuencia, alta morbilidad potencial.
- Tratamientos de coste elevado cuya eficacia pueda predecirse mediante un test farmacogenético.



El primer escollo con el que se encuentra la farmacogenómica para su desembarco en la práctica clínica es precisamente la efectividad de la tecnología o validación de los marcadores genéticos que permiten adaptar la intervención terapéutica de forma individualizada en cada paciente. Ya en el año 2002 se publicó un interesante trabajo⁵ que mostraba que de 166 asociaciones genotipo-fenotipo establecidas en estudios científicos y clínicos tan solo 6 habían podido ser replicadas consistentemente. El principal marcador genético es el SNP (polimorfismo de un solo nucleótido en sus siglas en inglés), que se ha utilizado en múltiples estudios denominados de asociación, utilizando, en general, estrategias basadas en la selección de genes candidatos. Los estudios de asociación iniciales carecían en ocasiones de un diseño adecuado y especialmente adolecían de defectos estadísticos, lo que originó pobres resultados iniciales y falta de replicación.

Actualmente, los estudios de asociación con SNPs de todo el genoma (GWAs, Genome Wide Association) con chips de muy alta densidad de SNPs se están demostrando bastante eficaces para la identificación de genes involucrados en enfermedades complejas. En cualquier caso, la eficacia de los estudios de asociación ha mejorado considerablemente gracias a mejores diseños, a la eficacia de los servicios de genotipado, a los métodos estadísticos utilizados y al uso de grandes números muestrales^{6, 7}.

En cualquier caso, la caracterización de SNPs no es lo único que permitirá conocer la variabilidad en la respuesta a fármacos, ya que existen factores de regulación adicionales como la epigenética, el silenciamiento de genes o la interferencia de RNA que, en general, son factores de regulación que se derivan de la interacción del genoma con el entorno, o incluso variaciones estructurales como variantes en número de copias de un gen (CNVs, en sus siglas en inglés),

que deben ser exploradas. Así, por ejemplo, los CNVs son responsables en gran medida de la variabilidad genética entre individuos⁸. El Proyecto Genoma Humano nos muestra que los seres humanos poseemos un 99,9% de homología entre nuestros genomas, si bien el estudio de los CNVs nos lleva a asegurar que las diferencias en la dotación genética son muy superiores al 0,1%.

La farmacogenómica basada en el genotipo, es decir, mediante la utilización exclusiva de SNPs, puede estar limitada en situaciones donde el entorno del paciente afecta de manera significativa a la eficacia y toxicidad de medicamentos. En casos donde múltiples genes contribuyen significativamente al fenotipo de la enfermedad habría complicaciones adicionales, sobre todo de interpretación de diferentes genotipos que dan lugar a un mismo fenotipo y que en último término afectan al cociente eficacia/toxicidad de los fármacos a suministrar.

Así pues, a lo largo de los últimos años se ha superado el concepto del SNP como marcador universal para la farmacogenómica, y poco a poco van abriéndose paso otros marcadores genéticos, proteicos y metabólicos para aumentar la fiabilidad de los test farmacogenómicos (por ejemplo, la concentración de creatinina en suero permite ajustar la do-

5. Hirschhorn JN, Lohmueller K, Byrne E, Hirschhorn K. (2002) A comprehensive review of genetic association studies. *Genet Med.* 4(2):45-61.

6. The Wellcome Trust Case Control Consortium (2007) Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature* 447, 661-678.

7. Stephen F. Kingsmore, et al. (2008) Genome-wide association studies: progress and potential for drug discovery and development. *Nature Reviews Drug Discovery* 7, 221-230.

8. Estivill, X., Armengol, L. (2007). Copy Number Variants and Common Disorders: Filling the Gaps and Exploring Complexity in Genome-Wide Association Studies. *PLoS Genetics*, 3(10), 1787-99.

sis de muchas drogas). En la actualidad, la mayor parte de los biomarcadores de respuesta a fármacos de uso habitual y aprobados por las agencias reguladoras miden niveles de expresión de genes y variantes genéticas de enzimas metabolizadoras (y menos frecuentemente otros genes relacionados con el transporte o el mecanismo de acción).

Un ejemplo de esta integración de marcadores, que podrá constituir el camino por el que discurra el futuro de la aplicación clínica de la farmacogenómica, es la warfarina (medicamento que evita la formación de coágulos y trombos pero que, dependiendo del metabolismo del paciente, puede causar hemorragias graves). En este sentido la FDA aprobó un algoritmo de dosificación de este fármaco en función de parámetros genéticos y no genéticos.

Por otra parte, se espera que el avance en el conocimiento de marcadores validados permita la identificación de aquellos que se relacionen con la predisposición a padecer ciertas enfermedades, por lo que, de manera casi paralela al desarrollo de test farmacogenómicos, será posible desarrollar test de predicción de riesgo de padecer ciertas enfermedades. La importancia de estos desarrollos radica en que el conocimiento previo del riesgo de padecer una enfermedad permitirá realizar intervenciones preventivas, que pueden incluir desde modificaciones de hábitos de vida o alimentación, que ayuden a la prevención de ciertas patologías, hasta un seguimiento clínico que permita adelantar el inicio de un tratamiento determinado. La medicina preventiva es el último paradigma en el cuidado de la salud, al fin y al cabo después de muchos años de investigación genética y farmacogenómica es posible que descubramos que el mayor impacto que podemos tener en la salud pública será demostrar que el entorno (dieta, ejercicio, fármacos, etc.) es la mejor solución coste-

beneficio a muchos de los problemas de salud y que, por tanto, sea el propio individuo, con el conocimiento de su genoma, el propio gestor de los riesgos asociados a su salud. El avance en el conocimiento de los genes implicados en enfermedades complejas, además de una posible predicción del riesgo, permitirá subclasificarlas de una manera más etiopatogénica, lo que permitirá una mejora global en la personalización del tratamiento.

Parece claro, por tanto, que la medicina personalizada en estos momentos supone una oportunidad que España debe aprovechar, ya que si bien sus aplicaciones futuras son prometedoras, el camino a recorrer aún es largo. Es necesario avanzar en múltiples aspectos, incluyendo el área científico-tecnológica, reglamentación y explotación comercial, aspectos sociales, profesionales sanitarios y de autoridades sanitarias.

Partiendo de este documento se han realizado reuniones con expertos de los campos relacionados con la farmacogenómica con el fin de identificar aquellas áreas en las que se debe avanzar para conseguir la implantación de la farmacogenómica en nuestro país. Fruto de estas reuniones se identificaron cinco áreas:

- Ciencia y Tecnología.
- Profesionales y Autoridades Sanitarias.
- Reglamentación y Explotación Comercial.
- Pacientes y Educación a la Sociedad.
- Aspectos Éticos, Legales y Sociales.

Dentro de cada una de estas grandes áreas se identificaron temas clave, y para cada uno de ellos se recopilieron los estímulos que ayudarán a su consecución y las barreras que podrían impedirlos, así como las recomendaciones y medidas necesarias para minimizar las barreras y potenciar los estímulos. A continuación se recoge y analiza el resultado de estas reuniones.



TABLA 1.

ÁREAS DE ACTUACIÓN Y TEMAS CLAVE EN FARMACOGENÓMICA

ÁREA 1: CIENCIA Y TECNOLOGÍA	
1	Identificación y validación de biomarcadores. Realización de estudios de asociación.
2	Universalización de la secuenciación y genotipado.
3	Análisis bioinformático de los marcadores genéticos.
4	Validación clínica/médica de los marcadores para utilizar en medicina personalizada.
5	Desarrollo y aplicación de tecnología para la determinación de biomarcadores.

ÁREA 2: PROFESIONALES Y AUTORIDADES SANITARIAS	
6	Formación de profesionales sanitarios en medicina personalizada en base a marcadores genéticos.
7	Análisis de datos genómicos en los hospitales/atención primaria.
8	Estandarización de los requerimientos de los Comités de Ética de la Investigación.
9	Registro de pacientes genotipados y de su respuesta terapéutica.
10	EMR (<i>Electronic Medical Records</i>).
11	Análisis coste-beneficio.


ÁREA 3: REGLAMENTO Y EXPLOTACIÓN COMERCIAL	
12	Criterios uniformes para evaluación de proyectos de investigación, de actuación y coordinación.
13	Biobancos. Acceso a muestras.
14	Autorización de comercialización y publicidad sobre productos diagnósticos.
15	Traslado y explotación del conocimiento desde el área académica a la industria.

ÁREA 4: PACIENTES Y EDUCACIÓN A LA SOCIEDAD

16	Educación a la sociedad.
17	Asociaciones de pacientes.
18	Medios de comunicación.

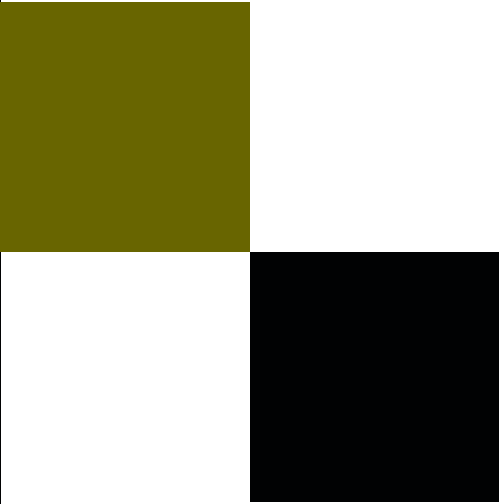
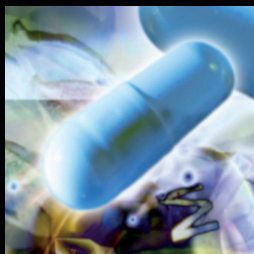
ÁREA 5: ASPECTOS ÉTICOS, LEGALES Y SOCIALES

19	Consentimiento informado.
20	Protección de la intimidad y los datos genéticos.
21	No discriminación / no estigmatización.
22	Garantías de acceso equitativo a nuevos diagnósticos y terapias en todo el territorio.
23	Protección de los consumidores.



ÁREA 1

Ciencia y tecnología



En estos momentos es imprescindible avanzar en el área científico-tecnológica, de modo que sea posible identificar qué variaciones genéticas (polimorfismos) se asocian con una determinada respuesta a un tratamiento farmacológico, así como mejorar la tecnología necesaria para el desarrollo y aplicación de la medicina personalizada.

TABLA 2

TEMAS CLAVE EN EL ÁREA DE CIENCIA Y TECNOLOGÍA	
1	Identificación y validación de biomarcadores. Realización de estudios de asociación.
2	Universalización de la secuenciación y genotipado.
3	Análisis bioinformático de los marcadores genéticos.
4	Validación clínica/médica de los marcadores para utilizar en medicina personalizada.
5	Desarrollo y aplicación de tecnología para la determinación de biomarcadores.



1. IDENTIFICACIÓN Y VALIDACIÓN DE BIOMARCADORES. REALIZACIÓN DE ESTUDIOS DE ASOCIACIÓN.

La respuesta a fármacos es un proceso complejo en el que intervienen gran cantidad de proteínas codificadas por otros tantos genes. La implantación de la farmacogenómica requerirá el establecimiento de relaciones fenotipo-genotipo fiables, siendo esta cuestión de enorme importancia, ya que sólo podrán usarse en la práctica clínica los marcadores que se encuentren validados, quedando aquellos no validados relegados al ámbito de la investigación. Para conseguir alcanzar este objetivo serán necesarias, entre otras cuestiones, las siguientes:

- Contar con muestras bien caracterizadas fenotípicamente, mediante caracterización clínica y vinculación al historial médico.
- Identificación de genes candidatos y de marcadores dentro de estos genes, tanto para población afectada como para población control.
- Establecimiento de biobancos con criterios homogéneos para la caracterización fenotípica de las muestras procedentes de población control y afectada.
- Establecimiento de bases de datos de historial de respuesta al tratamiento bien documentadas (tanto para reacciones adversas y efectos secundarios, como para falta de respuesta).
- Realización de estudios de asociación de gran envergadura, bien diseñados y coordinados, que permitan asociar marcadores a fenotipos concretos.

El "Proyecto 1.000 Genomas"⁹, en el que participan las empresas Illumina, 454 Life Sciences y Applied Biosystems, implicará la secuenciación del genoma de al menos 1.000 personas de todo el mundo, con fondos de distintos países y tiene como objetivo producir un mapa del genoma humano que propor-

cione una visión de las variaciones en el ADN relevantes en biomedicina. Parece, por tanto, que este evento de crucial importancia se alcanzará en los próximos años. Es importante señalar que la repercusión de estos descubrimientos no será solo en el ámbito científico, sino también en el ámbito industrial. La identificación de estos marcadores permitirá profundizar en el conocimiento de la respuesta a fármacos, descifrar mecanismos y encontrar nuevas dianas terapéuticas, cuya aplicación industrial será tanto el desarrollo de test de diagnóstico como la mejora en el desarrollo de nuevos fármacos.

Los expertos señalan que el principal **estímulo** a este tema crítico vendrá de la mano de la realización de estudios multinacionales de asociación genética de todo el genoma. En la actualidad ya se han concluido numerosos estudios, con poblaciones concretas y algunos multinacionales, cuyos resultados han sido publicados. Así, se ha asociado el SNP rs11610206 en el locus 12q13 con el riesgo de padecer enfermedad de Alzheimer de aparición tardía¹⁰, o el rs2241880-G del gen ATG16L1, con enfermedad de Crohn¹¹.

Por otra parte, se están llevando a cabo estudios de expresión fármaco-proteómicos, que podrán vincularse a los estudios de asociación. La información que aportan estos estudios es muy valiosa ya que analizan la influencia de los fármacos en la expresión de proteínas, incluyendo modificaciones postraduccionales.

Además, el desarrollo científico-tecnológico impulsado por el proyecto Genoma Humano ha permitido

9. <http://www.1000genomes.org/>

10. The Wellcome Trust Case Control Consortium (2007) Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature* 447, 661-678.

11. Beecham (2009) Genome-wide association study implicates a chromosome 12 risk locus for late-onset Alzheimer disease. *Am J Hum Genet*, 84, 35-43.

avances tecnológicos aprovechables para posteriores investigaciones y ha sentado las bases que permiten continuar avanzando en esta área.

Finalmente, un estímulo que resultará fundamental es la demanda clínica. La inclusión de la farmacogenómica en el catálogo de prioridades médicas será un estímulo fundamental para la promoción de la identificación y validación de biomarcadores.

Las **barreras** detectadas se refieren principalmente a aspectos metodológicos, que hacen que los datos que se obtienen no sean todo lo consistentes que debieran. Entre algunas puede mencionarse la dificultad para obtener cohortes grandes que no se encuentren sesgadas geográfica o étnicamente y la dificultad para establecer fenotipos, ya que, como se viene mencionando a lo largo del informe, tanto la respuesta a fármacos como la aparición de enfermedades son fenómenos complejos, multifactoriales. Otra barrera importante es la dificultad de obtener grupos de control caracterizados fenotípicamente, que son imprescindibles para llevar a cabo este tipo de estudios.

Las **recomendaciones** de los expertos recogen la creación de consorcios o comités que dicten aquellos requisitos que debe reunir un marcador para ser validado científicamente y la identificación de líderes clínicos capaces de transmitir la importancia de la identificación de marcadores, no solo desde el punto de vista científico, sino como punto de partida indispensable para la aplicación clínica de la farmacogenómica. Por otra parte, ya que los avances vendrán de la mano de los GWAs, es necesario potenciar las estructuras existentes que podrían permitir su realización, como es el caso del Centro Nacional de Genotipado, que en la actualidad tiene una capacidad limitada para ejecutar este tipo de estudios de forma rápida (y barata), sobre todo teniendo en cuenta los varios miles de muestras necesarias actualmente en estos estudios.

ESTÍMULOS

1. Estudios GWA multinacionales.
2. Desarrollo tecnológico.
3. Catálogo de prioridades médicas.
4. Estudios de expresión fármaco-proteómicos.

BARRERAS

1. Cohortes pequeñas/sesgadas geográfica y/o étnicamente.
2. Dificultad para establecer fenotipos.
3. Controles sin datos fenotípicos.

MEDIDAS / RECOMENDACIONES

1. Creación de consorcios o comités con participación de científicos, industria y agentes gubernamentales, que establezcan criterios de validación.
2. Identificación de líderes clínicos que transmitan la importancia de la aplicación de los descubrimientos científicos.
3. Potenciación del Centro Nacional de Genotipado.

2. UNIVERSALIZACIÓN DE LA SECUENCIACIÓN Y GENOTIPADO.

La obtención de los datos genómicos se realiza en la actualidad mediante genotipado o secuenciación de un número limitado de puntos del genoma, en concreto SNPs, dado el elevado precio que tiene en estos momentos la secuenciación de genomas completos. En estos momentos, el uso de SNPs es muy útil, dada su amplia distribución, aunque en el caso de enfermedades complejas, en las que la correlación



fenotipo-genotipo es más débil, se ha logrado un éxito más moderado. Se ha propuesto la utilización de SNPs funcionales¹² para elevar significativamente la sensibilidad de los test de asociación, aunque quizás el reto más importante sería el desarrollo de métodos de secuenciación que permitan la secuenciación de genomas completos (todos los puntos del genoma) por un coste asequible en un tiempo más corto que el que hasta ahora se requiere. La secuenciación del genoma de James Watson en 2007 costó menos de 2.000.000 \$ y dos meses. Recientemente una empresa estadounidense anunció la secuenciación de un genoma humano completo por 100.000 \$ en un tiempo de semanas. El objetivo que se plantea es conseguir la secuenciación de un genoma completo por un precio inferior a 1.000 \$ en un tiempo de minutos, existiendo ya empresas que afirman que en pocos años serán capaces de hacerlo. Existen iniciativas que buscan impulsar la consecución de este objetivo, como el Instituto de Salud Estadounidense (NIH en sus siglas en inglés), que financia el desarrollo de tecnologías que abaraten y aceleren la secuenciación.

