



BOLETÍN OFICIAL DE LAS CORTES GENERALES

SENADO

XII LEGISLATURA

Núm. 341

13 de febrero de 2019

Pág. 10

IV. OTRAS ACTIVIDADES PARLAMENTARIAS

PONENCIAS DE ESTUDIO CONSTITUIDAS EN EL SENO DE LAS COMISIONES

**Ponencia de estudio sobre genómica, constituida en el seno de la Comisión de Sanidad, Consumo y Bienestar Social (antes denominada Comisión de Sanidad y Servicios Sociales).
(543/000006)**

INFORME DE LA PONENCIA

A la Excm. Sra. Presidenta de la Comisión de Sanidad, Consumo y Bienestar Social.

Excm. Sra.:

La Ponencia de estudio sobre genómica ha aprobado, por unanimidad, en su reunión celebrada el día 15 de enero de 2019, el Informe que se acompaña como Anexo.

Palacio del Senado, 15 de enero de 2019.—**Nerea Ahedo Ceza, Antonio Alarcó Hernández, María del Carmen de Aragón Amunárriz, Anna Azamar Capdevila, María Perla Borao Aguirre, Yaiza Castilla Herrera, José Martínez Olmos, María Concepción Palencia García, María Teresa Rivero Segalàs y Alfonso Jesús Rodríguez Hevia González.**

ANEXO

INFORME DE LA PONENCIA DE ESTUDIO SOBRE GENÓMICA

I

INTRODUCCIÓN

1. Antecedentes.

La creación en el Senado de la Ponencia de estudio sobre Genómica, en el seno de la Comisión de Sanidad y Servicios Sociales, hoy denominada de Sanidad, Consumo y Bienestar Social¹, fue el resultado de una moción consecuencia de interpelación presentada por el Grupo Parlamentario Socialista, debatida en la sesión plenaria celebrada el día 8 de marzo de 2017 y aprobada en dicha sesión por unanimidad, con la incorporación de una enmienda del Grupo Parlamentario Popular en el Senado.

¹ Dicho cambio de denominación se llevó a cabo por reforma del Reglamento del Senado, aprobada por el Pleno de la Cámara en su sesión de 19 de junio de 2018 (BOCG, Senado, núm. 256, de 28 de junio de 2018).

BOLETÍN OFICIAL DE LAS CORTES GENERALES

SENADO

Núm. 341

13 de febrero de 2019

Pág. 11

El texto definitivamente aprobado por el Pleno de la Cámara fue del siguiente tenor literal:

«El Senado creará, en la Comisión de Sanidad y Servicios Sociales, una Ponencia de estudio sobre genómica, con el objetivo de analizar las implicaciones regulatorias, éticas y organizativas de la aplicación de la genómica, la ingeniería genética, la medicina predictiva y la medicina de precisión.

En esta Ponencia de estudio se recibirán las comparecencias y aportaciones de expertos de reconocido prestigio que se consideren necesarias para la elaboración de una Estrategia en Medicina Genómica y de precisión para el Sistema Nacional de Salud y para definir las propuestas regulatorias, organizativas y de cualquier otra naturaleza que permitan una respuesta eficaz, ética y equitativa ante los desafíos sociales y sanitarios de la genómica.

Las conclusiones de dicha Ponencia serán trasladadas a la Mesa del Pacto de Estado por la Sanidad consensuado con las Comunidades Autónomas y en el seno del Consejo Interterritorial de Salud.»

En la Exposición de Motivos de dicha iniciativa se hacía mención tanto de las razones que justificaban la solicitud de creación de esta Ponencia de estudio (la posibilidad de desarrollar una Medicina predictiva y de precisión a partir de la evolución de la investigación en el campo de la genómica, la biotecnología y la ingeniería genética), como de las consecuencias, de muy diverso tipo, que derivan la aplicación de la genómica al ámbito sanitario (una nueva forma de práctica clínica y el impacto para la equidad en el acceso a las prestaciones y la sostenibilidad de los sistemas de salud, entre otras).

De ahí que se concluyera que *«conviene trabajar más en profundidad este ámbito del conocimiento científico que puede dar lugar a una verdadera revolución no sólo en los sistemas de salud o los aspectos relativos a los procesos de producción tecnológica, sino también en aspectos relevantes de las relaciones sociales y de la consideración ética de las mismas»*, como también que *«es preciso impulsar acciones de apoyo a la investigación y de desarrollos regulatorios y de garantías en el contexto de la UE que han de ser impulsados por acción del Gobierno de España»*.

A contribuir a la profundización y al impulso de la investigación genómica y su implantación en la práctica clínica se orienta, pues, la creación de la Ponencia de estudio constituida en la Comisión de Sanidad, Consumo y Bienestar Social del Senado, las conclusiones de cuyo trabajo serán trasladadas a la Mesa del Pacto por la Sanidad, consensuado con las Comunidades Autónomas en el seno del Consejo Interterritorial de Salud.

2. Constitución de la Ponencia.

La designación de la Ponencia tuvo lugar en la sesión de la, entonces, Comisión de Sanidad y Servicios Sociales del 21 de septiembre de 2017, quedando constituida por los siguientes Senadores:

- D. Antonio Alarcó Hernández (GPP)
- Dña. María del Carmen de Aragón Amunárriz (GPP)
- D. Alfonso Jesús Rodríguez Hevia González (GPP)
- Dña. María Perla Borao Aguirre (GPS)
- D. José Martínez Olmos (GPS)
- Dña. María Concepción Palencia García (GPPOD)
- Dña. Anna Azamar Capdevila (GPER)
- Dña. Nerea Ahedo Ceza (GPV)
- Dña. Maria Teresa Rivero Segalàs (GPN)
- Dña. Yaiza Castilla Herrera (GPMX)

Se designó, asimismo, en dicha sesión, como Coordinador de la Ponencia, al senador del Grupo Parlamentario Popular en el Senado D. Antonio Alarcó Hernández.

Conformada así la Ponencia, se celebraron dos reuniones internas de la misma, a los efectos de, primeramente, fijar el plan de trabajo y abrir un plazo para que los distintos Grupos parlamentarios pudieran solicitar la comparecencia de los expertos que considerasen oportuno (reunión del día 10 de octubre de 2017); y para, además, concretar un calendario de celebración de sesiones con los comparecientes, en función de las solicitudes presentadas por los Grupos (reunión del 28 de noviembre de 2017).

3. Celebración de comparecencias.

El objetivo de las comparecencias que tuvieron lugar en la Ponencia de estudio, todas ellas de expertos en la materia objeto de la misma, fue la aportación de la información necesaria para la elaboración de una

BOLETÍN OFICIAL DE LAS CORTES GENERALES

SENADO

Núm. 341

13 de febrero de 2019

Pág. 12

Estrategia en Medicina Genómica y de precisión para el Sistema Nacional de Salud, así como para definir las propuestas regulatorias, organizativas y de cualquier otra naturaleza que permitan dar una respuesta eficaz, ética y equitativa ante los desafíos sociales y sanitarios que plantea la genómica.

Con este fin, considerando las dos primeras reuniones, ya mencionadas, para ordenar los trabajos de la Ponencia, y sumando también las dos últimas, para cerrar las conclusiones de la misma, la Ponencia celebró un total de 19 sesiones con la presencia de comparecientes, la primera de ellas el 10 de octubre de 2017 y la última el 15 de enero de 2019.

A dichas sesiones acudieron a ofrecer sus explicaciones y puntos de vista sobre el tema los 56 expertos que a continuación se relacionan, representantes de distintos sectores (hospitales, investigadores, sociedades médicas, universidades, laboratorios, asociaciones de pacientes, juristas, etc.), quienes comparecieron, a lo largo del año 2018, en las fechas que, asimismo, se refieren:

- Sesión del día 9 de enero de 2018:

Dña. Carmen Ayuso García. Directora del Instituto de Investigación Biomédica de la Fundación Jiménez Díaz (IIS-FJD) y Jefa del Servicio de Genética en el Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz.