La posibilidad de contar con la información genética completa será útil no solo para posibles intervenciones en el ámbito médico, sino que cada individuo dispondrá de una información extremadamente valiosa sobre predisposiciones fisiológicas y/o patológicas, con la posibilidad de potenciar y/o limitar respectivamente las mismas.

El principal **estímulo** identificado por los expertos para la universalización del genotipado y la secuenciación es la demanda de medicina personalizada y predictiva. En el momento en que la demanda despegue, será necesario contar con las herramientas

que permitan ofrecer este servicio de manera rutinaria en los hospitales o centros de especialidades.

Las **barreras** detectadas por los expertos se refieren principalmente al elevado coste de la tecnología necesaria para realizar genotipado y secuenciación de alto rendimiento, ya que se trata de tecnología con un alto precio y *turn-over* que no resulta asumible por la mayor parte de las empresas, lo que implica que no pueda utilizarse de manera rutinaria. Por otra parte, el apoyo institucional para el desarrollo o compra de nueva tecnología relacionada con la secuenciación de alto rendimiento hasta ahora ha sido muy limitado, a diferencia de lo que ocurre con otras tecnologías para las que existen plataformas que prestan servicios a investigadores e industria. No obstante, es necesario señalar el anuncio por parte del Ministerio de Ciencia e Innovación de la creación de una plataforma de secuenciación genómica, el Laboratorio de Secuenciación Genómica en Barcelona, al servicio de la investigación pública y privada. Se trata de una plataforma de cooperación internacional cuyo objetivo inicial es investigar la secuencia genómica del cáncer, integrarse dentro del Consorcio Internacional del Genoma del Cáncer (ICGC en sus siglas en inglés), cuyo objetivo es identificar en los próximos años las alteraciones genómicas de los 50 tipos de cáncer más comunes.

La **recomendación** de los expertos en esta área crítica es evaluar la conveniencia del uso de las plataformas de ultrasecuenciación destinadas a la investigación para su uso clínico. En caso de que resultase positiva, constituiría un impulso inicial muy importante para la farmacogenómica en España.

12. Aquellos que dan lugar a cambios en la función del gen en el que se encuentran.

ESTÍMULOS

1. Demanda de medicina personalizada y predictiva.

BARRERAS

1. Coste de la tecnología de secuenciación de genomas completos.
2. Escaso apoyo institucional a la secuenciación de alto rendimiento.

MEDIDAS / RECOMENDACIONES

1. Evaluar la conveniencia del uso de plataformas de ultrasecuenciación, inicialmente dirigidas a I+D, para su uso clínico.

3. ANÁLISIS BIOINFORMÁTICO DE LOS MARCADORES GENÉTICOS.

La cantidad de información que deberá manejarse una vez que la secuenciación de genomas completos sea asequible será de una magnitud enorme. Será necesario que esta información sea traducida al lenguaje médico para poder ser aplicada. Esta traducción implica que a partir del genoma de una persona se pueda conocer mejor de qué manera un paciente responderá a un fármaco, qué fármacos y a qué dosis serán adecuados para tratar su patología y, posiblemente, se podrán realizar predicciones sobre el riesgo real de padecer ciertas enfermedades. Para conseguir este objetivo deberán desarrollarse herramientas o algoritmos de predicción en clínica que permitan traducir los datos genéticos obtenidos de un paciente mediante la secuenciación de su genoma en resultados para que el especialista sanitario pueda realizar su diagnóstico y prescribir su tratamiento.

Es importante señalar que estas herramientas de predicción a partir de datos genéticos serán de aplicación no solo en clínica, sino que será posible exportar el conocimiento a otros campos con componente biológico, unos más cercanos como el desarrollo de fármacos, pero también campos más alejados como agricultura y ganadería, alimentación o biocombustibles.

De nuevo, el principal **estímulo** identificado por los expertos en este campo está relacionado con la demanda clínica de herramientas y soluciones. En concreto, consideran que un estímulo fundamental es (será) la necesidad de desarrollar y optimizar algoritmos para diagnóstico / pronóstico que permitan la automatización del análisis de datos, generando a partir de los datos genómicos “informes” comprensibles y aplicables en el nivel clínico.

Las **barreras** principalmente se deben al tipo y volumen de datos de que se trata. Son datos muy heterogéneos, generados mediante diferentes tecnologías, no existiendo en este momento ni una base de datos de biomarcadores con datos europeos integrados, ni posibilidades técnicas para la integración de los datos generados mediante distintas tecnologías. Además, los sistemas de análisis están por detrás de la tecnología de generación de datos. Finalmente, la falta de expertos es una barrera muy importante a tener en cuenta.

Entre las **recomendaciones** de los expertos, cabe señalar la utilización de plataformas ya existentes, como es el caso del Instituto Nacional de Bioinformática (INB), cuyo uso se podría potenciar para la prestación de servicios clínicos. Otras medidas incluirían la homogeneización de la toma de datos, con el fin de evitar la heterogeneidad de los existentes hasta ahora, así como la creación de una red europea que integre los datos de farmacogenómica, semejante a la red creada por el NIH, denominada the Pharmacogenetics Research Network (PGRN). Dentro de esta iniciativa se incluye una base de datos denominada

PharmGKB (www.pharmgkb.org), la cual es un repositorio para datos genéticos y genómicos y de fenotipos moleculares y celulares e información clínica de personas que han participado en estudios de investigación farmacogenómicos. Incluye datos referentes a investigación en enfermedades cardiovasculares, pulmonares y cáncer, y de rutas metabólicas y de transporte, entre otros. Según indican los expertos, sería interesante realizar una iniciativa de este tipo en Europa, con datos de poblaciones europeas.

ESTÍMULOS

1. Desarrollo de algoritmos y *software* especializado para diagnóstico/pronóstico que permita la automatización del análisis de datos.

BARRERAS

1. Falta de expertos.
2. Heterogeneidad de los datos existentes.
3. Falta de posibilidades técnicas de integración de los datos generados mediante distintas tecnologías.
4. Desarrollo de tecnología más rápido que los sistemas de análisis.
5. Falta de existencia de una base de datos de biomarcadores con datos europeos integrados.

MEDIDAS / RECOMENDACIONES

1. Potenciar el INB para servicios clínicos.
2. Homogeneización de los criterios para toma de datos.
3. Creación de una red europea que integre los datos de farmacogenómica semejante a la creada por el NIH.

4. VALIDACIÓN CLÍNICA/MÉDICA DE LOS MARCADORES PARA UTILIZAR EN MEDICINA PERSONALIZADA.

Los marcadores genéticos, además de validarse científicamente, deben validarse clínicamente, es decir, debe demostrarse que su aplicación en la práctica clínica es útil y que se trata de marcadores fiables. En el caso de enfermedades complejas, algunos de los marcadores identificados sólo tienen una pequeña contribución al fenotipo final, por lo que aunque cumplieren con estos criterios, su utilidad clínica o médica podría ser muy limitada. Estos criterios idealmente podrían ser establecidos por sociedades médicas auspiciadas por organismos públicos o quizás un organismo superior semejante a la *Human Genetics Commission* del Reino Unido. Recientemente se ha creado la iniciativa "*Biomarkers Consortium*", una asociación público-privada con participación de agentes gubernamentales, industria, academia y asociaciones de pacientes. Entre sus objetivos se encuentran la identificación y validación de nuevos biomarcadores con el fin de acelerar el desarrollo de nuevas tecnologías, medicinas y terapias para prevención, detección temprana, diagnóstico y tratamiento de enfermedades.

FDA y EMEA han desarrollado un esquema conjunto de validación de biomarcadores donde se han definido la hoja de ruta de la validación y las responsabilidades de los equipos de revisión.

Es importante enfatizar en este punto que el objetivo es la validación de un protocolo particular de farmacogenómica, no solo una asociación entre un SNP y una respuesta a un fármaco. Estos estudios de validación son generalmente ensayos clínicos controlados y randomizados (*Randomized Controlled Trials*) y, aunque permiten obtener las evidencias adecuadas entre el perfil genético y la enfermedad, resultan costosísimos, lo que limita su ejecución.



En la actualidad se comercializan test que permiten detectar variantes de enzimas implicadas en el metabolismo de fármacos, que ayudan a individualizar el tratamiento de cada paciente, para reducir los efectos adversos y mejorar la eficacia. En concreto, el AmpliChip® de CYP450 de Roche Molecular Systems, permite detectar variantes de genes implicados en el metabolismo de un gran número de fármacos, incluyendo antidepresivos, antipsicóticos, antiarrítmicos, analgésicos, antieméticos, bloqueantes β -adrenérgicos, anticonvulsionantes, inhibidores de la bomba de protones, anticoagulantes, benzodiazepinas y antipalúdicos. Existen asimismo dos test aprobados para la detección de los alelos 2 y 3 del gen CYP2C9 y un polimorfismo del gen VKORC1, relacionados con la sensibilidad a warfarina, fabricados por las empresas Autogenomics y Nanosphere, con el nombre de Infinity Warfarin Assay™ y Verigene® Warfarin Metabolism Nucleic Acid Test.

Existen dos ejemplos de test que permiten conocer la prognosis del cáncer de mama. MammaPrint®, de la empresa Agendia, permite conocer la capacidad metastásica de un tumor extirpado, mediante el análisis del patrón de actividad de 70 genes. A través de un algoritmo se obtiene el riesgo que presenta la paciente de sufrir metástasis, lo cual ayuda a decidir en cuanto a la necesidad de un tratamiento quimioterapéutico posterior a la cirugía o no. Por su parte el Oncotype DX, de Genomic Health, permite predecir la probabilidad de metástasis distal en pacientes diagnosticadas de cáncer de mama en estadios tempranos

de la enfermedad, así como la magnitud del beneficio de la quimioterapia adyuvante, mediante el análisis de la expresión de 21 genes relacionados con la evolución de la enfermedad y el uso de un algoritmo que permite relacionarlos con 5 genes de referencia. La autorización de la comercialización de MammaPrint® se hizo en base a un estudio retrospectivo de muestras tumorales de pacientes con cáncer de mama, y en la actualidad se está llevando a cabo un ensayo clínico prospectivo para su validación, mientras que Oncotype DX se validó en 668 pacientes en estadio I/II de la enfermedad, sin afectación de nódulos linfáticos y receptor de estrógenos positivos.

Desde la FDA se están llevando a cabo otras actividades relacionadas con la medicina personalizada, incluyendo información genética en la ficha técnica de medicamentos (ver tabla 3). En el caso de los nuevos medicamentos se incluye directamente en el momento de la autorización y en el caso de medicamentos ya autorizados se modifica y actualiza esta información en la ficha técnica. Algunos ejemplos serían el irinotecan, la warfarina, 6-mercaptopurina, azatioprina y atomoxetina. Recientemente, atendiendo a nuevas evidencias científicas, se ha reetiquetado el fármaco para el tratamiento del VIH Ziagen (Abacavir). Los pacientes que portan el alelo HLA-B*5701 presentan un elevado riesgo de sufrir una reacción de hipersensibilidad grave que puede conducir a la muerte, por lo que se ha incluido en el prospecto la recomendación de que antes de iniciar la terapia se realice un *screening* para detectar este alelo.



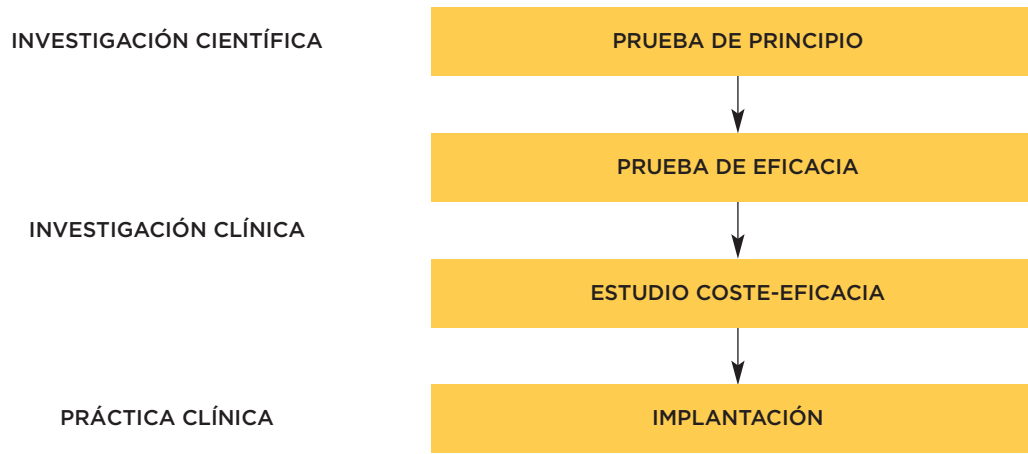
TABLA 3.

BIOMARCADORES GENÓMICOS VÁLIDOS EN EL CONTEXTO DE LAS ETIQUETAS DE FÁRMACOS APROBADOS EN ESTADOS UNIDOS

MARCADOR	FÁRMACO	ETIQUETADO
EGFR	Cetuximab	Obligatorio
Sobre-expresión Her2/neu	Trastuzumab	Obligatorio
CCR-5	Maraviroc	Obligatorio
Cromosoma Phl	Dasatinib	Obligatorio
Variantes CYP2C9	Warfarina	Recomendado
Variantes VKORC1	Warfarina	Recomendado
Proteína C	Warfarina	Recomendado
TPMT Actividad baja e intermedia	Azatioprina	Recomendado
Alelo UGT1A1*28	Irinotecán	Recomendado
LDL-R	Atorvastatina	Recomendado
HLA-B*1502	Carbamazepina	Recomendado
HLA-B*5701	Abacavir	Recomendado
UCD	Ácido valproico	Recomendado
Del(5q)	Lenalidomida	Información
EGFR	Erlotinib	Información
Expresión C-KIT	Imatinib, mesylate	Información
Variantes CYP2C19	Voriconazole	Información
Variantes CYP2C9	Celecoxib	Información
Variantes CYP2D6	Fluoxetina, Atomoxetina	Información
Deficiencia DPD	Capecitabina	Información
Deficiencia G6PD	Rasburicasa, primaquina	Información
Variantes NAT	Rifampina, isocianida, pirazinamida	Información
UGT1A1	Nilotinib	Información

Fuente FDA. Center for Drug Evaluation and Research. www.fda.gov/cder/genomics/genomic_biomarkers_table.htm

VALIDACIÓN DE MARCADORES



Un **estímulo** fundamental en este tema crítico es la mejora de la calidad asistencial. La validación clínica de marcadores permitirá su incorporación a la práctica clínica, contribuyendo a la mejora del pronóstico/diagnóstico de determinadas enfermedades, así como a una prescripción de fármacos más adecuada.

Un segundo **estímulo** es el importante mercado asociado a la medicina personalizada. La incorporación de la medicina predictiva y personalizada en el sistema sanitario abre para las empresas un mercado cuya facturación podría alcanzar cifras muy importantes, lo cual, con seguridad, servirá de estímulo para la investigación privada en la validación clínica de marcadores.

Entre las **barreras** señaladas por los expertos se encuentra la falta de criterios establecidos que permitan validar los marcadores para su uso en la práctica clínica y asistencial, lo cual plantea incertidumbres en cuanto al diseño y realización de estos estudios de va-

lidación (tanto observacionales como prospectivos), ya que al no conocer con exactitud los requisitos que será necesario cumplir (en cuanto a duración del ensayo o número de pacientes, por ejemplo) es muy difícil plantear estos proyectos. Por otra parte, el coste de la realización de estos ensayos (tanto en términos económicos como de tiempo) es muy elevado, existiendo pocos recursos que, tal y como se ha indicado, es difícil optimizar al no existir criterios que permitan el diseño de estudios que permitan obtener los datos necesarios sin malgastar recursos. Finalmente, será necesario realizar ensayos multicéntricos para la validación de marcadores, lo cual añade más dificultades por la complejidad que implican estos estudios.

Las **recomendaciones** en este tema crítico son la potenciación del papel de las sociedades científicas para establecer criterios objetivos en la validación de marcadores, que ayuden a solventar (o a disminuir) las barreras que se han planteado.

Asimismo, se recomienda el establecimiento de la realización de estudios genéticos en ensayos clínicos o preclínicos como requisito obligatorio, ya que la evidencia de la relación entre la composición genética y la respuesta a fármacos demuestra que es fundamental su realización para asegurar la eficacia y seguridad de los mismos. De hecho, aunque no es obligatorio, ya se están realizando ensayos clínicos incluyendo biomarcadores y existe un número considerable de ensayos observacionales en marcha.

ESTÍMULOS

1. Calidad asistencial y medicina personalizada/predictiva.
2. Importante mercado de diagnóstico/pronóstico.

BARRERAS

1. Dificultad de realizar ensayos multicéntricos para validación de biomarcadores (estudios observacionales o ensayos clínicos).
2. Coste en tiempo y dinero.
3. Necesidad de establecer criterios de validación.

MEDIDAS / RECOMENDACIONES

1. Potenciación del papel de las sociedades científicas en la validación clínica de marcadores.
2. Establecer como obligatorios los estudios genéticos en ensayos clínicos.

5. DESARROLLO Y APLICACIÓN DE TECNOLOGÍA PARA LA DETERMINACIÓN DE BIOMARCADORES.

El acceso a la tecnología existente protegida mediante patentes resulta muy costoso para las empresas que deben incluir tecnología desarrollada por otros en sus productos, encareciendo enormemente el precio final de los mismos. Parece claro que la implantación de la medicina personalizada en el sistema sanitario requerirá llegar a acuerdos que permitan abaratar en algún modo la tecnología o, de otra manera, será difícil asumir los costes por el Sistema Sanitario.

En cualquier caso, en España, al igual que en algunos otros países europeos, se han establecido centros de genotipado y secuenciación de alto rendimiento a disposición de investigadores, consorcios de investigación y empresas. En el caso de la aplicación práctica de la farmacogenómica, no parece que vaya a requerirse la utilización de plataformas especialmente costosas para la utilización de genotipos. Sin embargo, sí parece que será preciso el establecimiento de unidades dotadas (que pueden estar en servicios ya existentes) donde se realice la prestación de pruebas de farmacogenética con calidad y eficacia clínica.

Los **estímulos** identificados por los expertos son el desarrollo de tecnología propia, que permitiría a las empresas atenuar el pago de regalías a terceros. Por otra parte, la Ley de Patentes¹³ contempla la obligación del titular de la patente a explotar la invención patentada en el plazo de cuatro años. En caso de que la patente no se explote se podrá proceder a la concesión de licencias obligatorias, según un procedimiento recogido en la propia ley y por una remuneración adecuada según las circunstancias propias de cada caso.

13. Ley 11/1986 de 20 de marzo, de patentes de invención y modelos de utilidad.



Por otra parte, en muchas ocasiones las patentes se abandonan en un plazo relativamente breve, ya que su mantenimiento puede resultar costoso, fundamentalmente si se extienden a un número elevado de países. Este hecho es frecuente en invenciones procedentes de centros de investigación públicos, como podrían ser la mayor parte de las patentes que protegen biomarcadores.

Las **barreras** identificadas se refieren al coste asociado al desarrollo de tecnología por la existencia de patentes previas. El acceso a la tecnología existente protegida mediante patentes supone un gasto adicional debido al pago de regalías, siendo en muchas ocasiones este gasto una parte muy importante de los costes finales. Si bien durante las fases de investigación no es necesario el pago de regalías, sí que lo es en la explotación comercial.

Además de las patentes que protegen la tecnología desarrollada por otros, las empresas se encuentran con que muchos de los biomarcadores que podrían utilizarse para el desarrollo de dispositivos diagnósticos se encuentran protegidos por patentes de distintos titulares. Dado que el número de marcadores que se usa en un kit suele ser alto, el número de acuerdos al que se debe llegar en ocasiones es relativamente elevado, lo que multiplica el coste final. Los expertos señalan que, además, en muchas ocasiones estas patentes ni siquiera se encuentran explotadas por los titulares.

La **recomendación** de los expertos en este tema es el fomento del desarrollo tecnológico aplicado en España, ya que es la única manera de evitar el pago por el uso de tecnología de terceros, y fomentar los acuerdos de licencia con centros públicos de investigación, que en muchas ocasiones no pueden extender y mantener las patentes, a no ser que lleguen a un acuerdo de este tipo.

Sería interesante explorar la posibilidad de incluir el acceso prioritario a ciertas tecnologías de empresas que a su vez son proveedores del SNS.

ESTÍMULOS

1. Desarrollo de tecnología.
2. Ley de Patentes.

BARRERAS

1. Coste de acceso a la tecnología patentada por multinacionales.
2. Existencia de patentes de biomarcadores no explotadas cuya licencia supone un elevado coste a empresas de diagnóstico.

MEDIDAS / RECOMENDACIONES

1. Fomentar el desarrollo tecnológico aplicado.

ÁREA 2

Profesionales y autoridades sanitarias

En estos momentos es imprescindible avanzar en el área científico-tecnológica, de modo que sea posible identificar qué variaciones genéticas (polimorfismos) se asocian con una determinada respuesta a un tratamiento farmacológico, así como mejorar la tecnología necesaria para el desarrollo y aplicación de la medicina personalizada.

TABLA 4

TEMAS CRÍTICOS EN EL ÁREA DE PROFESIONALES Y AUTORIDADES SANITARIAS	
6	Formación de profesionales sanitarios en medicina personalizada en base a marcadores genéticos.
7	Análisis de datos genómicos en los hospitales/atención primaria.
8	Estandarización de los requerimientos de los Comités de Ética de la Investigación.
9	Registro de pacientes genotipados y de su respuesta terapéutica.
10	EMR (<i>Electronic Medical Records</i>).
11	Análisis coste-beneficio.

6. FORMACIÓN DE PROFESIONALES SANITARIOS EN MEDICINA PERSONALIZADA EN BASE A MARCADORES GENÉTICOS.

La interpretación de los resultados de los test genéticos y la toma de decisiones asociada a estos resultados requerirá que los profesionales sanitarios cuenten con la formación adecuada. La formación tendrá que existir en todos los niveles, desde la atención primaria hasta especialistas, incluyendo gestores y responsables de la toma de decisiones, como gerentes



o integrantes de los comités éticos de los hospitales, y tendrá que ser ajustada al papel que se desempeñe en la escala sanitaria. Especialmente importante es la formación de las personas que ocupan cargos implicados en la toma de decisiones, ya que la valoración adecuada del análisis del coste/efectividad requiere que se tenga conocimiento de los beneficios que proporcionará la medicina personalizada. Será importante valorar la necesidad de contar con especialistas en genética clínica y farmacogenómica, tal y como existen especialistas en otros ámbitos, ya que, tal y como indica la Ley de Investigación Biomédica¹⁴, cuando se lleve a cabo un análisis genético con fines sanitarios será preciso garantizar al interesado un asesoramiento genético apropiado, relativo tanto a la trascendencia del diagnóstico genético resultante como a las posibles alternativas.

Los **estímulos** identificados se refieren principalmente a los requerimientos legales que obligan a los profesionales médicos a una formación continua que les permita adaptarse a la demanda asistencial, y las posibles medidas legales que podrían tomarse en caso de una mala práctica derivada del desconocimiento de las nuevas técnicas. Así, concluyen que el principal motor que favorecerá la formación vendrá de los propios profesionales sanitarios.

Se señala como **estímulo** en la formación de los profesionales sanitarios la existencia de directrices o estándares de práctica clínica¹⁵, Guías de Práctica Clínica (GPC)¹⁶ y protocolos clínicos¹⁷, cuyo papel en la formación es fundamental. Sus objetivos son precisamente, entre otros, dar respuesta: i) a la variabilidad en la práctica médica no explicable por las circunstancias clínicas concretas de los pacientes, sino por la incertidumbre de la práctica clínica debida a la ausencia de evidencia suficiente; ii) a las dificultades para asimilar conocimientos por un exceso

de información (en ocasiones con resultados contradictorios); iii) a la falta de criterios de uso apropiados o de estándares de calidad; y iv) incluso a la demanda por parte de la población de determinados servicios.

Finalmente, los medios especializados dirigidos a los profesionales constituyen una fuente de información muy útil no sólo para informar, sino que contribuyen a la formación de los mismos. Un ejemplo de iniciativas que están funcionando en la actualidad es la **Colaboración Cochrane**. Es una organización internacional, independiente y sin ánimo de lucro, establecida en el Reino Unido, cuyo principal objetivo es asegurar que la información actualizada y rigurosa sobre los efectos de las intervenciones sanitarias se encuentra fácilmente disponible. Para ello, produce y distribuye revisiones sistemáticas de intervenciones sanitarias y promueve la búsqueda de evidencias en forma de ensayos clínicos y otros estudios de los efectos de las intervenciones. Las revisiones sistemáticas se elaboran por grupos de revisión de colaboración, con base generalmente en una universidad u hospital universitario, los cuales están distribuidos por todo el mundo. A través de la **Biblioteca Cochrane Plus** puede accederse electrónicamente a estas revisiones, así como a otras bases de datos como el Registro Central Cochrane de Ensayos Controlados, informes completos de las Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanita-

14. Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica.

15. Directriz o estándar para la práctica clínica. Evidencia para dirigir la práctica clínica confeccionada por un grupo de expertos con el fin de tratar un problema seleccionado en la práctica clínica.

16. Guías de práctica clínica. Directrices elaboradas sistemáticamente para asistir a los clínicos y a los pacientes en la toma de decisiones sobre la atención sanitaria adecuada para problemas clínicos específicos.

17. Protocolos clínicos. Secuencia lógica de actividades a desarrollar frente a un problema de salud o área a mejorar en un entorno determinado.

rias Iberoamericanas, o listas bibliográficas de evaluaciones de tecnología sanitaria o de evaluaciones económicas de intervenciones en atención sanitaria.

Las **barreras** que se han identificado incluyen la dificultad de integración dentro del Sistema Sanitario de especialistas no médicos, que serán necesarios para lograr la implantación de la farmacogenómica, incluyendo especialistas en genética o bioinformática, que no deberían tener necesariamente formación médica reglada. Por otra parte, el exceso en el número de especialidades médicas hace que sea muy difícil (por no decir imposible) la incorporación de una nueva especialidad en genética o farmacogenómica, que podría resultar de gran ayuda para la implantación de esta nueva disciplina.

Las **recomendaciones** de los expertos en este tema crítico se refieren a la formación pre-grado y post-grado del personal biosanitario, mediante la inclusión de formación en genética en los planes de estudios pregrados y la creación de una especialidad médica en genética clínica. A diferencia de lo que ocurre en otros países de la Unión Europea, en España no existe dicha especialidad, a pesar de que existe una demanda creciente de este tipo de servicios (asesoramiento genético, diagnóstico prenatal, diagnóstico genético del cáncer o citogenética, entre otras), y de que existen profesionales que responden a esta demanda. Por otra parte, también se hace necesaria la formación de otros profesionales sanitarios no médicos (biólogos, farmacéuticos o químicos) en genética y su inclusión en el sistema sanitario. Esta formación, que es necesaria ya en la actualidad, permitirá la formación de profesionales que colaboren en la implantación de la farmacogenómica y que contribuyan a su desarrollo mediante la realización de labores de investigación traslacional que, como se ha mencionado, es otro de los puntos que se deben potenciar.

Una última **recomendación** es la creación de unidades multidisciplinares de farmacogenómica, en las cuales se integren profesionales sanitarios médicos y no médicos, especialistas en distintos campos (tal y como ya existen unidades o servicios de genética en muchos centros).

ESTÍMULOS

1. Necesidad de los profesionales médicos de formarse y adaptarse a cambios en la demanda asistencial.
2. Presión por posibles consecuencias legales derivadas por mala praxis motivada por desconocimiento de nuevas técnicas.
3. Existencia de directrices de práctica clínica.
4. Medios especializados dirigidos a profesionales que contribuyan a la educación de estos.

BARRERAS

1. Exceso de número de especialidades médicas que puede impedir la creación de nuevas especialidades.
2. Dificultad de integración de especialistas no médicos en el SS.

MEDIDAS / RECOMENDACIONES

1. Formación médica pre-grado y post-grado (MIR en genética).
2. Formación de profesionales sanitarios no médicos en genética (FIR, QUIR, BIR).
3. Creación de unidades multidisciplinares de farmacogenómica.



7. ANÁLISIS DE DATOS GENÓMICOS EN LOS HOSPITALES/CENTROS DE ATENCIÓN PRIMARIA (UNIDADES DE BIOESTADÍSTICA O BIOINFORMÁTICA).

La explotación de los datos genéticos no será llevada a cabo por el médico, sino que los resultados deberán llegar a él interpretados, de modo que su papel sea la aplicación del resultado para la elección correcta del tratamiento y la comunicación al paciente del consejo genético, cuando sea necesario, o su derivación al especialista en genética.

En este apartado los expertos identifican que los **estímulos** vendrán de nuevo desde la demanda. Es un hecho la importancia que tiene la composición genética en la aparición de determinadas enfermedades (o con su no aparición) y, como se viene comentando a lo largo del informe, todo indica que su uso en la práctica clínica acabará por implantarse. El volumen de datos que será necesario manejar una vez que esto ocurra será tan elevado, que parece claro que si no se cuenta con unidades adecuadas para su análisis no será posible obtener la información que se encuentra detrás de ellos. Así, el propio avance en la identificación y validación de marcadores será un impulso para la creación de unidades de análisis ya que si esto no ocurre no será posible su implantación.

Las **barreras** se relacionan con la dificultad para integrar dentro del sistema sanitario personal no sanitario necesario para llevar a cabo el análisis de la información, y con la falta de cultura genómica en los directivos, que podría llevar a un establecimiento tardío de las unidades de análisis, lo cual tendría un impacto negativo en el papel que nuestro país podría jugar en la implantación de la farmacogenómica.

La **recomendación** de los expertos en este tema crítico es precisamente la creación de unidades de genómica en los hospitales para la interpretación de estos datos. Dichas unidades pueden estar dirigidas directamente por los hospitales o subcontratadas a centros o empresas especializadas.

ESTÍMULOS

1. Demanda por parte de los médicos de herramientas de análisis de datos.
2. Evidencia de la importancia de la composición genética en la salud/enfermedad.

BARRERAS

1. Dificultad para contratar personal no sanitario dentro del sistema sanitario.
2. Falta de cultura genómica en directivos de centros sanitarios.

MEDIDAS / RECOMENDACIONES

1. Creación de unidades de genómica en los hospitales para la interpretación de los datos.

8. ESTANDARIZACIÓN DE LOS REQUERIMIENTOS DE LOS COMITÉS DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN.

La Ley de Investigación Biomédica¹⁸ recoge la creación de los Comités de Ética de la Investigación, cuya función es garantizar en cada centro en que se investigue la adecuación de los aspectos metodológicos, éticos y jurídicos de las investigaciones que impliquen intervenciones en seres humanos o la utilización de muestras biológicas de origen humano. Así, la autorización y desarrollo de cualquier proyecto de investigación sobre seres humanos o su material biológico requerirá el previo y preceptivo informe favorable del Comité de Ética de la Investigación.

¹⁸. Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica.

Los expertos han identificado la Ley de Investigación Biomédica como principal **estímulo** en este tema crítico, ya que es precisamente esta Ley la que contempla la creación de los Comités de Ética de la Investigación. Los CEI serán los encargados de evaluar cualquier investigación biomédica que comporte algún procedimiento invasivo en el ser humano, y entre sus funciones se encuentra la elaboración de códigos de buenas prácticas de investigación científica, bajo las directrices y principios generales que serán fijados por el Comité de Bioética de España, que es un órgano de carácter fundamentalmente consultivo sobre materias relacionadas con las implicaciones éticas, jurídicas y sociales de la Medicina y la Biología.

Los expertos señalan como **barrera** el hecho de que la Ley de Investigación Biomédica todavía no se haya desarrollado, de modo que los CEI no se han constituido. Por el momento, las competencias que tendrán los CEI están asumidas por los Comités Éticos de Investigación Clínica (CEIC) que estén en funcionamiento en los centros que realicen investigación, los cuales dejarán de existir a partir de que se constituyan los CEI. Por tanto, en estos momentos no existen criterios uniformes ni entre los distintos centros de investigación, ni entre las Comunidades Autónomas, en cuanto a la autorización de proyectos de investigación biomédica, lo que genera cierta incertidumbre a la hora de plantear un ensayo.

Así, la principal **recomendación** de los expertos es el desarrollo de la Ley de Investigación Biomédica para la creación de los CEI. Además, los expertos recomiendan que al igual que existe un Centro Coordinador de los CEIC, entre cuyas actividades se encuentra promover criterios de evaluación comunes, sería necesaria la creación de un Centro Coordinador de los estudios de investigación clínica para diagnóstico.

ESTÍMULOS

1. Ley de Investigación Biomédica.

BARRERAS

1. Ausencia de criterios uniformes de los Comités de Ética tanto en los centros hospitalarios como en las distintas autonomías.
2. Falta de desarrollo de la Ley de Investigación Biomédica.

MEDIDAS / RECOMENDACIONES

1. Creación de un Centro Coordinador de los estudios de investigación clínica para diagnóstico.

9. REGISTRO DE PACIENTES GENOTIPADOS Y DE SU RESPUESTA TERAPÉUTICA.

En la actualidad se cuenta con sistemas de recogida de información que podrían servir como fuente de información para investigadores, por lo que es fundamental conseguir que estos sistemas recojan información relevante y que esta información pueda ser utilizada con fines de investigación. Un ejemplo es el **Sistema Español de Farmacovigilancia** (SEFV), el cual recoge y elabora información sobre reacciones adversas a medicamentos, constituyendo en teoría una fuente de muestras de pacientes muy importante.

Los **estímulos** identificados por los expertos incluyen el aumento de la investigación traslacional, que traerá aparejado un incremento en el número y calidad de los proyectos de investigación en farmacogenómica y, como consecuencia directa, de



los datos disponibles. Por otra parte, existen ya en nuestro país iniciativas que pueden aprovecharse para la recogida de datos y muestras, tanto de ADN como otro tipo de muestras biológicas, como son el Banco Nacional de ADN, el Centro Nacional de Genotipado y el SEFV.

En cuanto a las **barreras**, los expertos señalan la falta de datos clínicos en los registros de pacientes (lo cual constituye no solo una barrera en este tema crítico, sino que es la principal barrera para la implantación de la farmacogenómica) y el escaso uso del SEFV que, como se ha comentado, podría ser una fuente de datos excelente. Otra barrera que los expertos señalan como crítica es la carencia de técnicos de tratamiento de datos (o *data managers*) encargados de la recogida y tratamiento de datos genéticos, historiales clínicos, etc., ya que la carga de trabajo que tienen investigadores y clínicos impide que este trabajo se pueda llevar a cabo en el día a día.