D. Juan Cruz Cigudosa García. Presidente de la Asociación Española de Genética Humana (AEGH).

D. Fernando Carballo Álvarez. Presidente de la Federación de Asociaciones Científico Médicas Españolas (FACME).

D. Carlos López-Otín. Catedrático de Bioquímica y Biología Molecular de la Universidad de Oviedo.

- Sesión del día 16 de enero de 2018:

D. César Nombela Cano. Catedrático de Microbiología de la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid (UCM).

D. Ángel Miguel Alonso Sánchez. Médico especialista en genética clínica, investigador en la Unidad de Medicina Genómica de Navarrabiomed.

D. Adrián Llerena Ruiz. Catedrático de Farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Extremadura y Delegate PGWP-EMA Pharmacogenomics Working Parthy European Medicines Agency, London.

- Sesión del día 23 de enero de 2018:

D. Jesús Fernández Crespo. Director General del Instituto de Salud Carlos III.

Dña. María Pilar Nicolás Jiménez. Investigadora Doctora Permanente y miembro del Grupo de Investigación Cátedra de Derecho y Genoma Humano de la Universidad del País Vasco (UPV/EHU).

D. Carlos Camps Herrero. Profesor Titular del Departamento de Medicina de la Universitat de Valencia.

Dña. María José Calasanz Abinzano. Catedrática de Genética de la Universidad de Navarra y Directora de CIMA Lab Diagnostics.

- Sesión del día 30 de enero de 2018:

D. Pablo Daniel Lapunzina Badía. Responsable del Instituto de Genética Médica y Molecular del Hospital La Paz (INGEMM) y Director científico del Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER).

D. Sergio Romeo Malanda. Profesor Titular de Derecho Penal de la Universidad de Las Palmas de Gran Canaria.

Dña. María Jesús García Barcina. Jefa de la Unidad de Genética y Jefa de Unidad de Gestión Clínica (UGC) de laboratorios de la Organización Sanitaria Integrada (OSI) en Bilbao (Bizkaia)

Dña. Elena Urdaneta Artola. Coordinadora General de Médicos del Mundo.

- Sesión del día 14 de febrero de 2018:

Dña. Vanessa López García. Directora Ejecutiva de la Fundación Salud por Derecho.

D. Pedro Mata López. Presidente de la Fundación de Hipercolesterolemia Familiar.

- Sesión del día 27 de febrero de 2018:

D. Íñigo de Miguel Beriain. Profesor Titular Acreditado de Derecho y Miembro del Grupo de Investigación Cátedra de Derecho y Genoma Humano de la Universidad del País Vasco (UPV/EHU).

BOLETÍN OFICIAL DE LAS CORTES GENERALES

SENADO

Núm. 341

13 de febrero de 2019

Pág. 13

D. Federico Plaza Piñol. Vicepresidente de la Fundación Instituto Roche.
D. Vicente Guillem Porta. Presidente de la Fundación para la Excelencia y la Calidad de la Oncología (ECO).

Dña. Irene Bernal Carcelen. Coordinadora de Políticas de la Campaña «No es Sano».

- Sesión del día 13 de marzo de 2018:

D. Luis Miguel Pastor García. Catedrático de Biología Celular de la Facultad de Medicina de la Universidad de Murcia y Presidente de la Asociación de Bioética y Ética Médica (AEBI).

D. Emilio José Armaza Armaza. Profesor de Derecho Penal de la Universidad de Deusto e Investigador postdoctoral de la Cátedra de Derecho y Genoma Humano de la Universidad del País Vasco (UPV/EHU).

D. Roberto Sabrido Bermúdez. Presidente de la Asociación por el Acceso Justo al Medicamento (AAJM).

D. Elías Campo Güerri. Catedrático de Anatomía Patológica de la Universidad de Barcelona y Director de Investigación del Hospital Clínic y del Institut d'investigacions biomèdiques August Pi i Sunyer (Idibaps) de Barcelona.

- Sesión del día 17 de abril de 2018:

D. Carlos María del Pilar Romeo Casabona. Catedrático de Derecho Penal, Director de la Cátedra de Derecho y Genoma Humano de la Universidad del País Vasco (UPV/EHU) y Vocal del Comité de Bioética de España.

D. Eduardo Díaz-Rubio García. Jefe del Servicio de Oncología del Hospital Clínico de Madrid y Vicepresidente de la Real Academia Nacional de Medicina.

D. Fernando Martín Sánchez. Profesor de Investigación en Informática Biomédica y Coordinador Área Investigación Cronicidad, Salud Digital y Sistemas del Instituto de Salud Carlos III.

D. Juan Carlos Sánchez Rosado. Responsable de IBM Watson Health.

- Sesión del día 17 de mayo de 2018:

Dña. Victoria Álvarez Martínez. Responsable de la Unidad de Genética del Hospital Universitario Central de Asturias.

D. Carlos Campillo Artero. Responsable de evaluación clínica, de servicios y políticas de salud del Servicio Balear de la Salud e Investigador asociado del Center for Research in Health and Economics (CRES), Universitat Pompeu Fabra de Barcelona.

Dña. Ascensión Cambrón Infante. Profesora emérita de Filosofía del Derecho de la Universidade da Coruña.

D. José Palacios Calvo. Jefe de Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario Ramón y Cajal, de Madrid.

- Sesión del día 29 de mayo de 2018:

Dña. Laurence Lwoff. Secretaria del Comité de Bioética (DH-BIO) del Consejo de Europa.

D. Ramón Cacabelos García. Catedrático de Medicina Genómica de la Universidad Camilo José Cela de Madrid y Presidente de la Sociedad Española de Medicina.

D. Javier Sancho Sanz. Director del Instituto de Biocomputación y Física de Sistemas Complejos (BIFI) de la Universidad de Zaragoza.

D. Jorge Sierra Gil. Presidente de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH).

- Sesión del día 26 de junio de 2018:

D. Asier Urruela Mora. Profesor Titular de Derecho Penal de la Universidad de Zaragoza.

D. Francisco Javier Sánchez Caro. Profesor honorario de la Escuela Nacional de Sanidad y exdirector de la Unidad de Bioética y Orientación Sanitaria de la Comunidad de Madrid.

D. Esteban Sola Reche. Catedrático de Derecho Penal de la Universidad de La Laguna (Santa Cruz de Tenerife).

Dña. María del Mar España Martí. Directora de la Agencia Española de Protección de Datos.

BOLETÍN OFICIAL DE LAS CORTES GENERALES

SENADO

Núm. 341

13 de febrero de 2019

Pág. 14

- Sesión del día 18 de septiembre de 2018:

Dña. Ana Patiño García. Catedrática de Genética en Pediatría y Directora de la Unidad de Genética Clínica de la Universidad de Navarra.

D. Ignacio Hernández Medrano. Neurólogo del Hospital Universitario Ramón y Cajal de Madrid.

D. Jordi Faus Santasusana. Abogado especialista en Derecho Farmacéutico.

- Sesión del día 2 de octubre de 2018:

Dña. Christiane Woopen. Presidenta del Grupo Europeo de Ética en Ciencia y Nuevas Tecnologías (GEE) y Directora del Centro de Ética, Derechos, Economía y Ciencias Sociales de la Salud de Colonia (CERES).

D. Ángel María Carracedo Álvarez. Catedrático de Medicina Legal de la Universidad de Santiago de Compostela (A Coruña) y miembro de la Real Academia Gallega de Ciencias.

D. Fidel Ángel Cadena Serrano. Fiscal de Sala Jefe de la Sala Segunda del Tribunal Supremo. Miembro del Comité de Bioética de España.

D. Francisco Muñoz Conde. Catedrático de Derecho Penal de la Universidad Pablo de Olavide de Sevilla.

- Sesión del día 16 de octubre de 2018:

D. Ramón Colomer Bosch. Director de la Cátedra de Medicina Personalizada de Precisión de la Universidad Autónoma de Madrid (UAM) y el Instituto Roche y Jefe de Servicio de Oncología Médica del Hospital Universitario de La Princesa.

Dña. Miriam Dorta Suárez. Oncóloga médica del Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria (HUNSC), en Santa Cruz de Tenerife.

Dña. Ruth Vera García. Presidenta de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM).

Dña. Encarnación Guillén Navarro. Jefa de Sección de Genética Médica del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, en Murcia.