Las **recomendaciones** de los expertos se orientan hacia la utilización de las iniciativas que existen. En el caso del Sistema Español de Farmacovigilancia se recomienda su aprovechamiento para la toma de datos genéticos junto con los datos clínicos que se recogen al notificarse una incidencia. Partiendo del SEFV podría implementarse un sistema nacional de recogida de muestras de ADN (y otras muestras biológicas) asociadas con los datos clínicos relevantes, que permitieran identificar los factores genéticos que predisponen a determinadas personas a presentar toxicidad frente a fármacos. En este sistema podrían estar presentes el Banco Nacional de ADN (incluso mediante la creación de un subgrupo dedicado a farmacogenómica) y el Centro Nacional de Genotipado.

A partir de estas muestras, podrían plantearse estudios genómicos de investigación a gran escala. Finalmente, se recomienda la incorporación de técnicos de tratamiento de datos en los grupos de trabajo, ya que, como se ha indicado, la falta de este personal incide directamente en la recogida de los datos procedentes de pacientes.

ESTÍMULOS

1. Aumento de la investigación traslacional.
2. Existencia del Banco Nacional de ADN y del Centro Nacional de Genotipado.
3. Existencia del Sistema Español de Farmacovigilancia.

BARRERAS

1. Falta de datos clínicos en los registros de pacientes (principal barrera para implantación de la Farmacogenómica).
2. Falta de técnicos de tratamiento de datos (*data managers*).
3. Uso escaso del SEFV.

MEDIDAS / RECOMENDACIONES

1. Técnicos de tratamiento de datos.
2. Creación de un subgrupo dentro del Banco de ADN.
3. Aprovechamiento del Sistema Español de Farmacovigilancia.

10. EMR (*ELECTRONIC MEDICAL RECORDS*)

La implementación de la medicina personalizada pasa obligatoriamente por generar archivos electrónicos médicos de cada paciente para su uso en los diferentes puntos sanitarios. En Estados Unidos el presidente Bush firmó en 2008 un acta por el cual todos los americanos deberán tener su EMR para el año 2014. El EMR permite unificar registros electrónicos de salud de cada paciente incluyendo información específica del mismo y datos clínicos individualizados.

Así por ejemplo, el sistema electrónico de los Veteranos de Estados Unidos ha reducido significativamente los costes asistenciales, mejorando la prestación sanitaria y salvando vidas al disminuir los errores médicos en la prescripción al 0.003 % frente al 3-8% de la media del sistema sanitario norteamericano.

Los expertos identifican un **estímulo**, que es la existencia en nuestro sistema sanitario de la **tarjeta sanitaria individual (TSI)**, que podría utilizarse de la misma manera que la EMR en Estados Unidos. La gestión general de la TSI está encomendada a las Comunidades Autónomas, quienes dotan a cada persona de un código de identificación personal, propio de cada ámbito territorial. Además, cada comunidad cuenta con una base de datos de TSI que contiene los datos de los ciudadanos protegidos en su ámbito. El Sistema Nacional de Salud, a través del Ministerio de Sanidad y Política Social, dispone a su vez de una base de datos de TSI común, que recoge información de las bases de datos de las Comunidades Autónomas. Se trata de información básica, pero suficiente para identificar a cada ciudadano y mantener actualizada su ubicación y aseguramiento.

Aunque la TSI es un recurso con el que ya contamos en nuestro país, sin embargo los expertos han identificado ciertas **barreras** relacionadas con su gestión. Al encontrarse transferidas las competencias a las Comunidades Autónomas la gestión de la tarjeta sanitaria no es homogénea en todo el territorio nacional, existiendo diferencias notables entre distintas regiones, siendo la información que se encuentra integrada en el SNS muy básica, como ya se ha comentado. Esta falta de homogeneidad se extiende también a los formatos electrónicos, que en ocasiones no son compatibles, añadiendo aún más complejidad.

Por otra parte, el interés principal sería vincular el historial clínico electrónico a la TSI, de modo que se pudiese acceder al mismo desde todo el territorio nacional (y más adelante desde otros países), lo cual ya se está llevando a cabo en algunas Comunidades Autónomas. Una **barrera** que señalan los expertos para la explotación posterior del historial clínico electrónico es que el lenguaje clínico es muy complejo, siendo posible definir un mismo síntoma o dolencia con distintos términos. Esta falta de homogeneidad en el lenguaje se refleja en las anotaciones de los historiales clínicos, siendo muy difícil el tratamiento posterior de estos datos anotados.

Las **recomendaciones** de los expertos se orientan hacia la eliminación de las barreras detectadas que permitirán optimizar el uso de la TSI. Por una parte deben unificarse tanto el lenguaje médico como los formatos electrónicos de modo que pueda eliminarse esta falta de homogeneidad. Por otra parte, recomiendan la coordinación del **Consejo Interterritorial**

del Sistema Nacional de Salud (CISNS)¹⁹ para armonizar los archivos electrónicos médicos, que permita la implantación de la historia clínica electrónica en todo el territorio. Desde el Ministerio de Sanidad y Política Social existen distintas iniciativas encaminadas a potenciar la utilización de las tecnologías de la información en el SNS para mejorar la atención a los ciudadanos, entre las que se incluye la informatización de los historiales clínicos. Sin embargo, la regulación de la estructura y contenidos de la historia clínica corresponde a las CCAA. Por tanto, la implicación del Consejo Interterritorial es fundamental para conseguir este tema crítico.

ESTÍMULOS

1. Tarjeta sanitaria electrónica.

BARRERAS

1. Falta de homogeneidad en su gestión en el territorio nacional.
2. Falta de homogeneidad en el lenguaje clínico.
3. Falta de homogeneidad en los formatos electrónicos.

MEDIDAS / RECOMENDACIONES

1. Coordinación del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud para armonizar los archivos electrónicos médicos.
2. Unificación del lenguaje clínico y formatos electrónicos.

11. ANÁLISIS COSTE-BENEFICIO.

Junto con la demostración científica y clínica de la validez de los test, es importante conocer el impacto económico y clínico de la medicina personalizada a la hora de la toma de decisiones para la implantación de estas nuevas aplicaciones de manera rutinaria. Para ello se evalúan aspectos como el coste, el tiempo en el que se obtendrán los resultados, la necesidad que se cubre mediante su implantación o los beneficios que tendrá para los pacientes y para el propio sistema sanitario. Este último factor tiene una especial importancia y la determinación del beneficio real quedará patente mediante la demostración de la necesidad (imperativo) que existe en ciertos casos de aplicar la dosis o fármaco adecuado, las consecuencias de retrasar la aplicación del mejor tratamiento o dosis para un paciente, o los problemas derivados de la aplicación de una dosis o un fármaco no adecuado. Un ejemplo significativo es el de la codeína. Se trata de un analgésico de uso común, que debe ser metabolizado desde su forma inactiva a una forma activa (morfina) por una enzima codificada por el gen CYP2D6. Existen pacientes que presentan un polimorfismo en el gen que codifica esta enzima cuyo resultado es un incremento en la producción de la enzima, siendo metabolizadores “ultra-rápidos”, como

¹⁹. El CISNS es el órgano permanente de coordinación, cooperación, comunicación e información de los servicios de salud, entre ellos y con la Administración del Estado, que tiene como finalidad promover la cohesión del Sistema Nacional de Salud a través de la garantía efectiva de los derechos de los ciudadanos en todo el territorio del Estado. Está compuesto por el Ministro de Sanidad y Política Social y por los Consejeros competentes en materia de sanidad de las Comunidades Autónomas. Sus funciones le vienen atribuidas por la Ley de Cohesión y Calidad del SNS, en la cual se dispone que el Consejo Interterritorial conocerá, debatirá y, en su caso, emitirá recomendaciones en relación con funciones esenciales en la configuración del Sistema Nacional de Salud, así como de asesoramiento, planificación y evaluación y coordinación del Sistema.



consecuencia de esta mayor capacidad de metabolización una dosis estándar resulta excesiva, provocando efectos adversos y toxicidad; existen también individuos que presentan una producción disminuida de la enzima CYP2D6, de modo que son metabolizadores “lentos” de la codeína a su forma activa, para los que una dosis estándar no presenta efectos analgésicos, pero produce efectos adversos por la acumulación de la codeína en el organismo.

Recientemente científicos británicos han publicado el descubrimiento de la relación de una variación en el gen SLCO1B1 con el 60% de los casos de miopatía que se producen en personas que toman elevadas dosis de estatinas, en concreto simvastatina, para el tratamiento de la hipercolesterolemia. El gen SLCO1B1 codifica para un transportador que regula la captación hepática de estatinas y en el análisis de aproximadamente 300.000 marcadores en individuos que tomaban dosis altas de simvastatina (80 de ellos con miopatía y 90 controles, como parte de un estudio en el que estaban implicados 12.000 participantes), se ha encontrado que una variante de este gen se relaciona con la aparición de dicho efecto adverso. La miopatía es un efecto adverso que aparece en el prospecto de este fármaco y la dosificación del mismo se hace de manera que se comienza con dosis bajas y se va aumentando en función de la respuesta. De nuevo, nos encontramos ante un caso de un fármaco ampliamente utilizado en el que aspectos genéticos determinan la aparición de efectos adversos.

De nuevo los expertos señalan como **estímulo** principal el incremento que se producirá en la demanda de este tipo de servicios por los pacientes, principalmente de asociaciones de pacientes.

Un segundo **estímulo** es la existencia de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS)

del Instituto de Salud Carlos III, la cual se encarga de atender las necesidades consultivas del SNS en relación con la definición de su política de Prestaciones Sanitarias. La AETS ofrece valoraciones objetivas de los impactos sanitario, social, ético, organizativo y económico de las técnicas y procedimientos de uso médico-sanitario, que contribuyan a sustentar las decisiones de autoridades y agentes sanitarios, para la introducción sistematizada en la práctica clínica de nuevas tecnologías. Esta labor de apoyo a los procedimientos de decisión de prestaciones sanitarias se concreta en la Ley de Cohesión y Calidad del Sistema Nacional de Salud²⁰, que vincula expresamente la AETS al procedimiento de actualización de la cartera de servicios comunes del SNS.

La evaluación llevada a cabo tiene por objeto verificar que la nueva prestación que se quiere incluir contribuye de manera eficaz a la prevención, diagnóstico o tratamiento de enfermedades, aporta una mejora en términos de seguridad, eficacia, efectividad, eficiencia o utilidad demostrada respecto a otras alternativas facilitadas en el momento de la evaluación y debe cumplir con las exigencias que establezca la legislación vigente. No se incluirán técnicas cuya contribución eficaz no esté suficientemente probada o que se encuentren en fase de investigación clínica, salvo las autorizadas para uso compasivo.

En cuanto a las **barreras**, los expertos señalan la falta de estudios o de expertos en la realización de estudios en farmacoeconomía referentes a farmacogenómica, lo que implica que la realización de estos estudios se tendrá que realizar prácticamente desde cero. Si bien para incorporar una tecnología

20. Ley 16/2003, de 28 de mayo, de Cohesión y Calidad del Sistema Nacional de Salud.



en la cartera de servicios comunes del SNS la evaluación se realiza a través de la AETS, con colaboración de otros órganos evaluadores propuestos por las Comunidades Autónomas, en el caso de incorporación en la cartera de servicios de cada comunidad, la evaluación se realiza por las agencias y servicios de evaluación. Así, al no existir en muchos casos coordinación entre las diferentes agencias se realizan estudios redundantes, con el gasto de recursos asociado.

Las **recomendaciones** de los expertos incluyen la formación de expertos en evaluación de tecnologías sanitarias para su incorporación en la práctica clínica y la unificación de los criterios de evaluación por parte de las agencias y servicios de evaluación u otros organismos encargados de la evaluación de tecnologías sanitarias en las Comunidades Autónomas.

ESTÍMULOS

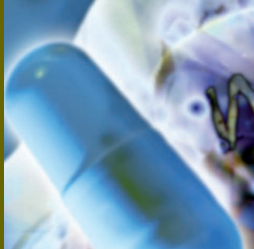
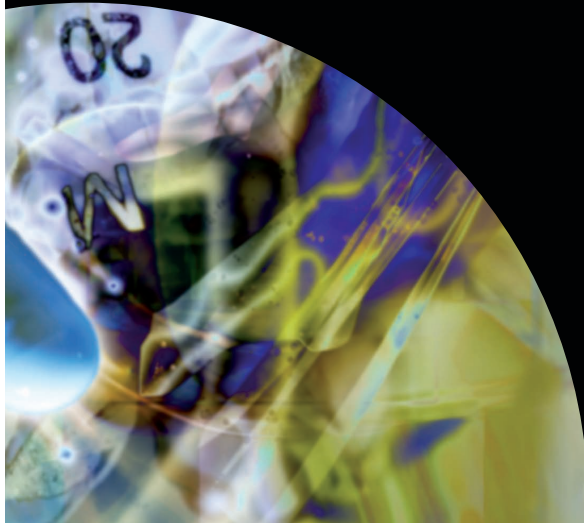
1. Incremento de la demanda de los pacientes (asociaciones de pacientes).
2. Derecho de los Sistemas de Salud.
3. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del ISCIII.

BARRERAS

1. Escasa coordinación entre las distintas agencias en las CC.AA.
2. Falta de expertos en estudios en farmacoeconomía.

MEDIDAS / RECOMENDACIONES

1. Formación de expertos.
2. Unificación de los criterios de las agencias de evaluación.



ÁREA 3

Reglamentación y explotación comercial

Como se viene indicando a lo largo del informe el potencial de la farmacogenómica y la medicina predictiva es de gran dimensión, con repercusiones tanto en la salud de los usuarios como en el sistema sanitario de manera global. Sin embargo, es importante contar con un marco regulatorio que permita garantizar el adecuado uso de los test que se ofrecerán en el mercado.

En la práctica real, la explotación comercial de la farmacogenómica se traduce en:

- Inclusión de información genética en la ficha técnica de determinados medicamentos.
- Prestación de servicios de análisis genético para predecir la respuesta a determinados fármacos, diagnosticar una determinada enfermedad o predecir el riesgo de padecerla.
- Comercialización de chips para predecir la respuesta a determinados fármacos, diagnosticar una determinada enfermedad o predecir el riesgo de padecerla

Dado que la farmacogenómica y la medicina predictiva son áreas muy recientes, en estos momentos no existe una normativa clara que regule algunas de estas aplicaciones y en otras, ni siquiera hay un organismo que tenga asignada esta misión. Por ejemplo, en el caso de la inclusión de datos genéticos en las fichas técnicas de medicamentos los organismos encargados son FDA en Estados Unidos y EMEA en el caso de la Unión Europea, los cuales han emitido directrices sobre los requisitos necesarios para la validación de marcadores^{21, 22}. En el caso de la legislación aplicable a los productos para diagnóstico en la Unión Europea existe una directiva (Directiva 98/79/EC) que regula los productos de diagnóstico *in vitro*, pero solo en lo que se refiere al producto y a su calidad en

21. Class II Special Controls Guidance Document: Drug Metabolizing Enzyme Genotyping System. Disponible en www.fda.gov/cdrh/oivd/guidance/1551.pdf

22. Pharmacogenetic Tests and Genetic Tests for Heritable Markers. Disponible en www.fda.gov/cdrh/oivd/guidance/1549.pdf

cuanto a su fabricación²³, no a otros aspectos como la validez de los marcadores utilizados o a la restricción de su uso, por ejemplo, por profesionales médicos. Además, esta directiva no cubre los test con fines predictivos, ni los test fabricados y usados en las propias instalaciones del fabricante o laboratorio, con lo que queda sin regular la prestación de servicios de análisis de datos genéticos.

Como se ha comentado, los aspectos que se evalúan se refieren a si cumplen los requisitos para el marcado CE. El sistema de certificación de este tipo de productos se establece en base a la evaluación de conformidad, distinguiéndose dos categorías de productos. Por una parte están los productos para auto-diagnóstico y aquellos productos de cuya utilización se deriva un mayor riesgo, incluidos en el anexo II del Real Decreto, cuya evaluación de conformidad deberá ser llevada a cabo por un Organismo Notificado, los cuales son designados por las Administraciones nacionales y notificados a la Comisión. En el resto de los productos la evaluación se llevará a cabo por el fabricante, siguiendo lo indicado en el Real Decreto, bajo su exclusiva responsabilidad.

Por otra parte, es necesario señalar que a diferencia de lo que ocurre en Estados Unidos, donde la FDA se encarga de la regulación de los dispositivos médicos, la EMEA no es competente en esta área, sino que es cada estado miembro quien se encarga de esta regulación. Si la EMEA debería encargarse de este tipo de dispositivos y productos puede abrir un intenso debate, ya que en función del riesgo podría ser aconsejable que se encargase de la regulación de algunos de ellos, así como de la prestación de servicios

23. En España el Real Decreto 1662/2000 de 29 de septiembre que transpone la directiva 98/79/CE, sobre productos sanitarios para diagnóstico *in vitro*, recoge las cuestiones referentes a autorización de la comercialización, distribución y venta, instalaciones y publicidad de estos productos.

por parte de empresas, en cuanto a seguridad, validez clínica y fiabilidad, entre otros. Sin embargo, en opinión de la industria, se trata de un mercado pequeño, con márgenes de beneficio no muy elevados y la intervención de la EMEA podría suponer un freno para su desarrollo, recomendando pues mantener la actual legislación española en esta cuestión.