- Sesión del día 13 de noviembre de 2018:

Dña. María Isabel Tejada Mínguez. Responsable del Laboratorio de Genética Molecular del Servicio de Genética y Líder del Grupo de Investigación en Etiología, Prevención y Tratamiento de Enfermedades Genéticas del Hospital Universitario Cruces/Instituto Biocruces (Bizkaia).

Dña. Elena Domínguez Garrido. Responsable de la Unidad de Diagnóstico Molecular de Fundación Rioja Salud-CIBIR

D. Diego Gracia Guillén. Académico de Número de la Real Academia Nacional de Medicina.

Dña. Adela Cañete Nieto. Jefa de la Unidad de Oncología Pediátrica del Hospital Universitario y Politécnico La Fe (Valencia) y Vicepresidenta de la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas (SEHOP).

4. Reconocimientos a la Ponencia.

Aun antes de finalizar sus trabajos y elaborar el Informe y las conclusiones de los mismos, la Ponencia de Genómica tuvo el honor de recibir, en una de sus categorías, el premio a la personalidad política más relevante en oncología, en la VII edición de los premios de la Fundación para la Excelencia y la Calidad de la Oncología (ECO); la entrega de dicho galardón tuvo lugar el 19 de septiembre de 2018 en la Real Academia Nacional de Medicina.

Por otro lado, la Presidenta de la Comisión de Sanidad, Consumo y Bienestar Social tuvo ocasión de compartir la experiencia y las aportaciones de ponentes y comparecientes en la Ponencia de Genómica con parlamentarios de otras partes del mundo, al presentar una intervención sobre el tema en la reunión de la Unión Interparlamentaria, que se celebró en Ginebra (Suiza), los días 14 a 18 de octubre de 2018, en la que se debatió sobre el papel primordial de los Parlamentos en la promoción de la paz y el desarrollo en la era de la innovación y del cambio tecnológico.

II

EXTRACTOS DE LAS COMPARENCIAS CELEBRADAS

Se transcribe, seguidamente, un extracto del contenido de cada una de las comparencias celebradas, agrupadas por sesiones y siguiendo estrictamente el calendario de su celebración.

1. SESIÓN DEL 9 DE ENERO DE 2018.

1.1. COMPARENCIA DE DÑA. CARMEN AYUSO GARCÍA. DIRECTORA DEL INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA DE LA FUNDACIÓN JIMÉNEZ DÍAZ (IIS-FJD) Y JEFA DEL SERVICIO DE GENÉTICA EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO FUNDACIÓN JIMÉNEZ DÍAZ.

La compareciente desarrolla su intervención en torno a tres bloques: qué es la Medicina Genómica (MG); por qué es necesaria y cómo nos afecta; y, finalmente, cuál es su situación en España, en comparación con los países de nuestro entorno.

A partir de ese esquema, comienza exponiendo **qué es el genoma**.

En 1957 se sabía que el número exacto de cromosomas de la especie humana era de 46. A través del proyecto genoma humano se ha descifrado la secuencia de los 3.164,7 millones de bases del genoma humano y, en concreto, de sus genes (unos 23.000). De todos estos genes, el 99,9 por ciento es idéntico en todos los seres humanos. Solo el 1 por mil es diferente; son variaciones individuales que afectan a la susceptibilidad de contraer enfermedades y lo más importante: las variaciones y mutaciones genéticas pueden ser causantes de enfermedades. Se conocen más de 6.000 cuadros clínicos asociados a genes concretos y cerca de 5.000 genes cuyas alteraciones producen un cuadro clínico conocido. De ahí la importancia de conocer las características individuales de nuestro genoma, que nos hacen susceptibles de contraer enfermedades o de sufrir mutaciones de enfermedades genéticas hereditarias o mutaciones adquiridas.

La Medicina Genómica (MG) o Medicina Personalizada de Precisión (MPP), requiere, para su implementación, la incorporación de:

- Nuevo conocimiento y tecnología ómica.
- La historia clínica electrónica (datos clínicos, estilo de vida, imagen).
- El manejo de gran cantidad de datos (que luego hay que analizar e interpretar).

¿Por qué es necesaria la Medicina Genómica? Porque nos permite predecir enfermedades y prevenirlas, diagnosticarlas y establecer un tratamiento.

En concreto, la implementación de la Medicina Genómica supone el desarrollo de un proceso en varias fases.

Este proceso parte de los datos que se obtienen de la **investigación**, de los **datos clínicos** que se obtienen del paciente (fenotipado, historia clínica electrónica). La **secuenciación u otros estudios genómicos** vienen después y son el núcleo tecnológico del estudio de la enfermedad. No tan tecnológica es la **interpretación** de los datos, que ha de basarse en el conocimiento de la biología de la enfermedad, en la clínica del paciente y en los datos genómicos epidemiológicos de nuestra población (española). Esta información ha de **trasladarse** al paciente, al que ha de seguirse y tratar. Y, en fin, estos recursos se pueden **explotar e implementar** y volver al punto de partida. En consecuencia, se trata de un proceso dinámico.

A continuación, la compareciente afirma rotundamente que conviene invertir en Medicina Genómica, porque es una medicina eficiente, eficaz y que ya existe en España; tras lo que pasa a detallar los casos de la Medicina Genómica que se están aplicando ya, a diario, en los hospitales españoles:

— Ya un 10 % de las gestaciones son por reproducción humana asistida, lo que requiere, en algunos casos, aportación de gametos de donante, que pueden ser cribados para algunas anomalías genéticas frecuentes. Los embriones de parejas portadoras de determinadas enfermedades genéticas son también analizados para ver si presentan alguna anomalía (diagnóstico genético preimplantatorio, DGP).

— En cuanto al diagnóstico prenatal, se ofrece habitualmente un cribado a las gestantes para detección de determinadas alteraciones genéticas (aneuploidias).

— Y, en fin, son numerosas las intervenciones postnatales, en diferentes momentos de la vida: a los recién nacidos, a las personas mayores, a los pacientes con enfermedades raras, con cáncer, en las infecciones resistentes, a las personas obesas...

Todo esto se hace ya ahora en España, pero de forma desigual, según los hospitales, con profesionales que se han formado por su cuenta con recursos escasos y financiación mixta,...

Hace falta, por tanto, tener un **Plan Nacional**, al estilo de los que existen en otros países europeos (Francia, Inglaterra) o en Estados Unidos, como también desarrollar programas específicos.

Y hace falta, además, que ese Plan sea sostenible.

Hay países que han dedicado muchos recursos al desarrollo de la Medicina Genómica pero no es el caso de España, siguiendo las Recomendaciones del Consejo de la Unión Europea, que se resumen en lo siguiente:

- Acceso a una Medicina Genómica clínicamente efectiva y sostenible económicamente.
- Uso de información genómica en salud pública.
- Métodos diagnósticos innovadores y mejores tratamientos.
- Formación de los profesionales, dotándolos del conocimiento necesario.
- Interacción interdisciplinar y especialistas en genética.
- Compartir datos y estandarización de los mismos.
- Biobancos (legislación de protección de datos).
- Desarrollo de procesos de alta tecnología.
- Desafío: la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud.
- Intercambio de información.
- Buenas prácticas (uso adecuado para el cuidado de la salud).

Manifiesta su simpatía la compareciente por el ejemplo británico, previo a las Recomendaciones de la Unión Europea, un modelo basado en un Plan, que ha secuenciado 100.000 genomas, de los que 70.000 eran de pacientes con enfermedades raras, infecciosas o cáncer.

Finalmente, en la última parte de su exposición, **los retos y necesidades de la Medicina Genómica**, parte la compareciente del mapa de lo que tenemos actualmente en España:

Centros de computación y plataformas sostenibles —que son insuficientes y no llegan al Sistema Nacional de Salud—.

A nivel hospitalario, 55 unidades (servicios en hospitales de nivel III).

Carta de servicios del Sistema Nacional de Salud, en la que se determinan los servicios de genética.

Planes en determinadas comunidades autónomas con desigual nivel de desarrollo e implantación.

A partir de esto que tenemos, lo que nos falta es una Estrategia o Plan Nacional, que contemple:

- La especialidad de genética.
- La formación de los profesionales.
- Una estructura de servicios (que, además de genetistas clínicos y genetistas moleculares o citogenéticos, debe contar con bioinformáticos y consejeros genéticos).
- Dotación tecnológica (plataformas propias, internas, espacio de almacenamiento de datos, sistemas de información y análisis, integración en la Historia clínica electrónica).
- Más controles de calidad que validen técnicas y procesos.