A primera vista, se puede pensar que las compañías farmacéuticas prefieren utilizar la farmacogenómica para el desarrollo de nuevas drogas más eficaces que utilizarla para desarrollar test que limiten el uso de fármacos en pacientes concretos. No obstante, el caso, por ejemplo, de la herceptina, fármaco antitumoral que se utiliza sólo en caso de sobreexpresión de HER-2, ha demostrado todo lo contrario, superando este fármaco considerablemente las expectativas de venta iniciales. Por lo tanto, no solo los organismos reguladores, sino también la industria están interesados en la aplicación de la farmacogenómica.

Por tanto, parece que será necesario avanzar en los aspectos regulatorios de modo que se consiga un desarrollo de este campo con garantías para los consumidores.

TABLA 5

TEMAS CRÍTICOS EN EL ÁREA DE REGLAMENTACIÓN Y EXPLOTACIÓN COMERCIAL	
12	Autorización de comercialización y publicidad sobre productos diagnósticos.
13	Criterios uniformes para evaluación de proyectos de investigación, de actuación y coordinación.
14	Biobancos. Acceso a muestras.
15	Traslado y explotación del conocimiento desde el área académica a la industria.



12. AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN Y PUBLICIDAD SOBRE PRODUCTOS DIAGNÓSTICOS.

Los márgenes de comercialización de los kits de diagnóstico son claramente más bajos que los márgenes de fármacos, situación que se debe tener en cuenta en la reglamentación concerniente al diagnóstico para no evitar el desarrollo de nuevos productos y la innovación en esta área. En este sentido, la legislación actual europea es claramente favorecedora a la comercialización de kits de diagnóstico genético, no en vano, es en Europa donde está floreciendo un nuevo sector altamente tecnológico.

La tentación que podría tener la EMEA de reglamentar al modo FDA en Estados Unidos, donde se requiere la realización de ensayos clínicos con carácter prospectivo con estos marcadores, podría poner el peligro las innovaciones europeas en este campo. Sin embargo, sí hay un aspecto donde EMEA podría cumplir su función de regulador que es estableciendo las directrices de validación clínica de los marcadores, ya sean de pronóstico o predictivos, asegurando así su correcto uso en la clínica y garantías a los pacientes.

Entre los **estímulos** identificados por los expertos, de nuevo se señala la existencia de normativa aplicable en nuestro ordenamiento jurídico, como son la Ley General para la Defensa de Consumidores y Usuarios²⁴ y el Real Decreto 1662/2000 de 29 de septiembre que traspone la directiva 98/79/CE, sobre productos sanitarios para diagnóstico *in vitro*²⁵, que recoge las cuestiones referentes a autorización de la comercialización, distribución y venta, instalaciones y publicidad de estos productos. Por otra parte, la demanda de la medicina personalizada y predictiva con toda seguridad actuará como **estímulo** para el desarrollo de una normativa que permita el acceso con garantías a los usuarios.

En cuanto a las **barreras**, los expertos indican la ausencia de directrices para la validación de los marcadores y su utilidad en la clínica por parte de las agencias reguladoras nacionales o europeas. La legislación vigente regula la autorización de la comercialización de los dispositivos de diagnóstico *in vitro* en cuanto a calidad, pero entre los expertos se echa de menos la existencia de directrices que ayuden a la hora de validar los marcadores que se utilizan.

Otra **barrera** que los expertos señalan es la dificultad de control de la publicidad y comercialización en Internet. En estos momentos Internet constituye una fuente muy sencilla de acceso a productos y servicios. Sin embargo, es difícil controlar qué tipo de información existe y a quién se hace accesible, así como los productos que se ofrecen. Existen páginas de empresas dedicadas a la comercialización de dispositivos de diagnóstico para la realización de pruebas genéticas que ofrecen información rigurosa, que se encuentra separada en función de si el usuario es un paciente o un profesional sanitario. Sin embargo, existen otras que ofrecen servicios de dudosa calidad y validez, siendo su control muy difícil ya que, en rigor, no incumplen la legislación vigente.

Los expertos recomiendan mantener la situación legal actual en España y que la regulación europea que se encuentra en discusiones se encamine más a los criterios de validación de marcadores y de las alegaciones a su uso en la práctica clínica que a sobreregular el mercado de diagnóstico genético, e incluso en otras prácticas como la nutricional.

24. Real Decreto Legislativo 1/2007, de 16 de noviembre, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley General para la Defensa de los Consumidores y Usuarios y otras leyes complementarias.

25. RD 1662/2000 de 29 de septiembre, sobre productos sanitarios para diagnóstico *in vitro*.



ESTÍMULOS

1. Sistema legislativo actual.
2. Ley General para la Defensa de Consumidores y Usuarios
3. Demanda médica.

BARRERAS

1. Dificultad de control de publicidad en Internet.
2. Ausencia de directrices por parte de las agencias reguladoras nacionales/europeas.

MEDIDAS / RECOMENDACIONES

1. Mantener la situación actual.
2. Validación clínica

13. CRITERIOS UNIFORMES PARA EVALUACIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN, DE ACTUACIÓN Y COORDINACIÓN.

Dado que se trata de un campo de reciente desarrollo, en estos momentos no se cuenta con criterios uniformes y claros para la evaluación, lo que genera cierta incertidumbre en el sector. Para que la medicina personalizada se implante, será necesario contar con estos criterios uniformes, que ayuden a la hora de realizar los ensayos o estudios observacionales necesarios para la aprobación de los test y de los fármacos relacionados, en su caso.

Los **estímulos** identificados por los expertos incluyen la unificación de criterios que se está llevando a cabo por parte de las agencias de evaluación en lo que se refiere a farmacogenómica, junto con la implantación del sistema de control de ventanilla única, que favorece la evaluación objetiva.

Sin embargo, los expertos señalan como una **barrera** muy importante la falta de masa crítica de evaluadores de proyectos con conocimientos específicos profundos en farmacogenómica. Esta falta de evaluadores junto con la ausencia de directrices para la evaluación dificulta enormemente el planteamiento al no conocerse los criterios de evaluación ni los requisitos que deberán cumplir para su aprobación.

Los expertos señalan como **recomendaciones** la inclusión de evaluadores con conocimientos específicos en farmacogenómica para la evaluación de proyectos de investigación, lo que podría incluir contar con evaluadores internacionales expertos en farmacogenómica. Otra medida que consideran interesante sería la implementación de guías de evaluación por parte de las agencias evaluadoras.

ESTÍMULOS

1. Unificación de criterios de las Agencias.
2. Sistema de control de ventanilla única (convocatoria única).

BARRERAS

1. Falta de masa crítica de evaluadores de proyectos con conocimientos específicos.
2. Ausencia de directrices para la evaluación.

MEDIDAS / RECOMENDACIONES

1. Inclusión de evaluadores con conocimientos específicos.
2. Implementación de guías por las Agencias.
3. Inclusión de evaluadores internacionales.

14. BIOBANCOS. ACCESO A MUESTRAS.

Un biobanco se define como el establecimiento, público o privado, que acoge una colección de muestras biológicas concebida con fines diagnósticos o de investigación biomédica y organizada como una unidad técnica con criterios de calidad, orden y destino. Como se ha indicado en el apartado de ciencia y tecnología, es fundamental contar con muestras bien caracterizadas para poder avanzar en el conocimiento científico. En nuestro país, la mayor parte de los depósitos de muestras humanas se encuentran en los hospitales, correspondiendo un porcentaje importante de ellos al almacenaje de muestras para estudios genéticos, aunque es obvio que en los biobancos de tejidos existe ADN. A pesar del número de biobancos que existen en nuestro país, en estos momentos el acceso a las muestras biológicas existentes en los hospitales puede resultar complejo, si bien la legislación actual dice que las muestras almacenadas en el biobanco serán cedidas a título gratuito a terceros que las precisen con fines de investigación biomédica. No obstante, es importante señalar que la legislación contempla una serie de requisitos que se deben cumplir:

- Solo se cederán muestras para las solicitudes que procedan de proyectos de investigación que hayan sido científicamente aprobados.
- La solicitud contendrá información acerca del proyecto a desarrollar, compromiso explícito del centro solicitante y/o de los investigadores que participen en el proyecto de no utilizar el material solicitado para un uso diferente del señalado en el mismo.
- Llevará el visto bueno de los comités científico y ético del banco de muestras.

La muestra podrá además ir acompañada de la información clínica asociada, en cuyo caso los datos

estarán protegidos según lo dispuesto en la Ley de Autonomía del Paciente²⁶ y la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal²⁷.

Los expertos identifican como principal **estímulo** la Ley de Investigación Biomédica, la cual define y aclara el estatuto jurídico de los biobancos y los diferencia de otras colecciones de muestras biológicas que pudieran existir con fines de investigación biomédica. Establece el sistema de registro único, cualquiera que sea la finalidad del banco, incluidos los propósitos de uso clínico en pacientes, de forma exclusiva o compartida con los de investigación. Se fija además que la autorización de la creación de biobancos corresponderá a los órganos competentes de la comunidad autónoma correspondiente, a salvo de las iniciativas sobre la creación de Bancos Nacionales de muestras biológicas con fines de investigación en atención al interés general, en cuyo caso la autorización corresponderá al Ministerio de Sanidad y Política Social. En estos momentos se encuentra en preparación el Real Decreto sobre los requisitos de autorización y funcionamiento de los biobancos y la creación del Registro Nacional de Biobancos para Investigación Biomédica.

Las **barreras** se refieren a la carencia actual de biobancos, que son escasos e insuficientes, principalmente debido a la dificultad que existe para obtener muestras de controles. Por otra parte está extendida una cultura de “colecciones de muestras”, más que de biobancos, de modo que existe gran cantidad de colecciones privadas anteriores a la Ley de Investigación Biomédica que no cumplen en muchas ocasiones la

26. Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.

27. Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.



normativa aplicable en cuanto a consentimientos informados o cesión de muestras, por ejemplo, con lo que se encuentran en un estado que podría denominarse de “alegalidad”. Además, estas muestras raramente se encuentran vinculadas al historial clínico, de modo que no son todo lo útiles que deberían. No obstante, la Ley de Investigación Biomédica ha previsto un procedimiento para que estas muestras puedan ser utilizadas, de forma anonimizada o identificada, incluso sin el consentimiento del sujeto fuente. Los expertos señalan que la cesión de muestras procedentes de estas colecciones no siempre se realiza de manera adecuada, siendo en ocasiones el acceso a las mismas relativamente complicado.

Por último, vuelve a señalarse como **barrera** la falta de personal cualificado destinado a la gestión de los biobancos, incluyendo la gestión de consentimientos informados o la toma de datos.

Los expertos recomiendan el desarrollo de la Ley de Investigación Biomédica (principal estímulo en este tema crítico) como una **medida** esencial para **conseguir** la implementación efectiva de este tema crítico. Como se ha señalado, la Ley de Investigación Biomédica define y aclara el estatuto jurídico de los biobancos, y la aprobación del Real Decreto sobre los requisitos de autorización y funcionamiento de los Biobancos, y la creación del Registro Nacional de Biobancos para Investigación Biomédica será el paso final que permita su establecimiento con garantías.

Por otra parte, se indica la necesidad de que las muestras se encuentren acompañadas por datos clínicos, de modo que sea posible unir los datos genéticos que se puedan obtener de ellas con los datos clínicos del paciente, lo cual requiere de una obtención de consentimientos informados adecuada y un seguimiento de las muestras y de los pacientes, en caso de que sea necesario actualizar los datos o con-

seguir nuevos consentimientos. Asimismo, se recomienda que se destine una dotación económica específica a los biobancos, de modo que puedan contar con los recursos adecuados en cuanto a personal e instalaciones. En relación con esta demanda ha habido recientemente una convocatoria por parte del Ministerio de Ciencia e Innovación para dar recursos a los proyectos para la organización de biobancos en hospitales. Por último, se recomienda la creación de un biobanco específico de efectos adversos, que por el momento no existe en nuestro país y proporcionaría datos esenciales en farmacogenómica.

ESTÍMULOS

1. Ley de Investigación Biomédica.

BARRERAS

1. Biobancos escasos e insuficientes. Dificultad de obtener muestras de individuos control.
2. Colecciones privadas de consorcios, en ocasiones ilegales.
3. Ausencia de datos clínicos vinculados.
4. Tratamiento de la cesión de las muestras.
5. Falta de personal cualificado para su gestión.

MEDIDAS / RECOMENDACIONES

1. Desarrollo de la Ley de Investigación Biomédica.
2. Acompañamiento de datos clínicos junto con los genéticos.
3. Desarrollo de un biobanco de efectos adversos.
4. Dotación económica específica para biobancos.

15. TRASLADO Y EXPLOTACIÓN DEL CONOCIMIENTO DESDE EL ÁREA ACADÉMICA A LA INDUSTRIA.

La transferencia de conocimiento desde el ámbito científico al ámbito industrial debe producirse de una manera eficaz, ya que es imprescindible para las empresas contar con este conocimiento que se genera en los centros de investigación. Es importante que este conocimiento generado finalmente desemboque en aplicaciones de uso clínico.

Entre los **estímulos** identificados por los expertos en este tema clave se encuentran por una parte aquellas iniciativas que buscan impulsar e implicar a los investigadores en la transferencia de conocimiento desde el sector público a la industria, y por otra la necesidad que existe en la industria de encontrar nuevos descubrimientos.

Entre las iniciativas que buscan promover la implicación de los investigadores en la transferencia de conocimiento a la industria se incluye la creación de empresas de base tecnológica desde los centros de investigación, tanto organismos públicos de investigación, como hospitales o universidades. La implicación de los investigadores en este tipo de empresas supone un estímulo en la búsqueda y desarrollo de aplicaciones a partir de los conocimientos desarrollados desde estos centros públicos de investigación.

Por otra parte, desde la industria se necesitan nuevas ideas y descubrimientos que les permitan innovar. A pesar de que las empresas realizan una intensa labor de investigación en sus propios departamentos de I+D, cada vez más buscan fuera de sus instalaciones nuevas ideas y desarrollos.

Se señalan asimismo otro tipo de iniciativas como la Iniciativa de Medicamentos Innovadores, cuyo objetivo es estimular la investigación en nuevos medicamentos a través de la cooperación de todos los

agentes implicados (industria, reguladores de administraciones públicas, gestores de la sanidad, investigadores clínicos y básicos, pacientes, sociedades científicas y proveedores de bienes y servicios relacionados con la investigación). Señalar también la Red Europea Public Health Genomics, creada con el soporte de la Comisión Europea y vigente entre enero de 2006 y marzo de 2009, que pretende explorar la integración del conocimiento genómico en la salud pública europea. Esta red pretende servir como unidad de detección precoz para la exploración, identificación y supervisión de la integración de la salud pública genómica. Con este fin, la red ha impulsado la celebración de reuniones de trabajo (National Task Forces, NTF) con expertos de las disciplinas implicadas, en diferentes estados miembros, incluido España, para discutir la situación actual de la integración de la genómica en el sistema sanitario del país y cómo puede impulsarse la transmisión e implementación efectiva de la información genómica y tecnológica a la política de servicios sanitarios de forma responsable y oportuna.

En cuanto a las **barreras**, la Ley 53/1984, de Incompatibilidades del Personal al Servicio de las Administraciones Públicas, supone un obstáculo para la creación de empresas de base tecnológica por investigadores públicos. En ella se establece la incompatibilidad entre la actividad docente y empresarial. Así, los investigadores no podrán participar en los Consejos de Administración u órganos rectores de las empresas. Esta limitación no se aplica al profesorado funcionario de los cuerpos docentes universitarios cuando participen en empresas de base tecnológica promovidas o participadas por su universidad, creadas a partir de patentes o de resultados por proyectos de investigación realizados en universidades. Para ello, debe existir un acuerdo explícito del Consejo de Gobierno



de la Universidad, previo informe del Consejo Social que permita la creación de la empresa. Por otra parte, tanto el profesorado funcionario de los cuerpos docentes universitarios como el contratado con vinculación permanente a la universidad, podrán solicitar la autorización para incorporarse a dichas empresas, mediante una excedencia temporal.

Por otro lado, la Ley 13/1995, de Contratos de las Administraciones Públicas regula la participación del profesorado en el capital de la empresa de base tecnológica, el cual está limitado a un máximo del 10% del capital total.

En cualquier caso, existe en general una falta de cultura sobre la protección y explotación comercial de los resultados en el área académica, existiendo un número importante de investigadores que no tienen ningún conocimiento acerca de la Ley de Patentes, o sobre transferencia de tecnología. En otros casos, los investigadores no perciben qué beneficio puede suponer para ellos el hecho de patentar un resultado de investigación. Al contrario, perciben un perjuicio, ya que con frecuencia, el trámite que supone la redacción y presentación de una solicitud de patente puede suponerles un retraso en la publicación de sus resultados de investigación en revistas científicas. Finalmente, apenas existen incentivos para promover el desarrollo tecnológico y clínico desde universidades o centros públicos de investigación.

Las **recomendaciones** de los expertos en esta área son potenciar y desarrollar los estímulos que ya existen, desarrollando nuevas iniciativas y potenciando el acercamiento entre la industria y la academia. Este acercamiento puede favorecerse a través de la formación de los investigadores en materia de transferencia, potenciando el desarrollo tecnológico y clínico y la protección de los resultados, así como estableciendo una cultura de colaboración entre el sector público y privado.

ESTÍMULOS




1. Necesidad de nuevos descubrimientos por parte de la industria.
2. Importante conocimiento científico desarrollado en centros públicos.
3. Innovación y desarrollo tecnológico (incluida la creación de empresas de base tecnológica).