Insiste la compareciente en este último punto de la evaluación de los procesos, de los costes y de la calidad de los resultados (sin errores, que sirvan para interpretar lo que pasa al paciente y que sean útiles para el profesional dentro del contexto clínico y social).

En fin, concluye la Sra. Ayuso García con una reflexión sobre el coste de efectividad: los estudios genéticos y las técnicas genéticas rebajan costes en muchos casos. Estos procesos genéticos ayudan al diagnóstico y tratamiento. Pero es importante identificar barreras y saltarlas, y para ello son básicas tanto la organización como la formación en Medicina Genómica.

1.2. D. JUAN CRUZ CIGUDOSA GARCÍA, PRESIDENTE DE LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE GENÉTICA HUMANA (AEGH).

El compareciente estructura su exposición de forma similar a la de la compareciente anterior, comenzando por la **definición de Medicina Genómica** (MG) o Medicina Personalizada de Precisión (MPP),

como «mejor adaptación posible del tratamiento médico a las características individuales de cada paciente», sin que ello implique la generación de medicamentos o tecnologías únicas para cada paciente, sino, por el contrario, la identificación —a través de los Big Data clínicos, genómicos, de imagen y epidemiológicos— de los pacientes, a los que, a partir de la interpretación de los datos obtenidos, se aplicarían intervenciones terapéuticas individualizadas eficaces y seguras, a la vez que se evitan gastos innecesarios asociados a faltas de diagnóstico y tratamiento.

De este modo, la Medicina Genómica ayuda al diagnóstico y tratamiento de las patologías de los pacientes con enfermedades de base genética, con el auxilio de la informática, cuyos datos interpretan los clínicos o profesionales de la salud.

Insiste el compareciente en que a través de la Medicina Genómica **no** se diagnostica y trata a **cada** paciente, sino a grupos de pacientes, que obtendrán un beneficio de la aplicación de los tratamientos o intervenciones terapéuticas extraídas de la predicción que permite el tratamiento de miles de datos (Big Data), para lo que resulta fundamental el auxilio de la informática.

La Medicina Genómica, en opinión del compareciente, va a cambiar la forma en que se presta hasta ahora la asistencia sanitaria, porque incorpora estrategias de diagnóstico y aporta soluciones sostenibles para el sistema sanitario. Por eso, hay que enfrentarse a los retos que nos plantea: eficacia, efectividad, seguridad y costes.

¿Cómo puede la Medicina Genómica mejorar la salud?

¿A qué ayuda la Medicina Genómica? A la reproducción asistida prenatal y neonatal, a conocer la predisposición a enfermedades, al diagnóstico, e incluso a la medicina preventiva, que se puede hacer también basada en el conocimiento genético.

La Genómica incide en todas las especialidades médicas. Es una medicina transversal, y este es un mensaje fundamental para el compareciente.

En el Sistema Nacional de Salud, ¿cómo está la Genómica?

El compareciente aporta y comenta los datos de una encuesta realizada por la AEGH sobre la implementación de los test genómicos en la que participan 54 hospitales terciarios españoles públicos y privados. Así por ejemplo, sobre el test de array CGH —una prueba genética simple relacionada con la discapacidad intelectual—, el compareciente extrae sus conclusiones que son generalizables para todos los test de Medicina Genómica. La primera de ellas es que hay una enorme variabilidad en el empleo de las pruebas genómicas y que la situación es distinta según las Comunidades Autónomas: hay hospitales que no tienen apenas Medicina Genómica y otros mucha, quienes hacen uso de estas tecnologías y quienes no; e incluso la situación es distinta en diferentes hospitales de la misma Comunidad Autónoma. En cualquier caso, se va incrementando su uso; no obstante, lo importante es no sólo que se use, sino que se haga de forma adecuada y que sea bien utilizada. Hoy solo una minoría de los que los usan no lo hace de forma correcta.

A continuación, el compareciente detalla las distintas preguntas que ha realizado en el encuesta que le ha servido para extraer sus conclusiones, sobre el uso de distintos ensayos genéticos, las distintas técnicas, qué hospitales tienen acceso a la Medicina Genómica, quiénes hacen o no pruebas genómicas y quiénes solo parcialmente.

De entre las patologías que requieren el auxilio de la genómica, un 14 % son neurológicas, el 13 % cardiologas, y sobre el 10 % de la discapacidad intelectual/autismo y la patología oncológica (tanto cáncer hereditario como esporádico), siendo estas últimas no las más numerosas pero sí las que más gasto en terapias suponen al Sistema Nacional de Salud.

En resumen, en España existe la Medicina Genómica pero implantada de forma no equitativa y no homogénea. En este sentido, será inevitable la colaboración, un sistema mixto, público-privado, de riesgos compartidos, por la rápida evolución de la Medicina Genómica y el alto coste de los medios tecnológicos.

¿Cuáles son los déficits de la Medicina Genómica?

En opinión del compareciente, los principales déficits de la Medicina Genómica son los siguientes:

— La inexistencia de la Especialidad Sanitaria de Genética Clínica, siendo España el único país de Europa que carece de la misma.

- La inexistencia de estudios coste-eficacia, que demuestren que la Medicina Genómica ahorra gastos.
- La falta de incorporación de profesionales especializados (tecnólogos, bioinformáticos).
- La falta de formación de los clínicos.
- La ausencia de programas de calidad.
- El problema de la coordinación de los planes de las Comunidades Autónomas «Llegamos tarde y somos diecisiete» —dice de forma muy gráfica el compareciente—. El papel del Ministerio será, pues, clave para conseguir aunar fuerzas.

En la última parte de su exposición, el compareciente responde a la pregunta que justifica la existencia de la Ponencia:

¿Por qué hace falta una Estrategia Estatal de Medicina Personalizada de Precisión?

Pregunta a la que responde con cinco razones:

- Porque mejora la cantidad y calidad de la vida.
- Contribuye a la equidad y al acceso a una asistencia de precisión, personalizada y de la máxima calidad.
- Contribuye a la racionalización del gasto sanitario y favorece la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud.
- Anticipa los avances científicos (líneas de trabajo definidas, implantación rápida, accesible y adaptada a nuestro entorno).
- Avanza en la generación de datos que demuestren su coste efectividad.
- Posiciona a España en la vanguardia de la aplicación de nuevas estrategias.

En fin, termina el compareciente su exposición con la mención de los cuatro elementos que debe tener la Medicina Personalizada de Precisión:

- Estrategia Nacional
- Un Plan de Acción (que se publique en el BOE)
- Ser vehiculizada a través del Instituto de Salud Carlos III
- Implementar la Especialidad de Genética Clínica como elemento vertebrador del plan en su vertiente asistencial y en la formación interdisciplinar para el resto de especialidades y profesionales sanitarios.

1.3. D. FERNANDO CARBALLO ÁLVAREZ. PRESIDENTE DE LA FEDERACIÓN DE ASOCIACIONES CIENTÍFICO MÉDICAS ESPAÑOLAS (FACME).

Aporta su visión desde la perspectiva generalista dentro de la clínica de la medicina. Divide su exposición en tres partes: primeramente, qué es la medicina; cuáles son los paradigmas sobre los que hemos estado basando estas decisiones clínicas y cómo va a influir en ellos la genómica; para terminar con el papel de las sociedades científicas en todo ello.

Comenzando, pues, con la **definición de la medicina**, según la Real Academia de la Lengua es el «Conjunto de conocimientos y técnicas aplicados a la predicción, prevención, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades humanas y, en su caso, a la rehabilitación de las secuelas que puedan producir»; dicho de otro modo, es aquella disciplina que intenta responder a los problemas de la salud: qué me pasa, por qué y cómo solucionarlo (las cuatro preguntas básicas de la clínica).

Los objetivos de la clínica van hoy más allá de la simple curación de enfermedades; se pueden resumir en ocho: promoción de la salud y prevención de la enfermedad; alivio de los síntomas, el dolor y el sufrimiento; prevención de la muerte precoz; educación y consejo a los pacientes respecto de su situación y pronóstico; mejora de la situación funcional o, al menos, mantenimiento de las funciones previamente comprometidas; y evitar daños a los pacientes durante la asistencia.