BARRERAS

1. Derechos de propiedad industrial de cada biomarcador, que obliga a licenciar gran cantidad de patentes.
2. Ley de Incompatibilidades.
3. Falta de cultura sobre la protección y explotación comercial de los resultados de investigación por parte del área académica.
4. Falta de incentivos para los investigadores a la hora de patentar.
5. Falta de entendimiento entre academia e industria.

MEDIDAS / RECOMENDACIONES

1. Favorecer el desarrollo tecnológico y clínico en la investigación pública.
2. Potenciar el acercamiento entre industria y academia.
3. Formación de investigadores en materia de protección y explotación de resultados de investigación.



ÁREA 4

Pacientes y Educación a la sociedad

El papel de los pacientes, y de la sociedad en general, en la implantación de la medicina personalizada será principalmente como usuarios, aunque es necesaria su implicación como donantes de muestras que permitan avanzar en el conocimiento científico. Por tanto, la educación de los ciudadanos es un área de actuación fundamental para conseguir el objetivo marcado en 2020.

TABLA 6

TEMAS CRÍTICOS EN EL ÁREA DE PACIENTES Y EDUCACIÓN A LA SOCIEDAD	
16	Educación a la sociedad.
17	Asociaciones de pacientes.
18	Medios de comunicación.

16. EDUCACIÓN A LA SOCIEDAD

Los datos genéticos presentan ciertas singularidades con respecto a otro tipo de datos que se pueden obtener de muestras de un paciente, o de un individuo sano, ya que se trata de datos heredables, que pueden contener información referente, no solo al individuo, sino al entorno familiar. Por otra parte, pueden contener información cuya relevancia puede ser no conocida en el momento de extraer la muestra, pero sí más adelante. Estos hechos han conducido a la aparición de cierto rechazo en la población acerca de la utilización de datos genéticos tanto para investigación como para diagnóstico. La educación adecuada de la sociedad para conseguir evitar estos miedos y rechazos será un punto clave que favorezca la colaboración de pacientes e individuos sanos en la donación de muestras y en el uso de la medicina personalizada.



Entre los **estímulos** identificados por los expertos se encuentran las tecnologías de la información y la comunicación (TICs), que hacen accesible al público en general gran cantidad de información (que debería transformarse en conocimiento), siendo su papel fundamental en la educación de la sociedad.

Un segundo **estímulo** serían las sociedades científicas, uno de cuyos papeles es promover el papel de la ciencia y contribuir a su difusión. Desde las sociedades científicas puede proveerse información veraz, rigurosa y adaptada a los distintos interlocutores, que permita una formación adecuada en temas científicos en general, y en genética y su relación con la medicina individualizada en particular. Por último, señalan las asociaciones de pacientes, de las que se habla en el punto siguiente (17), como un **estímulo** clave en la educación de la sociedad, ya que es posible que desde ellas pueda prestarse una información más dirigida hacia ciertos sectores, pero mucho más aplicada y comprensible.

En cuanto a las **barreras**, los expertos señalan la sobreinformación que existe en ocasiones, que puede generar cierto “ruido”, siendo difícil diferenciar aquella información de buena calidad, veraz, rigurosa y comprensible, de otra sensacionalista o errónea. Señalan asimismo la existencia de información sesgada debido a distintos intereses, incluidos intereses económicos, cuyo objetivo es manipular a distintos grupos de población o a la opinión pública en general. Por último, existe una falta de cultura científica (y genómica en particular) que hace que, aunque la información que se haga llegar al público sea la correcta, en muchas ocasiones esta información no solo no se transforma en un conocimiento útil que se incorpore en la vida diaria, sino que puede llegar a generar cierta confusión.

Las **recomendaciones** de los expertos para mejorar la educación de la sociedad en aspectos farmacogenómicos incluyen la inclusión en el currículo pre-universitario de conocimientos de genética y sus aplicaciones en salud (entre otros), que permitirá que los jóvenes puedan incorporar estos conocimientos de una manera natural a lo largo de su formación. Señalan asimismo la implicación de las sociedades científicas, que podrán contribuir a esta divulgación, eliminando mitos y miedos en lo que se refiere a la genética, de modo que sea posible la colaboración de la sociedad como donantes de muestras por una parte, y como usuarios finales de las aplicaciones que se derivarán.

ESTÍMULOS

1. TICs e Internet.
2. Sociedades científicas.
3. Acciones de las asociaciones de pacientes.

BARRERAS

1. Ruido informativo/sobreinformación.
2. Interpretación interesada/manipulación.
3. Falta de cultura genómica/científica.

MEDIDAS / RECOMENDACIONES

1. Implicación de sociedades científicas.
2. Incorporación al currículo pre-universitario.

17. ASOCIACIONES DE PACIENTES.

Las asociaciones de pacientes se encuentran formadas por pacientes y familiares, contando además con colaboración médica. Entre sus funciones se encuentra informar sobre síntomas y tratamientos, y facilitan ayuda de distinto tipo a sus asociados, incluyendo asesoría y prestaciones que en ocasiones no cubre la Seguridad Social (ayuda psicológica, logopedia, fisioterapia específica, etc.). Además de esta asistencia dirigida hacia los pacientes, desde las asociaciones se realizan campañas informativas que ayudan a la sociedad a conocer la enfermedad en cuestión y se reclama a los poderes públicos medidas que mejoren la calidad de vida de los pacientes. En general, se caracterizan por una lucha intensa por conseguir mejoras en tratamiento, diagnóstico y prestaciones, y desde algunas de estas asociaciones se han conseguido logros muy importantes. Su colaboración ayudará no solo a informar a pacientes y familiares, sino que es posible que el traslado de sus inquietudes en cuanto a la aplicación de la medicina personalizada a los poderes públicos conduzca a una agilización en la realización de acciones por parte de estos.

Los expertos señalan como **estímulo** principal la enorme motivación que presentan las asociaciones de pacientes, lo que les hace especialmente colaborativas. Normalmente presentan una actitud de colaboración en cuanto a la puesta en práctica de avances científicos o de nuevas intervenciones que permitan mejorar el tratamiento o calidad de vida de sus pacientes, así como el diagnóstico temprano. Entre sus funciones, como se ha comentado, se encuentra prestar información tanto a sus asociados como a la sociedad en general, lo cual, combinado con su actitud positiva hacia los avances científicos, contribuye a que sean una fuente de información y de educación muy importante, con

gran repercusión en ocasiones. Un buen ejemplo es la Asociación Francesa Contra las Miopatías. Creada en 1958 por un grupo de pacientes y familiares, su objetivo es encontrar cura para estas enfermedades y reducir la discapacidad que provocan, así como sensibilizar e informar a la opinión pública sobre ellas. Para ello, organizan distintos eventos (incluido un “telemaratón”), que les permiten recaudar fondos que utilizan para financiar investigación en diversos campos, desde farmacología clásica hasta terapias más innovadoras, como la terapia génica o la terapia celular. En estos momentos subvencionan más de 30 ensayos clínicos, algunos de los cuales ya se encuentran en marcha y otros están en preparación, y cuentan con varios centros de investigación.

Sin embargo, los expertos señalan varias **barreras** relacionadas con su propia naturaleza. Debido a que se trata de asociaciones de pacientes de una enfermedad o grupo de enfermedades, en ocasiones pueden presentar cierta subjetividad, perdiendo la perspectiva en cuanto a la realidad sanitaria que les rodea. Por otra parte, dado que entre sus funciones se encuentra prestar servicios a los pacientes, suelen estar organizadas como pequeñas asociaciones regionales, coordinadas en ocasiones por una federación nacional, estando enormemente atomizadas. Finalmente, como es lógico dada su naturaleza, sus intereses se encuentran restringidos a los pacientes que representan y no al conjunto de la población, pudiendo ocurrir que aunque faciliten información veraz, esta sea parcial.

Los expertos **recomiendan** potenciar su función de intermediarios entre pacientes, médicos, políticos y sociedad, dado que presentan características que hacen de ellas instrumentos muy importantes, principalmente para la colaboración en investigación e información al público.

ESTÍMULOS

1. Enorme motivación

BARRERAS

1. Subjetividad en ocasiones elevada de las asociaciones.
2. Atomización.
3. Intereses restringidos a su propia patología.

MEDIDAS / RECOMENDACIONES

1. Potenciar su función de intermediario entre pacientes, sociedad, médicos y políticos.

18. MEDIOS DE COMUNICACIÓN.

Los medios de comunicación constituyen un pilar fundamental de nuestra sociedad. A partir de ellos se forma la opinión pública en general, ya que son un puente entre los descubrimientos científicos y sus aplicaciones, y el público. Cada día en los medios de comunicación aparece información acerca de los descubrimientos científicos o de intervenciones médicas que se realizan en los hospitales de nuestro país o de fuera de él. Su papel es, por tanto, fundamental para conseguir la educación de la sociedad respecto a este y otros temas. Sin embargo, en ocasiones, la información que se transmite es compleja y, en un intento por simplificarla, se pierde rigor o se cae en la anécdota o en el sensacionalismo, perdiendo de esta manera el valor educativo que podría tener. Por tanto, para garantizar que la sociedad conozca las implicaciones de la medici-

na personalizada y sus bondades será necesario conseguir que la información que finalmente llegue al público sea clara y rigurosa. El mejor ejemplo de información accesible y rigurosa es la Biblioteca Nacional de Medicina del NIH (National Institutes of Health) que se encuentra disponible en la web.

La Fundación Genoma España ha realizado varios informes sobre la percepción de la biotecnología por la sociedad española, a través del análisis de encuestas de percepción pública de la ciencia y la biotecnología disponibles en España y Europa, así como del contenido de los medios de comunicación escrita (en concreto prensa nacional, regional y económica). Las conclusiones más relevantes de estos estudios indican que la biotecnología se presenta como un área de creciente interés informativo, siendo los temas que tienen que ver con la salud y reproducción humana aquellos que mayor interés presentan. En concreto, los temas relativos a la clonación de embriones, los aspectos legislativos y normativos, como la Ley Andaluza de Investigación con Preembriones, la Ley de Reproducción Asistida o la Ley de Investigación Biomédica, o la creación de bancos de cordón umbilical privados son aquellos que mayor interés han despertado en los medios de comunicación. Un análisis más profundo sobre el tratamiento y tipo de textos que se han publicado relacionados con la salud humana permite concluir que la mayor parte de ellos son textos de carácter positivo con un encuadre divulgativo. Por el contrario, en los textos relacionados con las técnicas de reproducción y clonación, el tratamiento de la información es mayoritariamente de carácter negativo, posiblemente como consecuencia de fraudes científicos como la clonación de embriones humanos por el científico Dr. Woo suk Hwang y por anuncios como el nacimiento del primer be-



be clonado por la empresa Clonaid, siendo textos que inciden sobre todo en las repercusiones de estos avances científicos en la sociedad y en el debate acerca de la validez o peligrosidad de la ciencia.

Los expertos señalan varios **estímulos** relacionados con este tema crítico. El primero de ellos es el interés que existe en la sociedad en cuanto a los temas de salud. En la actualidad la salud es un tema que preocupa cada vez más, dado el interés que existe por mantener una buena calidad de vida. Existe así una parte de la población que busca información que le permita conocer los avances científicos y técnicos relacionados con nuevos tratamientos o diagnósticos, que permitan mejorar la salud o prevenir las enfermedades. Se trata de personas informadas, con una actitud positiva hacia nuevas tecnologías para diagnóstico y tratamiento, que demandan información clara, veraz y adecuada. Relacionado con este aspecto se encuentra el aumento de secciones especializadas en salud y ciencia especialmente en prensa escrita, aunque también algunas cadenas de radio y televisión dedican espacios a programas de salud en los que se incluyen avances científicos.

Las principales **barreras** que detectan los expertos son la falta de profesionales de la información especializados en salud y los posibles sesgos que puede haber en la información, cometidos por desconocimiento o por algún tipo de interés. En la actualidad existen pocos ejemplos de periodistas especializados en temas científicos o con conocimientos suficientes que les permitan transmitir la información con el rigor que sería necesario para conseguir un efecto educativo. Es más, como se ha comentado, en ocasiones se transmite información poco rigurosa o sensacionalista.

La **recomendación** de los expertos en esta área es promover la formación de periodistas en mate-

ria científica o médica, de modo que puedan trasladar los avances a la sociedad de una manera rigurosa, que contribuya a la educación de la misma. La Fundación Genoma España, consciente de la importancia de los medios de comunicación en la creación de una sociedad bien informada, ha organizado cursos dirigidos a especialistas en comunicación con el objetivo de contribuir a su formación científica, principalmente en los avances en biotecnología.

ESTÍMULOS

1. Interés de la sociedad (demanda social).
2. Aumento de secciones especializadas en prensa principalmente.
3. Valor económico de la información.

BARRERAS

1. Falta de profesionales de la información especializados en salud.
2. Posibles sesgos por desconocimiento o interés económico.

MEDIDAS / RECOMENDACIONES

1. Formación de periodistas en materia científica/médica.



ÁREA 5

Aspectos éticos, legales y sociales

Como se ha indicado, los datos genéticos presentan ciertas singularidades por la información que contienen y el uso que se pueda hacer de ella en un futuro, por lo que las implicaciones éticas y legales de su utilización son muy importantes, siendo necesaria la existencia de normas que garanticen el respeto por el derecho a la intimidad de los pacientes, a la vez que permitan el avance en las investigaciones necesarias para hacer de la farmacogenómica una realidad. En el ordenamiento jurídico español la normativa que regula estas cuestiones es principalmente la Ley de Investigación Biomédica. Otros aspectos sociales a tener en cuenta son la garantía de acceso equitativo de los desarrollos a toda la población y la no discriminación por cuestiones genéticas.

TABLA 7

TEMAS CRÍTICOS EN EL ÁREA DE ASPECTOS ÉTICOS, LEGALES Y SOCIALES

19	Consentimiento informado.
20	Protección de la intimidad y los datos genéticos.
21	Garantías de acceso equitativo a nuevos diagnósticos y terapias en todo el territorio.
22	Protección de los consumidores.



19. CONSENTIMIENTO INFORMADO.

La obtención de muestras para su uso en investigación requiere consentimiento informado previo por parte del donante. Es necesario que los posibles donantes conozcan la importancia de la donación que realizan desde el punto de vista científico, médico o social, pero además, deben conocer las garantías que existen en cuanto a su utilización exclusiva para los fines para los que se donó, de manera que puedan eliminarse las reticencias que puedan existir. El consentimiento informado se encuentra regulado en el ordenamiento jurídico español, de manera específica en la Ley de Investigación Biomédica. Recoge la necesidad de que el individuo que dona una muestra conozca en todo detalle en qué consiste la investigación que se realizará con la muestra que ha donado, así como qué uso se dará a los resultados de la misma, pudiendo decidir en cualquier momento continuar o detener la investigación. La necesidad de consentimiento informado en algunos casos podría generar obstáculos para las investigaciones, debido a que se presta consentimiento para el uso de la muestra donada en un proyecto de investigación concreto, no un consentimiento universal. Cuando se recoge la muestra, se recogen también una serie de datos relacionados con el historial clínico, pero no es posible actualizarlo si se producen nuevos eventos. Con esto, las muestras pueden perder parte del interés, como se ha comentado en el apartado de ciencia y tecnología, donde se indicaba el interés de vincular las muestras a este historial clínico.

De nuevo el **estímulo** principal en esta área crítica es la Ley de Investigación Biomédica, la cual, como se ha indicado, regula los aspectos referidos al consentimiento informado, fijando el marco legal de actuación en este aspecto. En el Capítulo III del título V de dicha Ley, "Utilización de muestras biológicas

humanas con fines de investigación biomédica", se define la información previa a la utilización de la muestra biológica que deberá recibir el sujeto antes de firmar el consentimiento. Si la muestra va a ser anonimizada, el sujeto deberá recibir información relativa a la finalidad de la investigación, los beneficios esperados, posibles inconvenientes vinculados con la donación (incluida la posibilidad de ser contactado con posterioridad con el fin de recabar nuevos datos u obtener otras muestras) y la identidad del responsable de la investigación. En el caso de que las muestras no vayan a ser sometidas a un proceso de anonimización, deberá facilitarse información adicional referente a los derechos del donante en cuanto a la posibilidad de revocar el consentimiento, de recibir información referente al lugar de realización del análisis y destino de la muestra o de recibir información de los resultados de las investigaciones que se realicen, entre otros.

El consentimiento se otorgará bien en el momento de obtención de la muestra o con posterioridad de forma específica para una investigación concreta. El consentimiento podrá prever el empleo de la muestra para otras líneas de investigación relacionadas con la propuesta inicialmente, incluidas las realizadas por terceros. Si este consentimiento no se firmase en el momento, sería posible solicitar un nuevo consentimiento al donante.

De forma excepcional, podrán tratarse muestras codificadas o identificadas con fines de investigación biomédica sin el consentimiento del sujeto fuente cuando sea imposible obtener el consentimiento informado, o cuando su obtención represente un esfuerzo no razonable, definido en la propia ley. Se exigirá el dictamen favorable del Comité de Ética de la Investigación correspondiente y será necesario cumplir con una serie de requisitos definidos en la propia ley.

Cuando las muestras se incorporen a los biobancos, el régimen legal del consentimiento del sujeto fuente cambia de forma relevante. Podrán utilizarse para cualquier investigación biomédica, en los términos que prescribe la Ley de Investigación Biomédica, siempre que el sujeto fuente o, en su caso, sus representantes legales, hayan prestado el consentimiento en estos términos, por lo que debería bastar con un consentimiento inicial, si así se otorga.