Los clínicos toman sus decisiones en un ambiente de incertidumbre (porque la clínica es un arte y no una ciencia). El paciente se sitúa en el centro del sistema y no se puede adoptar una decisión clínica sin una deliberación (aquí entra en juego el consentimiento informado).

La clínica, por tanto, es, para el compareciente, «el arte deliberativo y prudencial cuyo objetivo es la toma de decisiones en estricto interés del paciente».

La asistencia sanitaria debe dirigirse, en todo caso, a la solución de problemas de salud (a través del diagnóstico y tratamiento, la evitación del daño y la prevención). Los valores, además de los hechos y de los recursos, son absolutamente claros en la asistencia sanitaria, que se ha de basar en el conocimiento, ha de ser capaz de enfrentar adecuadamente hechos y valores y debe ser gestionada de forma eficiente y correcta —en camino a la excelencia—.

Sir Muir Gray habla de tres revoluciones sanitarias: la primera, la salud pública; la segunda, la implantación de la tecnología sanitaria; la tercera, basada en el conocimiento, las redes sociales e Internet y teniendo como centro a los ciudadanos, se dirige a poner en valor la salud. Aquí se incardina el tema objeto de la Ponencia.

El médico ha convivido, a lo largo del tiempo, con varios modelos de conocimiento, con varios paradigmas: el anatómico-patológico, el fisiológico, el del diagnóstico por imagen, el inmunológico y el molecular.

El antiguo enfoque reduccionista de la medicina se ha visto forzado a cambiar hoy por otro más holístico, basado en las interacciones. Es el nuevo paradigma de la medicina. Se trata de conocer la realidad y, a partir de ese conocimiento, tomar decisiones en función también de las herramientas de las que se dispone.

¿Cuáles son los grandes retos para la implementación de una Estrategia Estatal de la Medicina Personalizada de Precisión?

De acuerdo con las conclusiones del estudio de los laboratorios Roche, es fundamental la adaptación del tratamiento médico a las características individuales de cada paciente. El anterior informe analiza las coincidencias de todos los abordajes internacionales sobre el tema: integración del Sistema Nacional de Salud, en la práctica clínica, formación de los profesionales, empoderamiento de la sociedad civil, apoyo gubernamental, financiación específica y marco normativo. También es imprescindible la creación de grandes cohortes y generar proyectos piloto en áreas terapéuticas de gran impacto dentro de la Estrategia.

El estudio habla de seis áreas de actuación, en tres de las cuales (1. Regulación, seguridad y gobernanza; 2. Formación y comunicación; 3. Cohesión y cooperación), se menciona expresamente a las sociedades científicas.

¿Cuál es, por tanto, el papel de las sociedades científicas?

Desde la perspectiva del personal sanitario, al margen de la defensa de su colectivo y de la profesión, corresponde también a las sociedades científicas una misión científico-técnica: la gestión del conocimiento necesario para la mejor toma de decisiones posible, tanto en el paciente individual como en la atención sanitaria a grupos de pacientes.

La última parte de su comparecencia la dedica el compareciente a detallar los retos en Medicina Personalizada de Precisión: éticos, legales y regulatorios, organizacionales y basados en la gestión del conocimiento; y señala, como conclusión de lo expuesto, en relación con la Medicina Personalizada de Precisión, que:

- Se trata de una herramienta; de un medio, no de un fin.
- No sustituye; apoya la toma de decisiones.
- Es una oportunidad extraordinaria si todos entendemos el todo común y la parte del otro.
- Exige calibrar los intereses en juego.
- Para su implantación resulta imprescindible que exista acción institucional.
- Es un modelo centrado en las necesidades y valor en salud.

Tanto las sociedades científicas como los profesionales trabajan en esta línea.

1.4. D. CARLOS LÓPEZ OTÍN, CATEDRÁTICO DE BIOQUÍMICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR DE LA UNIVERSIDAD DE OVIEDO.

Titula el compareciente su exposición «Reflexiones en torno a la Medicina Genómica» y le da inicio con una afirmación rotunda que se permite hacer tras más de cuarenta años dedicado a estudios sobre

conocimiento de la vida y enfermedades: Hoy estamos en un momento especial en cuanto a nuestra capacidad de entender la vida y las enfermedades bajo una nueva perspectiva. Esta perspectiva deriva del extraordinario progreso tecnológico alcanzado en apenas 10 años.

A continuación, el compareciente pasa, apoyado por unas diapositivas, a hacer varias reflexiones sobre la Medicina Personalizada de Precisión (término inclusivo por el que manifiesta su preferencia, de entre los varios que se utilizan para denominar a la Medicina Genómica).

La primera reflexión a que se refiere el compareciente es la **tecnología**. Venimos de un cambio tecnológico importante. Entonces, ¿hacia dónde se encamina la medicina en este contexto? ¿Por qué necesitamos una Estrategia española de Medicina Personalizada de Precisión o una Medicina Genómica?

La vida no es otra cosa que el resultado de un exquisito conjunto de millones de reacciones bioquímicas que, cada segundo, hacen posible cada instante de vida en cada organismo. Si la vida no es otra cosa que el resultado de la armonía molecular, y la enfermedad no es otra cosa que la pérdida de esa armonía, deberíamos entender cuál es la lógica molecular que subyace a todas y cada una de las enfermedades humanas. Y la clave para el conocimiento de la vida y la explicación de las reacciones que tiene lugar en las moléculas es el genoma. Pero, se pregunta el compareciente, ¿tenemos la tecnología para entender cómo es un genoma?

Los **números de la vida** son apabullantes: cada persona tiene 100.000 millones de neuronas, 50 billones de células, 3.000 millones de nucleótidos.

Y también, junto a éstos, los de la enfermedad: en el año 2020 habrá en el mundo 10 millones de personas víctimas del cáncer, una muerte por minuto en malaria...

¿Por qué aparece junto a la vida la enfermedad? Porque es imposible mantener la estabilidad de la molécula constituida por 3.000 millones de células que es el genoma.

Junto a las cifras de la vida, habla el compareciente de los **lenguajes de la vida**, para referirse al varioma, epigenoma, metagenoma.

- Varioma: son las variaciones en el genoma. Nos permiten distinguir a los individuos entre sí, sus aptitudes y sus susceptibilidades. La variación entre el genoma de una y otra persona, 5000 millones de cambios.
- Epigenoma: es la manera en que se modifica el genoma en la interacción con factores con los que interacciona (influencias externas).
- Metagenoma: es el conjunto de todos los genomas que nos habitan.

De todo el material genético que contiene el ser humano, tan solo el 10 % es genoma propio. Más del 90 % del material genético que contiene es de otros seres (flora bacteriana, virus,...), que nos colonizan. Pues bien, las enfermedades, en explicación del compareciente, surgen por diálogo inadecuado entre nuestro genoma y el de otros organismos. Esta pérdida del equilibrio se llama disbiosis, concepto que será clave en la medicina del futuro.

Pero además del conocimiento del genoma (incluyendo epigenoma y metagenoma), para hacer Medicina Genómica hay que pensar también en parámetros metabólicos. Hay que tener en cuenta los datos que nos proporciona la observación clínica. Y el medio ambiente, crítico para la salud pública del futuro. Todos estos parámetros deben ser integrados para hacer Medicina Genómica.

¿Cómo llegar a esto? A través del impulso científico, que antes derivaba de una ciencia dirigida por hipótesis y hoy deriva del conocimiento agnóstico, a través de datos que se reciben e interpretan (dataísmo).

El lenguaje del genoma, el lenguaje de la vida —explica el compareciente— tiene sólo 4 letras, y con un buen sistema informático, se puede leer. Existe ya —desde 2008— esa técnica que permite descifrar genomas completos del ser humano en tiempo razonable y a un precio asumible. Entonces, ¿por qué no empezar a estudiar masivamente, en lugar de genes, genomas y sus mutaciones?

Con este fin se creó en 2009 un consorcio internacional para descifrar genomas del cáncer —que es una enfermedad ideal para la investigación genómica porque, aunque no todos los tipos de cáncer son hereditarios, sí son todos genéticos, en la medida en que surgen de mutaciones en el genoma—. España participó en dicho proyecto secuenciando, de entre los diez tumores más frecuentes que se seleccionaron para su lectura, el genoma de la leucemia linfática crónica.

La empresa fue un éxito puesto que en tan solo dos años se descifraron los cuatro primeros genomas; en 2015, España, antes que ningún otro país, había completado los 5000 genomas de este tipo de tumor.

A partir de las investigaciones del cáncer, la genómica se ha extendido a otras enfermedades, hereditarias (que pueden ser causadas por la mutación en un único gen) o de otro tipo.

BOLETÍN OFICIAL DE LAS CORTES GENERALES

SENADO

Núm. 341

13 de febrero de 2019

Pág. 21

Aquí entra el concepto de Medicina Predictiva de Precisión (que no significa —aclara— individualizar, sino adaptar lo que existe para cada paciente), que debe permitir, además de diagnosticar mutaciones genéticas que causan enfermedades, nuevos tratamientos (reprogramar células, cirugía genómica).

La Medicina Personalizada de Precisión tiene que implementarse y desarrollarse en esa línea:

- Definiendo mecanismos moleculares (clínicas terapéuticas).
- Identificando marcadores en los lenguajes ómicos.
- Desarrollando nuevas aproximaciones terapéuticas.

Desgraciadamente, en la implementación de todo ello, España no está en la vanguardia. Estados Unidos y Canadá, en cambio, son punteras; en Europa, nos aventajan Inglaterra, Francia, Alemania e incluso países pequeños como Estonia o Bélgica).

A continuación, en relación con esta cuestión de la implementación, el compareciente hace referencia a las seis áreas de actuación para una Estrategia en Medicina Personalizada de Precisión, definidas por un grupo de expertos con la ayuda de la Fundación Instituto Roche:

1. Regulación, seguridad y gobernanza.
2. Formación y comunicación.
3. Traslación al modelo asistencial.
4. Cohesión y cooperación.
5. TIC's (almacenamiento, análisis y acceso a la información).
6. Investigación e innovación (I+i).

Termina el ponente su intervención mencionando las luces y sombras de la Medicina Personalizada de Precisión: hay margen para interpretar la medicina predictiva, pero no hay que olvidar que la enfermedad deriva del mal diálogo con el ambiente; es importante el diagnóstico molecular, pero no debe generar intervenciones preterapéuticas; en fin, la implantación de la Medicina Personalizada de Precisión debe ser sostenible, sabiendo, además, que el precio de la no implementación es elevado; pero existe el riesgo real de discriminación social.

La conclusión para el compareciente es muy clara: conocer para curar; tan importante como el desciframiento del genoma humano es la educación para la salud; siempre existirá un espacio de incertidumbre que ni la Medicina Genómica podrá salvar.

2. SESIÓN DEL 16 DE ENERO DE 2018.

2.1. COMPARECENCIA DE D. CÉSAR NOMBELA CANO. CATEDRÁTICO DE MICROBIOLOGÍA DE LA FACULTAD DE FARMACIA DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID (UCM). ACADÉMICO DE NÚMERO DE LA REAL ACADEMIA NACIONAL DE FARMACIA.

El compareciente inicia su intervención recordando que la palabra genómica lleva en uso más de 20 años, desde que se comenzó a clonar a genes en los años 70. La palabra gen se encuentra ya en la sociedad, pero al compareciente le impacta que desde 1911 se mapeaban genes asociados al cromosoma X, sin saberse cuál era la naturaleza física del gen y que el material hereditario era el DNA. Sin embargo, se sabía en la medicina de entonces que el determinante genético estaba en el cromosoma X.

A partir de ahí, la ciencia ha tenido que hacer un largo recorrido para saber lo que son los genes físicamente. Los cinco últimos años del siglo pasado (1995-2000) son los años del mayor lanzamiento de la genómica.

Se empezó a conocer el genoma de organismos sencillos (bacterias, microorganismos, levadura), el de otros organismos (rapitis) y en el año 2000 se anuncia ya el primer borrador del genoma humano; el resultado del esfuerzo de dos consorcios mundiales, uno público y otro privado, permitió, en fin, la secuenciación completa del genoma humano.

Hoy se manejan ya un montón de datos (Big Data), pero, al margen de esta complejidad, desde el comienzo se comprendió que los genomas eran específicos de cada especie y, con ese conocimiento, se ha dado un gran salto en biología: se conoce la variación en la especie, los fundamentos de la individualidad genética; conocimiento que deviene en intervención (modificación genética dirigida) y reprogramación. Surgen términos como Medicina de Precisión o Medicina Personalizada (individualizada diríamos más

correctamente en español), que pretende dar una atención adaptada a cada paciente. Y se piensa ya, a partir del genoma, en el proteoma, el metaboloma, transcriptoma, metagenoma, microbioma, e incluso ambioma.

Todo esto, por supuesto, ha venido acompañado de bioética: ¿somos nuestros genes? ¿Podemos tener intimidad genética?

Yendo ya a cuestiones concretas:

El genoma humano (conjunto de nuestros cromosomas) está formado por más de 3.000 millones de pares de bases. Se han leído todas gracias a la tecnología. De estos, unos 19.000 son genes humanos. No tan importante es la cantidad de genes como la calidad de los mismos, que es lo que define la especie. Y entre las razas, ¿hay variación? ¿Y entre los genomas de unas y otras personas? Todo dentro de los patrones de la especie humana.

Las diferencias individuales son de órdenes de magnitud superiores, por ejemplo, a las diferencias étnicas, lo que nos lleva a la conclusión de que hay una especie única, la especie humana, con variaciones genéticas entre sus distintos individuos. A esta variación se llama polimorfismo.

Todo esto se ha determinado poco a poco. Se han dado muchos pasos:

- La variación genética, ya referida.
- La determinación funcional. Aquí queda mucho por andar. Hay proyectos (ENCODE, GTEx) que revelan diferencias en células y tejidos en algunos aspectos de la cara a la funcionalidad, aunque el genoma es el mismo, el genoma humano.

La perspectiva, si se relacionan los genes y la enfermedad: es conocer la diversidad, susceptibilidad, predisposición a contraer enfermedades, la susceptibilidad para ser afectado por agentes infecciosos externos, y entender las enfermedades monogénicas y genéticamente complejas.

Además, hay otros aspectos del genoma humano que merecen ser considerados: el mitocondrial y el microbioma. Dicho de otro modo, el genoma en su conjunto puede ser analizado desde el punto de vista de evidencias genéticas, de evidencias bioquímicas, e incluso desde el punto de vista de las evidencias moleculares.

El **genoma mitocondrial**, heredado de nuestras madres, tiene solo genoma circular, integrado por 16.600 pares de bases, integrados en un único cromosoma circular, 13 de proteínas, 2 genes de RNA ribosómico y 22 genes de t-RNAs. Es importante para nuestra biología y está en la base de muchas enfermedades.

Una de las principales fuentes de la variabilidad genética se basa en los cambios en puntos concretos del genoma, de los que se han identificado cientos de miles (de ahí la importancia de los polimorfismos de una sola base).

Cuando se analiza la variación genética en África, por ejemplo, es menor porque allí está el origen de la especie humana. Se van multiplicando las variaciones genéticas cuando se analizan en distintos lugares, porque las variaciones genéticas son muchas, causadas por pérdida o inserción de un genoma, por inversión, replicación, segmentación, etc.

A partir de esa variabilidad genética, se investiga desde hace años, se estudia si las patologías dependen de uno o más genes. El primer macroproyecto de este tipo se inició en Islandia (población reducida, con pocos fundadores y abordable por ello); pero la conclusión de todos estos estudios es que lo importante no es sólo la variación en un gen, sino la asociación de varios vinculados a una enfermedad. Además de que en esa variación influyen también el ambiente y el fondo genético.

Según la variación se produzca —al margen de la influencia ambiente y el fondo genético— en un único gen o en varios, se producirán enfermedades monogénicas o complejas.

Hay 7.000 enfermedades monogénicas conocidas (también llamadas raras), con una gran demanda por parte los afectados porque no hay desarrollo de fármacos de modo convencional dado el escaso número de destinatarios de esos fármacos.