En cuanto a las **barreras**, los expertos señalan que la mayor parte de ellas se deben a la naturaleza del propio consentimiento informado y a la falta de personal dedicado a su tramitación. Para la obtención del consentimiento informado de manera adecuada (y no como un mero trámite administrativo), se requiere personal que atienda a los donantes, tanto en el momento de la recogida, informando al donante de manera precisa, como en las gestiones posteriores que sea necesario realizar (por ejemplo, recontactar para solicitar nuevos datos o para solicitar autorización para realizar nuevas investigaciones con esas muestras). Por otra parte, señalan problemas relacionados con la falta de claridad en algunos consentimientos informados. Existe cierto desconocimiento en cuanto a qué nivel de profundidad debe utilizarse en la descripción de la finalidad de la investigación para la que se realiza el consentimiento. Este desconocimiento genera falta de homogeneidad en los documentos, existiendo algunos en los que apenas se explica esta finalidad, y otros excesivamente farragosos y, en ocasiones, poco claros para el donante.

Por último, indican la falta de cultura en genómica que existe en la población respecto a la donación de muestras, que genera cierta reticencia a la hora de realizar donaciones.

Los expertos **recomiendan** la elaboración de modelos estándar generales que sirvan de referencia para la redacción de documentos de consentimiento informado y el aumento de personal especializado dedicado a la obtención y gestiones relacionadas con dicho consentimiento.

ESTÍMULOS

1. Ley de Investigación Biomédica.

BARRERAS

1. Falta de personal para recogida del CI.
2. Falta de homogeneidad en CI.
3. Falta de cultura en donantes.
4. Falta de claridad en algunos CI.

MEDIDAS / RECOMENDACIONES

1. Modelos estándar generales de referencia voluntarios.
2. Personal especializado para recogida de CI.

20. PROTECCIÓN DE LA INTIMIDAD Y LOS DATOS GENÉTICOS.

Debe garantizarse que la información obtenida de la realización de análisis genéticos solo sea revelada, si el paciente lo desea, a él mismo y a las personas que expresamente autorice, respetando también el derecho a no ser informado de los resultados. Para ello, la información genética debe ser protegida bajo las medidas de seguridad oportunas. Este aspecto se encuentra regulado en el ordenamiento jurídico español mediante la Ley Orgánica de Protección



de Datos de Carácter Personal²⁸ y la Ley de Investigación Biomédica, que regula la protección de datos y el deber de confidencialidad. No obstante, cuando la información obtenida a partir de un análisis genético sea necesaria para evitar un grave perjuicio para la salud de los familiares biológicos del sujeto fuente de una muestra, se podrá informar a los afectados, limitándose la comunicación a los datos necesarios para estas finalidades.

Entre los **estímulos** señalados por los expertos de nuevo aparecen cuestiones referentes a la legislación vigente. En concreto, señalan la Ley de Investigación Biomédica y la Ley Orgánica de Protección de Datos como dos de los **estímulos** en este tema crítico. La Ley de Investigación Biomédica recoge que se garantizará la protección de la intimidad personal y el tratamiento confidencial de los datos personales que resulten de la actividad de investigación biomédica, así como las muestras biológicas que sean fuente de información de carácter personal. En caso de cesión de datos de carácter personal a terceros ajenos a la actuación médico-asistencial o a una investigación biomédica, será necesario el consentimiento expreso por escrito del interesado, así como de todos los interesados en el caso de que los datos obtenidos del sujeto fuente pudieran revelar información de carácter personal de sus familiares. La ley prohíbe asimismo la utilización de datos relativos a la salud de las personas con fines distintos a los que se prestó el consentimiento. Además, cualquier persona que en el ejercicio de sus funciones en relación con una actuación médico-asistencial o con una investigación biomédica acceda a datos de carácter personal, tiene el deber de guardar secreto, persistiendo este deber aún cuan-

do la investigación o actuación hayan cesado. Por último, señala de manera expresa que si no fuera posible publicar los resultados de una investigación sin identificar a la persona que participó en la misma o que aportó muestras biológicas, tales resultados solo podrán ser publicados cuando haya mediado el consentimiento previo y expreso de aquélla.

En cuanto a la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal (LOPD), 15/1999, de 13 de Diciembre, en su artículo 7.3 recoge los llamados "datos especialmente protegidos", entre los que se encuentran los datos relativos a la salud (incluidos los datos genéticos). El Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de la LOPD, define los Datos de carácter personal relacionados con la salud como las informaciones concernientes a la salud pasada, presente y futura, física o mental, de un individuo. En particular, se consideran datos relacionados con la salud de las personas los referidos a su información genética. Define asimismo que las medidas de seguridad que deben adoptarse en función del tipo de datos de que se trata, son medidas de nivel alto. Estos datos además solo podrán ser recabados cuando lo disponga una ley o el afectado consienta expresamente, aunque podrán ser objeto de tratamiento cuando este resulte necesario para la prevención o para el diagnóstico médicos, o la gestión de servicios sanitarios, siempre que dicho tratamiento se realice por un profesional sanitario sujeto al secreto profesional o por otra persona sujeta a una obligación equivalente de secreto.

Por último, los expertos señalan que en la actualidad existen medios de protección técnicos que pueden garantizar que el acceso a estas bases de datos solo se realice por las personas debidamente autorizadas, cumpliendo así con lo dispuesto en la legislación vigente.

28. Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal

En cuanto a las **barreras**, los expertos señalan que la estructura de algunas de las bases de datos existentes podría dificultar su protección, debido a su naturaleza, si bien, como se ha comentado, en la actualidad existen medios de protección que podrían aplicarse. Por otra parte, existen bases de datos que no se ajustan a la legislación vigente y, por tanto, es posible que estas deban destruirse en caso de que no puedan adaptarse, con la correspondiente pérdida de información.

Las **recomendaciones** que sugieren los expertos en esta área crítica son reforzar la aplicación de los estímulos en lo que a los aspectos legislativos se refiere, ya que, como se ha indicado, la legislación existente en este momento garantiza la protección de datos y la intimidad, y la elaboración de “documentos o guías” que orienten tanto a los CEIC y CEI, en materia de protección de datos, como a la Agencia de Protección de Datos en lo que se refiere a temas genéticos.

ESTÍMULOS

1. Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal.
2. Ley de Investigación Biomédica.
3. Medios de protección técnicos.

BARRERAS

1. La estructura de las bases de datos puede dificultar su protección.
2. Bases de datos no ajustadas a la legalidad.

MEDIDAS / RECOMENDACIONES

1. Reforzar la aplicación de la normativa.
2. Orientaciones de la Agencia de Protección de Datos y de los CEIC y CEI.

21. NO DISCRIMINACIÓN/NO ESTIGMATIZACIÓN.

Relacionado con la protección de la intimidad se encuentra el derecho a no ser discriminado, siendo éste uno de los aspectos que mayor desconfianza genera en la sociedad. En la actualidad la utilización de datos genéticos para calcular el riesgo de padecer una enfermedad, salvo en casos muy concretos de enfermedades monogénicas, solo permite una mera aproximación, ya que, como se viene comentando a lo largo del informe, el desarrollo de una enfermedad depende no solo de la carga genética, sino también del ambiente y de los cuidados preventivos que se pongan en práctica.

Por otra parte, la Constitución Española establece en su artículo 14 la prohibición de discriminación por razón de cualquier condición o circunstancia social o personal. Asimismo la Ley de Investigación Biomédica dispone que nadie será objeto de discriminación alguna a causa de sus características genéticas, ni podrá discriminarse a una persona a causa de su negativa a someterse a un análisis genético o a prestar su consentimiento para participar en una investigación biomédica o a donar materiales biológicos, en particular en relación con la prestación médico-asistencial que le corresponda.

En Estados Unidos, en mayo de 2008, fue aprobada la **Ley de No Discriminación por la Información Genética** (GINA, en sus siglas en inglés), que prohíbe el uso inadecuado de este tipo de información a las compañías de seguros y en las relaciones laborales. En concreto, no permite a las aseguradoras subir las primas o denegar cobertura a alguien con mayor predisposición genética a padecer una enfermedad en el futuro, por ejemplo. Tampoco pueden los empresarios basarse en los genes para decidir contratar, despedir o promocionar a un empleado. Es posible que normas de este tipo se desarrollen en España y en los Países de la Unión Europea.

Los expertos señalan como **estímulo** en este tema crítico la Constitución Española, la cual en su artículo 14 establece la prohibición de discriminación por razón de cualquier condición o circunstancia social o personal.

En cuanto a las **barreras**, los expertos señalan la protección no adecuada de las bases de datos o de la información referida a datos genéticos, de modo que pudiese producirse un uso inadecuado. Por otra parte, si bien, como se ha comentado anteriormente, la realización de pruebas genéticas debe ser consentida por el individuo y los profesionales están obligados a guardar secreto, es un hecho que a partir de casi cualquier muestra biológica es posible extraer suficiente ADN para realizar pruebas genéticas. En este caso se estaría actuando de manera ilegal, pero el valor económico que podrían tener estos datos (limitado en cualquier caso, ya que en la aparición de una enfermedad intervienen también factores ambientales) tanto para el cálculo de riesgos y primas en compañías de seguros, como en el terreno laboral, podrían conducir a este uso fraudulento.

En cuanto a las recomendaciones, si bien la Constitución Española recoge como derecho fundamental la no discriminación, y existe legislación que previene la protección de datos, sería necesario garantizar la aplicación de la ley de manera que se prevenga de forma eficaz estas posibles desviaciones y quizás sería conveniente la ampliación de la legislación vigente tal y como se ha hecho en Estados Unidos, de modo que exista una legislación específica que proteja a los individuos en este área.

ESTÍMULOS

1. Constitución Española.

BARRERAS

1. No protección adecuada de las bases de datos.
2. Factores económicos.
3. Mercado.

MEDIDAS / RECOMENDACIONES

1. Implementación de la aplicación de la legislación correspondiente.
2. Ampliación de la legislación (seguros y laboral).

22. GARANTÍAS DE ACCESO EQUITATIVO A NUEVOS DIAGNÓSTICOS Y TERAPIAS EN TODO EL TERRITORIO.

Uno de los principios básicos de la legislación española es la equidad, lo que se materializa en que todos los pacientes tienen derecho a recibir el mismo tratamiento en la misma condición de enfermedad. Sin embargo, en ocasiones existen barreras que impiden que la introducción de innovaciones terapéuticas en la práctica clínica de nuestro país no sea homogénea. Es, por tanto, fundamental el desarrollo y utilización de las herramientas necesarias para garantizar que el acceso a esta nueva disciplina será por igual en todo el territorio nacional.

Los expertos señalan de nuevo como **estímulo** en esta área la demanda por parte de los usuarios y médicos, que supondrá una presión que hará que estas tecnologías se incorporen a la práctica clínica en todo el territorio nacional. Por otra parte, la existencia



de la **cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud (SNS)**, definida en el Real Decreto 1030/2006, garantiza la equidad y acceso a una adecuada atención sanitaria. El acceso a la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud se realizará en condiciones de igualdad efectiva, al margen de que se disponga o no de la técnica o tecnología en el ámbito geográfico en el que se resida. Así, los servicios de salud que no puedan ofrecer estos en su ámbito geográfico deberán establecer los mecanismos necesarios para que los usuarios que lo precisen puedan recibir esta atención donde les pueda ser facilitado, en coordinación con el servicio de salud que lo proporcione. El acceso a estas prestaciones se garantizará con independencia del lugar del territorio nacional en el que se encuentren los usuarios. La actualización de la Cartera se hará mediante orden del Ministerio de Sanidad y Política Social previo acuerdo del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Para incorporar nuevas prestaciones será necesaria su evaluación a través de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del ISCIII en colaboración con otros órganos evaluadores propuestos por las Comunidades Autónomas.

En cuanto a las **barreras**, es necesario señalar que, si bien todos los usuarios del SNS tendrán acceso a la Cartera de servicios comunes, cada Comunidad Autónoma puede ampliar la misma, incluyendo prestaciones no contempladas en la cartera de servicios comunes del SNS. Para la incorporación de una tecnología en la cartera de una autonomía en concreto, esta deberá reunir los mismos requisitos establecidos para la definición y actualización de la cartera de servicios comunes, si bien su financiación no estará incluida en la financiación general de las prestaciones del SNS. Esta situación puede generar diferencias en cuanto a la asistencia en distintos marcos geográficos.

La **recomendación** de los expertos en este tema crítico es la aplicación de la normativa existente, que en este caso como se ha mencionado es el RD 1030/2006, por el que se establece la cartera de servicios comunes del SNS.

ESTÍMULOS

1. Demanda de medicina personalizada y predictiva.
2. Cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud.
3. Consejo Interterritorial del Sistema Nacional Salud.

BARRERAS

1. La política territorial implica valoración de coste/eficacia en cada CCAA.
2. Posibles diferencias en las carteras de servicios asistenciales de las Comunidades Autónomas.

MEDIDAS / RECOMENDACIONES

1. Aplicación de Real Decreto 1030/2006 por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud.
2. Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud.

23. PROTECCIÓN DE LOS CONSUMIDORES.

Conocer la presencia de alteraciones genéticas en una persona, sin conocer lo que ello significa ni sus implicaciones en futuras enfermedades, puede tener efectos imprevisibles y, probablemente, dañinos en las personas. Por este motivo, será necesario ofrecer al paciente una información completa y detallada, y



utilizar solo aquellos análisis que tengan resultados determinísticos que permitan prever con certeza el efecto que tendrán las alteraciones genéticas detectadas. Por otra parte, será necesario controlar de manera estricta la comercialización y ofrecimiento de los test que no cumplan con estas características, con el fin de proteger a los consumidores.

Los **estímulos** que señalan los expertos en este tema crítico se relacionan con la legislación vigente que protege a los consumidores, junto con la formación. Como se viene comentando a lo largo del informe, el acceso a información rigurosa (a través de los medios de comunicación o asociaciones de pacientes, así como asociaciones de consumidores, por ejemplo) es la mejor manera de proteger a los consumidores frente al fraude, ya que un consumidor informado puede discriminar ofertas fraudulentas de las que no lo son. Además, como ya se ha comentado en el apartado de autorización de la comercialización y publicidad sobre productos diagnósticos, el RD 1662/2000 sobre Productos sanitarios para diagnóstico *in vitro*²⁹ indica que en caso de que se efectúe publicidad directa al público los mensajes publicitarios deberán ser autorizados previamente por las autoridades sanitarias de las Comunidades Autónomas. Por su parte el Real Decreto 1907/1996, de 2 de agosto, sobre publicidad y promoción comercial de productos, actividades o servicios con pretendida finalidad sanitaria, en su artículo 2 señala que los métodos que pretendan fines diagnósticos, así como su publicidad y promoción comercial, deberán cumplir con los requisitos y estarán sujetos a las autorizaciones o controles establecidos en la Ley General de Sanidad, la Ley de Garantías y Uso Racional de Medicamentos

29. RD 1662/2000 de 29 de septiembre, sobre productos sanitarios para diagnóstico *in vitro*.

y disposiciones que las desarrollan. Es decir, tanto la venta de dispositivos diagnósticos en sí, como el ofrecimiento de métodos diagnósticos se encuentran regulados por legislación específica.

En cuanto a las **barreras**, los expertos de nuevo señalan la dificultad para diferenciar publicidad de simple información y la falta de adaptación de la Ley General para la Defensa de los Consumidores y Usuarios a la publicidad realizada en Internet.

Por último, las **recomendaciones** se dirigen hacia facilitar información a los consumidores acerca de las técnicas de diagnóstico disponibles y su validez, y al control por parte de las autoridades correspondientes de la información y publicidad que circula tanto por Internet, como en los medios de comunicación.

ESTÍMULOS

1. Acceso a la información.
2. Consentimientos informados.
3. LOPD y LIB, Ley General para la Defensa de los Consumidores y Usuarios.

BARRERAS

1. Adaptación de la Ley General para la Defensa de los Consumidores y Usuarios.
2. Dificultad para discernir el acceso a la información de calidad.

MEDIDAS / RECOMENDACIONES

1. Facilitar el acceso a la información de técnicas de diagnóstico existentes.
2. Control por parte del MSC de la publicidad engañosa.



Conclusiones

Es un hecho que estamos asistiendo a la aparición de un nuevo tipo de medicina basada en la aplicación de los datos genéticos en el diagnóstico, prevención y tratamiento de las enfermedades. La pregunta es de qué manera afrontará nuestro país este cambio y qué papel es el que queremos jugar.

El desarrollo e implantación de la farmacogenómica y la medicina predictiva requerirá la participación de todos los agentes implicados en la cadena de valor del sector sanitario, desde los investigadores encargados de realizar descubrimientos aplicables en salud, hasta los usuarios finales. Así, para alcanzar de forma efectiva este objetivo, es necesario contar con la colaboración de autoridades sanitarias y agentes reguladores, investigadores públicos y privados, industria farmacéutica y de diagnóstico, proveedores de tecnología y, por último, la sociedad en general, que serán los usuarios finales.





Es necesario fomentar la investigación en esta área en la que, pese a los prometedores resultados que se están obteniendo y a la existencia de las primeras aplicaciones en el mercado, el camino a recorrer aún es largo. Así, sería interesante contar con líderes clínicos capaces de transmitir la importancia de la identificación de biomarcadores no solo desde el punto de vista científico, sino por la importancia que tendrá su posterior aplicación clínica una vez validados, con el fin de conseguir una masa crítica de grupos de investigación en esta área.

La validación de marcadores desde el punto de vista científico requiere llevar a cabo proyectos de investigación bien diseñados orientados hacia la obtención de resultados que puedan ser utilizados posteriormente en aplicaciones clínicas, tras la validación adecuada. Así, sería conveniente potenciar el papel de las sociedades científicas y la creación de consorcios o comités público-privados que establezcan criterios objetivos para la validación de biomarcadores, tanto desde el punto de vista científico como clínico.