Las enfermedades genéticamente complejas son las asociadas a polimorfismos varios; se trata de enfermedades tales como la diabetes, las cardiopatías o los trastornos neuropsiquiátricos, por ejemplo.

Ejemplifica el compareciente con la diabetes y los tumores cómo con una determinada predisposición, los factores ambientales (por ejemplo, la nutrición, la forma de vida), determinan el desarrollo de la enfermedad.

En la segunda parte de su exposición, se centra el compareciente específicamente en el **microbioma**, por su condición de microbiólogo.

El organismo humano acoge a multitud de genomas de otros organismos además del propio: genomas de microorganismos, de virus, de bacterias... cuyo estudio merece también atención al relacionar la enfermedad con la variabilidad genética. Es ésta una perspectiva integradora muy reciente.

Ocurre que los microbios de nuestro organismo —que los tenemos casi desde nuestro nacimiento en múltiples cavidades de nuestro cuerpo: la boca, el intestino, etc.— se asocian y consorcian y aportan capacidades nuevas: aportan vitaminas, generan energía, son fundamentales para la maduración inmunitaria...

La variedad genómica entonces es enorme. Piénsese que tenemos hasta 2 kilos de peso en microbios que integran la microbiota humana; es decir, tenemos más células microbianas que células propias. El genoma de estos microorganismos completa el genoma humano.

Y la conclusión lógica es que esta variedad de la microbiota también puede causar enfermedades. El problema es que todavía no se sabe cuál es la microbiota que podríamos considerar «normal», porque hay una alta variabilidad individual. Lo importante es que se caracteriza más por su funcionalidad que por la homogeneidad de su composición. Lo importante es saber que la microbiota completa el genoma humano: aporta vitaminas, genera energía, por ejemplo. Lo importante es el conjunto y la funcionalidad que tenga, así como las alteraciones que se puedan producir en ese conjunto y esa funcionalidad.

En relación con la microbiota, estamos en condiciones de avanzar:

- Integrando datos descriptivos del microbioma humano (sus individualizaciones y variabilidad, funcionalidad y alteraciones).
- Utilizando modelos experimentales (ratones) para trasladar los datos a la medicina humana.
- Derivando conocimiento para corregir alteraciones.

En definitiva, el ser humano es un superorganismo, integrado por 20.000 genes propios y un montón de células y la complejidad de su genoma se completa con la de su microbiota. Todo esto es susceptible de estudiar y explorar, en relación con enfermedades diversas: diabetes, obesidad, enfermedades inflamatorias, infecciones recurrentes, enfermedades metabólicas.

El coste de la determinación del genoma es bajo (se habla del «*thousand dollar genome*»), pero, en todo caso, es preciso calibrar el coste y las consecuencias de ese conocimiento.

Lo importante es avanzar en el traslado de ese conocimiento al diagnóstico y tratamiento de enfermedades y patologías. Cada vez más estaremos en una Medicina Personalizada de Precisión y el fármaco se utilizará no para toda la población sino que se aplicará sólo a los pacientes que puedan responder al mismo. Este es, para el compareciente, el camino a una Medicina más individualizada, Precisa, Personalizada. Es una práctica científica más adaptada al paciente y, por supuesto, sin olvidar la perspectiva ética.

A modo de **conclusión**, realiza el compareciente el siguiente resumen de su exposición:

- El progreso en el conocimiento extenso biomédico actual permite avanzar con precisión en el conocimiento de enfermedades, hasta los más recónditos detalles de las alteraciones orgánicas y sus consecuencias. Manejamos cada vez mejor la información del genoma humano, con los 19.000 genes que nos constituyen, su funcionamiento y sus respuestas ante el ambiente.
- Es posible determinar los detalles de la dotación genética de cada individuo, con lo que los proyectos genoma llevan a plantear una Medicina Personalizada, que con precisión pudiera establecer las bases de cada patología así como el mejor tratamiento individualizado. Se inician estudios de cohortes cada vez más grandes.
- La precisión puede llegar a materializar lo que de individual y específico hay en cada paciente, haciendo real de manera objetiva aquel dicho clásico de que «no hay enfermedades sino enfermos». Mientras tanto, el entendimiento biomédico resulta aplicable de inmediato para dos retos fundamentales. La práctica de hábitos de vida saludable, para prevenir o retardar enfermedades incurables como el Alzheimer y el propio envejecimiento como tal. O el combate de la desnutrición y otras carencias que afecta a tanta gente en el mundo, con consecuencias demostradas para su desarrollo físico y mental.
- El organismo humano alberga una compleja población de microorganismos (microbiota); de hecho nuestro cuerpo es portador de un número de células microbianas igual o superior al de células propias. Son miles de especies de microbios las que se integran de hecho en la propia fisiología humana, con unas doscientas como predominantes. Orgánicamente, somos también los microbios que viven en nuestro organismo. Pero lo importante no son las especies a las que pertenecen sino las funciones que desempeñan

en su conjunto, algo que vamos conociendo gracias a la llamada tecnología metagenómica, que establece cómo es la microbiota analizando sus genes (microbioma).

- Muchos de los compuestos que ingerimos en la alimentación, de los medicamentos que se nos administran, incluso de los productos tóxicos que nos llegan son transformados gracias a esta red microbiana, que acaba desempeñando las funciones de un auténtico órgano. Cabe hablar de una red porque la acción transformadora y metabólica no suele depender de una especie concreta sino de varias en cooperación. La transformación química de tan gran variedad de posibles sustancias extrañas (geobióticos) implica a veces su metabolismo y su eliminación. Pero también pueden ser transformadas en otros productos que se distribuyen por todo el organismo a través de la circulación de la sangre. De ahí que con frecuencia creciente se asocian determinadas patologías a algunas características y composición de la microbiota. Entre ellas no solamente enfermedades metabólicas sino cardiovasculares y otras como las neuropsiquiátricas.

- Resulta notorio el caso de las llamadas «terapias avanzadas» entre las que están, no de forma exclusiva pero sí muy destacada, los potenciales tratamientos con células madre. Parecería que en muchos casos el tratamiento, o al menos el alivio de algunas patologías, sólo será posible con células madre, capaces de regenerar órganos o tejidos dañados por la degeneración patológica. Entre ellas estarían trastornos del sistema nervioso (ELA, Parkinson, lesión medular, etc.) del metabolismo (diabetes) del sistema cardiovascular y otros. Sin embargo, la organización de nuestro sistema sanitario en los países desarrollados exige que cualquier terapia que se administra a un enfermo haya sido previamente ensayada para demostrar su eficacia y seguridad. Algo que ha de ser verificado por agencias públicas de medicamentos como requisito para que las autoridades sanitarias regulen su empleo.

2.2. COMPARECENCIA DE D. ÁNGEL MIGUEL ALONSO SÁNCHEZ. MÉDICO ESPECIALISTA EN GENÉTICA CLÍNICA E INVESTIGADOR EN LA UNIDAD DE MEDICINA GENÓMICA DE NAVARRABIOMED.

Para empezar su exposición, el compareciente explica dos casos de dos pacientes con patologías de nacimiento, a los que, tras una secuenciación completa de su genoma, se les diagnostica y se les pone un tratamiento adecuado a su patología que mejora notablemente sus capacidades. Son dos ejemplos de para qué vale el genoma humano completo y por qué resulta insuficiente lo que se tenía hasta ahora.

A partir de aquí, divide el compareciente su exposición en cuatro partes: qué es y en qué contexto surge la Medicina Genómica o la Medicina Personalizada —términos que se usan en distintos foros—; qué proyectos existen; cuáles son los retos que nos plantea; y, finalmente, cuál su proyección a futuro.

Comenzando por el primero de los puntos mencionados, el compareciente define la **Medicina Genómica** como el «uso de la información del genoma para la mejora de la atención sanitaria», y la **Medicina Personalizada** como el «uso del genotipo y fenotipo individual para proporcionar el manejo terapéutico y preventivo adecuado, a la persona adecuada, en el momento adecuado».