La ejecución de estos estudios, requiere contar con muestras adecuadas y recursos materiales y humanos suficientes. El acceso a muestras bien caracterizadas, con datos del historial clínico y ajustadas a la legislación vigente en lo que se refiere a protección de datos y consentimiento informado, tanto de pacientes como de individuos control, hace necesaria la existencia de biobancos. Desde el Ministerio de Ciencia e Innovación se ha realizado una convocatoria cuyo objetivo es reforzar la infraestructura de biobancos de los hospitales del Sistema Nacional de Salud, con una dotación máxima prevista de 6 millones de euros. Sería interesante contar con una dotación específica para la creación de un biobanco de efectos adversos, que por el momento no existe en nuestro país, y que proporcionaría datos esenciales en far-

macogenómica, así como el desarrollo de la Ley de Investigación Biomédica para la creación del Registro Nacional de Biobancos para Investigación Biomédica y el desarrollo del Real Decreto sobre los requisitos de autorización y creación de los biobancos.

En cuanto al acceso a infraestructuras de investigación, es necesario potenciar los recursos existentes (como el Centro Nacional de Genotipado, el Banco de ADN o el Instituto Nacional de Bioinformática); crear nuevos centros (como es el caso de la creación de una plataforma de secuenciación genómica anunciada recientemente por el Ministerio de Ciencia e Innovación); o incluso aprovechar la existencia de recursos no dedicados a la investigación, pero que pueden ser herramientas muy útiles para la obtención de muestras, como es el caso del Sistema Español de Farmacovigilancia. De la misma manera, sería recomendable la evaluación de la conveniencia de la utilización de algunas de estas plataformas para su uso clínico.

En cuanto a los recursos humanos, los expertos reclaman la necesidad de contar con personal de apoyo para la gestión de la información que se genera a partir de los estudios que se llevan a cabo, así como para cumplir con los requisitos legales que exige el uso de muestras humanas (referido principalmente a la recogida de consentimiento informado) y que genera una cantidad de trabajo importante.

Por otra parte, el conocimiento generado en este tipo de investigaciones debería estar disponible para la comunidad científica (y empresas), por lo que se recomienda la creación de una red europea que integre los datos de farmacogenómica, semejante a la red creada por el NIH, denominada "The Pharmacogenetics Research Network" (PGRN), con datos de poblaciones europeas.

Finalmente, es fundamental el fomento del desarrollo tecnológico aplicado, para lo cual debe con-

seguirse un acercamiento entre la industria y la academia, estableciendo una cultura de colaboración entre el sector público y privado. Para ello, es necesaria la formación de los investigadores en materia de transferencia, así como la potenciación del desarrollo tecnológico y clínico en la investigación pública y la protección de los resultados. Sería interesante explorar la posibilidad de incluir el acceso prioritario a ciertas tecnologías patentadas de empresas multinacionales que, a su vez, son proveedores del SNS, con el fin de fomentar desarrollos aplicados propios.

En lo que se refiere a la comercialización de los productos diagnósticos desarrollados por las empresas, que sería el objeto final de la investigación, convendría mantener la legislación española vigente en cuanto a la autorización de la comercialización, junto con el desarrollo de normas o directrices europeas acerca de los criterios de validación de los marcadores y de las alegaciones a su uso en la práctica clínica.

Asimismo, es necesario concienciar a todos los agentes implicados de la importancia que tiene la composición genética en el tándem salud/enfermedad y de los beneficios de la aplicación del conocimiento genético en el diagnóstico, prevención y tratamiento de enfermedades.

Es especialmente importante la formación de los profesionales sanitarios que se encargarán de prestar estos servicios a los pacientes, tanto para que conozcan las técnicas disponibles, como para que puedan prestar un adecuado asesoramiento genético al paciente. En España, a diferencia de lo que ocurre en otros países de la Unión Europea, no contamos con una especialidad médica en genética, y existe una enorme dificultad para la inclusión de especialistas no médicos en el sistema sanitario. Así será necesario adecuar la formación pre-grado y post-grado del personal sanitario, mediante la inclusión de formación en genética en

los planes de estudios pregrados y la creación de una especialidad médica en genética clínica, así como facilitar la formación de otros profesionales sanitarios no médicos (biólogos, farmacéuticos o químicos) en genética y su inclusión en el sistema sanitario. Por último, sería conveniente la integración del trabajo de estos profesionales, médicos y no médicos, mediante la creación de unidades multidisciplinares de farmacogenómica. Para poder llevar a cabo estas medidas, es necesario sensibilizar a los responsables de la toma de decisiones acerca de los beneficios de la implantación de la farmacogenómica, de modo que puedan valorar adecuadamente los costes y beneficios asociados.

La incorporación en la práctica clínica requerirá que se lleven a cabo estudios sobre el impacto económico y clínico, por lo que será necesaria la formación en farmacogenómica de los expertos en la evaluación de tecnologías sanitarias, así como la unificación de los criterios de evaluación por parte de las agencias y servicios de evaluación encargados de la evaluación de tecnologías sanitarias en las Comunidades Autónomas.

Dado el papel que tendrá la sociedad en la implantación de la farmacogenómica, como usuarios y como colaboradores en la investigación a través de la donación de muestras, será necesario realizar labores de formación y educación a la sociedad en aspectos farmacogenómicos. Esta educación debe llevarse a cabo desde distintos frentes, mediante la inclusión en el currículo pre-universitario de conocimientos de genética y sus aplicaciones en salud, para que estos conocimientos se incorporen de una manera natural a lo largo de la formación; implicando a las sociedades científicas en acciones divulgativas; potenciando el papel informativo de las asociaciones de pacientes; y formando periodistas en materia científica o médica, de modo que puedan trasladar a la sociedad los avances en este campo de una manera rigurosa, que contri-



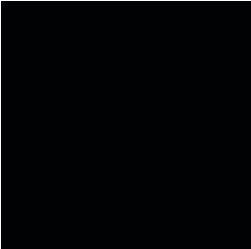
buya en la educación de la misma. De esta manera, podrán eliminarse mitos y miedos en lo que se refiere a la genética y ayudar a los futuros usuarios a diferenciar la información rigurosa de las ofertas fraudulentas.

Los aspectos éticos y legales tienen un importante papel en la consecución con garantías del objetivo planteado. El marco jurídico español regula los aspectos relacionados con la protección de datos y la intimidad, y la Constitución Española recoge como derecho fundamental la no discriminación, pero quizás sería conveniente su ampliación tal y como se ha hecho en Estados Unidos, de modo que exista una legislación específica que proteja a los individuos en esta área. Por último, sería necesario desarrollar la Ley de Investigación Biomédica, que regula aspectos relacionados con los biobancos o la creación de los Comités de Ética de la Investigación, fundamentales para la investigación.

Finalmente, la transferencia de las competencias en materia de sanidad a las Comunidades Autónomas hace que nuestro sistema sanitario tenga determinadas particularidades que harán que la implantación de esta disciplina vaya a ser distinta a la implantación en otros países de nuestro entorno. Así, aspectos como el historial clínico electrónico, que favorecerá el desarrollo de la medicina individualizada y predictiva, está llevándose a cabo de distinta manera en cada comunidad autónoma. Por tanto, se recomienda que el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional

de Salud (órgano encargado de promover la cohesión del Sistema Nacional de Salud, garantizando los derechos de los ciudadanos en todo el territorio del Estado) coordine la armonización de los archivos electrónicos médicos permitiendo la implantación de la historia clínica electrónica en todo el territorio. Además, debe garantizarse el acceso equitativo en todo el territorio a los nuevos diagnósticos y terapias. Para ello, se hace necesario aplicar con rigor el Real Decreto 1030/2006, por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud, que garantiza la equidad, de modo que el acceso a la medicina personalizada y predictiva sea independiente del lugar del territorio nacional en el que se encuentren los usuarios.

En resumen, se puede concluir que la implantación de la farmacogenómica y la medicina personalizada en el Sistema Nacional de Salud requerirán de importantes actuaciones en muchos campos. Teniendo en cuenta que su impacto en términos de calidad asistencial y de abaratamiento de costes en el medio plazo es de gran magnitud, se recomienda la colaboración del Ministerio de Sanidad y Política Social, del Ministerio de Ciencia e Innovación y de las Comunidades Autónomas, a través de una Comisión Nacional de Farmacogenómica que pueda llevar a cabo las acciones necesarias para conseguir su implantación efectiva en la Sanidad Española.



Glosario

ADN (Ácido desoxirribonucleico). Molécula que contiene la información genética de un ser vivo.

Alelo. Cada una de las versiones alternativas que puede tener un gen que ocupa una misma posición en un cromosoma.

Análisis beneficio/riesgo. Análisis de la relación entre los beneficios y riesgos que presenta el empleo de un medicamento. Sirve para expresar un juicio sobre la función del medicamento en la práctica médica, basado en datos sobre su eficacia y seguridad.

Análisis coste-beneficio. Análisis de la relación entre los beneficios y los costes médicos, en valor monetario, que presenta el empleo de un medicamento.

Análisis genético: procedimiento destinado a detectar la presencia, ausencia o variantes de uno o varios segmentos de material genético, lo cual incluye las pruebas indirectas para detectar un producto génico o un metabolito específico que sea indicativo de un cambio genético determinado.

ARN (ácido ribonucleico). Molécula semejante al ADN, relacionada con la traducción de la información genética contenida en el ADN en proteínas.



Biobanco. Establecimiento público o privado, que acoge una colección de muestras biológicas concebida con fines diagnósticos o de investigación biomédica y organizada como una unidad técnica con criterios de calidad, orden y destino.

Biomarcador. Característica biológica que puede medirse de manera objetiva y que puede ser utilizada como indicador de un proceso biológico normal, de un proceso patológico, así como de la respuesta farmacológica a una intervención terapéutica.

Consejo genético. Procedimiento destinado a informar a un individuo o a los miembros de una familia que presenten riesgo de padecer una enfermedad, acerca de la probabilidad de padecerla y transmitirla y de las formas de prevenirla o reducir sus efectos, así como de las consecuencias.

Consentimiento informado. Permiso otorgado por un individuo para ser sometido a una prueba o procedimiento específicos, una vez entendidos los riesgos, beneficios, limitaciones y posibles repercusiones del procedimiento y sus resultados.

Efectos adversos o indeseables. Cualquier efecto producido por un medicamento distinto al efecto buscado mediante su administración. Pueden ser efectos por sobredosificación, efectos colaterales, secundarios, sensibilizaciones, etc.

Eficacia. Aptitud de un medicamento de producir los efectos propuestos.

Enzima. Proteína cuya función es actuar como catalizador en las reacciones biológicas.

Epigenética. Variaciones no mutacionales que se producen en el ADN, generalmente no heredables y de carácter no permanente, que modifican la expresión de los genes que son objeto de las mismas.

Estudio observacional. Estudio realizado sobre individuos respecto de los cuales no se modifica el tratamiento o intervención a que pudieran estar sometidos ni se les prescribe cualquier otra pauta que pudiera afectar a su integridad personal.

Estudios de asociación de todo el genoma (GWAs). Estudios diseñados para identificar variaciones genéticas asociadas a una enfermedad concreta. Para ello se analizan un gran número de SNPs en todo el genoma. Son particularmente útiles para encontrar variaciones genéticas que contribuyen a enfermedades comunes complejas.

Estudios predictivos. Pruebas realizadas en individuos asintomáticos con antecedentes familiares de una patología genética, que presentan un riesgo potencial de desarrollar dicha patología con el tiempo.

Etiopatogenia. Factores que causan o intervienen en el desarrollo de una enfermedad específica.

Farmacocinética. Estudio de los procesos a los que es sometido un fármaco a través de su paso por el organismo. Incluye fenómenos de absorción, distribución, modificación y excreción.

Farmacodinámica. Estudio de los efectos bioquímicos y fisiológicos de los medicamentos y sus mecanismos de acción y la relación entre la concentración y el efecto en el organismo.

Farmacogenética. Rama de la farmacología orientada al estudio de los aspectos genéticos relacionados con la variabilidad de la respuesta a fármacos en individuos o poblaciones.

Farmacogenómica. Estudio total de los genes relacionados con el metabolismo de fármacos, así como la forma en que dichos genes manifiestan sus variaciones.

Farmacoproteómica. Disciplina que analiza la influencia de los fármacos en la expresión de proteínas a partir del material genético. Es más funcional que la farmacogenómica o farmacogenética, ya que incluye modificaciones postraduccionales.

Fenotipo. Rasgos o características observables de un organismo, determinados por su constitución genética (genotipo) y el ambiente en el que se expresa.

Gen candidato. Gen localizado en una región cromosómica sospechosa de estar involucrada en una enfermedad y cuyos productos proteicos sugieren que podría ser el gen de la enfermedad en cuestión.

Gen. Material genético hereditario, formado por ADN, el cual contiene la información referente a una proteína o un segmento de una proteína.

Genoma. Conjunto total de genes de un organismo o una especie.

Genotipo. Composición genética de un organismo o célula.

Marcador genético. Fragmento de ADN de tamaño variable y posición conocida, que puede utilizarse como referencia en estudios de genómica. Pueden encontrarse en las proximidades de un gen, o dentro de la secuencia del gen.

Medicina personalizada/individualizada. Aplicación o uso de medidas específicas de prevención, tratamiento y seguimiento en función de la información genética de cada individuo.

Metabolismo. Conjunto de reacciones bioquímicas que ocurren en un organismo. En el caso de los fármacos estas reacciones conducen a la aparición de compuestos derivados del fármaco, que pueden ser formas activas, inactivas e incluso tóxicas.

Polimorfismo genético. Variantes de un gen que alcanzan al menos una frecuencia del 1% en la población general. Pueden afectar a la secuencia codificante o reguladora, produciendo cambios en el fenotipo o no. Si se trata de cambios poco frecuentes se denominan mutaciones.

Predisposición genética. Mayor propensión de un individuo a padecer una enfermedad determinada debido a la presencia de una o más mutaciones asociadas con un aumento del riesgo de que se manifieste una enfermedad, o por la existencia de antecedentes familiares.

SNP. Variación en la secuencia de ADN que afecta a una única base, que se observa en la población con una frecuencia superior al 1%.



Lista de abreviaturas

ADN	Ácido desoxirribonucleico
AETS	Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
ARN	Ácido ribonucleico
CC.AA	Comunidades Autónomas
CEI	Comité de Ética de la Investigación
CEIC	Comité Ético de Investigación Clínica
CI	Consentimiento Informado
CISNS	Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud
CNV	Variación en el número de copias
EMA	European Medicines Agency
EMR	Registros médicos electrónicos
FDA	Food and Drug Administration
GINA	Ley de No Discriminación por la Información Genética
GWA	Estudios de asociación del genoma completo
ICGC	Consortio Internacional del Genoma del Cáncer
INB	Instituto Nacional de Bioinformática
ISCIII	Instituto de Salud Carlos III
NIH	National Institutes of Health
PGRN	Red de Investigación en Farmacogenética
SEFV	Sistema Español de Farmacovigilancia
SNP	Polimorfismo de un solo nucleótido
SNS	Sistema Nacional de Salud
TICs	Tecnologías de la Información y de las Comunicaciones
TSI	Tarjeta Sanitaria Individual



Referencias

- Beecham (2009) Genome-wide association study implicates a chromosome 12 risk locus for late-onset Alzheimer disease. *Am J Hum Genet*, 84, 35-43.
- Class II Special Controls Guidance Document: Drug Metabolizing. Enzyme Genotyping System. Disponible en www.fda.gov/cdrh/oivd/guidance/1551.pdf
- Estivill, X., Armengol, L. (2007). Copy Number Variants and Common Disorders: Filling the Gaps and Exploring Complexity in Genome-Wide Association Studies. *PLoS Genetics*, 3(10), 1787-99
- Hirschhorn JN, Lohmueller K, Byrne E, Hirschhorn K. (2002) A comprehensive review of genetic association studies. *Genet Med*. 4(2):45-61.
- Ingelman-Sunderberg M. (2008) Pharmacogenomic Biomarkers for Prediction of Severe Adverse Drug Reactions. *N Engl. J. Med*, 358, 637-639.
- Instituto Nacional de Estadística. Tablas de Mortalidad 1992-2005.
- Kingsmore, S.F, et al. (2008) Genome-wide association studies: progress and potential for drug discovery and development. *Nature Reviews*, 7, 221-230.
- Ley 11/1986 de 20 de marzo, de patentes de invención y modelos de utilidad.
- Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica.
- Ley 16/2003, de 28 de mayo, de Cohesión y Calidad del Sistema Nacional de Salud.
- Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica
- Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal
- Pharmacogenetic Tests and Genetic Tests for Heritable Markers. Disponible en www.fda.gov/cdrh/oivd/guidance/1549.pdf
- Proyecto 1000 Genomas. Disponible en www.1000genomes.org/
- Real Decreto 1662/2000 de 29 de septiembre, sobre productos sanitarios para diagnóstico in vitro.
- Real Decreto Legislativo 1/2007, de 16 de noviembre, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley General para la Defensa de los Consumidores y Usuarios y otras leyes complementarias.
- Roden DM, Altman RB, Benowitz NL, Flockhart DA, Giacomini KM, Johnson JA, Krauss RM, McLeod HL, Ratain MJ, Relling MV, Ring HZ, Shuldiner AR, Weinschilboum RM, Weiss ST; 2006. Pharmacogenomics: challenges and opportunities. *Ann Intern Med* 21; 145(10):749-57.
- The Wellcome Trust Case Control Consortium (2007) Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature* 447, 661-678.