Dos hechos fundamentales determinan el **contexto** en que aparece este nuevo tipo de Medicina:

- Por un lado, el desciframiento del genoma humano completo, tras quince años de investigación (Proyecto Genoma Humano).
- Por otro, el abaratamiento de la secuenciación del genoma humano. En 2007, hacer el genoma de una persona eran millones de dólares. En el momento actual, el desciframiento del genoma de una persona cuesta 1.000 dólares (o 1.000 euros) y se puede realizar en un día; lo que hace que sea ya una técnica que se puede utilizar.

¿En qué? ¿Cómo ayuda el genoma? La nueva Medicina Genómica ayuda:

- Al diagnóstico de las enfermedades genéticas;
- A hacer medicina predictiva, en cuanto que permite la caracterización de alteraciones genéticas relacionadas con riesgo personal;
- A la identificación de portadores de enfermedades genéticas graves;
- A estratificar pacientes para tratamientos;
- A la identificación de variantes genéticas responsables de respuesta farmacológica. Esto último es importante porque los tratamientos farmacológicos han de estar adecuados a los pacientes.

Señala el compareciente que la investigación genómica es la primera capa de la Medicina Personalizada de Precisión. Si somos capaces de estratificar bien la Medicina Genómica, seremos capaces de estratificar bien la Medicina Personalizada; lo que anuncia en un futuro próximo un desarrollo enorme de la industria genómica, que se va a convertir —predice el compareciente— en el sector más potente de la industria bioeconómica en Europa.

¿Qué tenemos que utilizar para que la Medicina Genómica se desarrolle en España? ¿Cuáles son las herramientas de implementación? Teniendo en cuenta que son necesarios diecisiete años de promedio para convertir los resultados de la investigación en beneficio del paciente, la intervención en este sentido tiene que ser rápida, y orientarse a la superación de las **barreras** para la implementación que en estos momentos existen:

- Evidencia insuficiente o no legítima.
- Financiación desalineada o insuficiente.
- Inaceptable para médicos y/o pacientes.
- Coste efectivo, sostenible, equitativo.
- Recursos disponibles.

Para ello, es preciso utilizar las **tres herramientas** básicas: proyectos piloto, programas y estrategias. En el año 2015, un estudio de «PerMed» resumía en **cinco puntos** los **retos** de la Medicina Genómica:

- Empoderación del paciente.
- Dar solución al reto de los datos (bases de datos).
- Continuar investigando y trasladar lo que se investigue a los pacientes.
- Innovación del mercado (entendido como pacientes).
- Ajustar los sistemas sanitarios para que la implementación sea sostenible.

En el estudio realizado en 2016, se señalan **cinco focos de atención**:

1. Ciencia de datos (suficientes, transmisibles, interpretables, seguros).
2. Preparar la tecnología para métodos y procesos.
3. Difusión a los ciudadanos. También hay que tener formación por parte de los profesionales y guías de buenas prácticas clínicas.
4. Transversalidad a todas las especialidades médicas porque la Medicina Genómica es interdisciplinar.
5. Necesidad de importantes medios tecnológicos (repositorios, bases de datos...).

En este contexto, **¿qué hacer? ¿Qué Proyectos existen?**

Se refiere el compareciente al proyecto que se está desarrollando, en el contexto local, en Navarra, desde 2016: el **Proyecto «NAGEN 1000»**, cuyo objetivo es implementar la secuenciación del genoma humano completo, como herramienta clínica para el desarrollo de la Medicina de Precisión en la red sanitaria pública de Navarra.

Para ello, se acomete el estudio de 1.000 genomas completos de pacientes y sus familiares con enfermedades raras y algunos tipos de cáncer.

¿Por qué pacientes con enfermedades raras? Se utilizan como un método por la versatilidad que dan, porque el 85 % de las enfermedades raras son causadas por un defecto genético (monogénico), porque las enfermedades raras son interdisciplinarias (implican a dieciocho especialidades distintas en el Proyecto), y por los padecimientos de quienes las sufren, dado que son invalidantes, acortan la duración y calidad de vida, y tienen un alto coste y un amplio impacto social.

En este proyecto ha entrado un consorcio internacional y no se han utilizado plataformas propias, sino que se han utilizado plataformas estatales de genómica excelentes (CNAG de Barcelona y el Ciber de enfermedades raras).

El Proyecto se ha desarrollado en tres fases:

- Especialistas.
- Complejos hospitalarios terciarios.
- Hospitales secundarios e incluso primarios.

La Medicina Genómica parte del paciente y revierte al paciente. A través del especialista, por sospecha de enfermedad de origen genético, se le recluta para el proyecto y se le hace un estudio del genoma. Está funcionando en dieciocho especialidades distintas, y del catálogo de doscientas enfermedades raras, se han identificado cuarenta tipos ya, algunas más comunes que otras.

Los datos son apabullantes en número, por lo que es necesario un cribado para determinar qué variantes de genomas son «candidatos». Se hacen distintos análisis en paralelo, para ver las coincidencias. Se reciben resultados relevantes, que son diagnósticos. Se detectan los genes causantes de patologías conocidas y otros que no se conocían y pueden también asociarse a determinadas patologías.

Finalmente, se facilitan a los pacientes (si quieren) los datos genéticos pertinentes, que pueden ser causantes de enfermedades propias, de enfermedades transmisibles a hijos y de compatibilidad con la pareja.

La evaluación de los resultados preliminares del proyecto es de un 22 % de los pacientes con diagnóstico establecido, un 43 % con diagnóstico candidato y un 35 % sin diagnóstico.

Entre los hallazgos secundarios, también hay datos de riesgo productivo de predisposición personal, modificaciones farmacogenéticas.

Los resultados genéticos revierten a la historia clínica. Es un resultado clínico positivo. Pero es un análisis parcial, porque se realiza con el conocimiento que se tiene actualmente. En unos años se conocerán más genes, se harán más aportaciones y si se vuelve a analizar el genoma del mismo paciente, con más investigación y mayores medios, se obtendrá más información.

El incremento de la información va a requerir estructuras enormes. Hay que prever la necesidad de almacenamiento, infraestructuras computacionales y soluciones tecnológicas.

La información se guarda en el sistema sanitario, en la historia clínica del paciente. Pero, ¿se puede trabajar e investigar con ella?

La respuesta del compareciente es clara: Si no se ha previsto, no. Los datos del genoma de un paciente son privados en cuanto que asociados a su persona, pero públicos en cuanto deben poder utilizarse. Por eso, el banco de genomas asociados con la información clínica del paciente tiene que poder consultarse anónimamente.

Formula, en fin, el compareciente una serie de **conclusiones** extraídas de la experiencia NAGEN 1000, con relación al Modelo implementación Medicina Genómica en el Sistema Público de Salud, que son las siguientes:

- El modelo es aceptable para médicos y pacientes (participación multidisciplinar).
- Optimiza el uso de recursos y el desarrollo de otros nuevos.
- Aporta formación y especialización.
- Posibilita la aplicación de la Medicina Genómica.
- Produce hallazgos científicos que aumentan el conocimiento.
- Promueve soluciones TIC novedosas.
- Dinamiza la adecuación de principios ético legales a las nuevas tecnologías.
- Facilita cooperación entre sectores.
- Abre la integración y análisis de Big Data sanitarios.
- Prepara la base de la Medicina Personalizada.
- Evidencia la necesidad de estrategias nacionales e internacionales

Termina el compareciente sus explicaciones refiriéndose a la **proyección** de la Medicina Genómica, esto es, al mapa de dónde, cuándo y cómo debe desarrollarse la Medicina Personalizada, así como a los requisitos para la implementación de la Estrategia: estructurar la colaboración, la difusión del conocimiento y contar con un marco para la implementación.

2.3. COMPARECENCIA DE D. ADRIÁN LLERENA RUIZ. CATEDRÁTICO DE FARMACOLOGÍA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE EXTREMADURA Y DELEGADO (PGWP-EMA) «PHARMACOGENOMICS WORKING PARTHY EUROPEAN MEDICINES AGENCY», LONDRES.

Desde su amplia experiencia en el campo de la Farmacogenética y la Farmacogenómica y a partir del ejemplo de lo que ocurre en su Comunidad Autónoma, Extremadura, el compareciente dedica su intervención a explicar las diversas implicaciones de la Medicina Personalizada, comenzando por la ayuda que puede suponer para la **sostenibilidad de los sistemas de salud**.

La Comunidad Autónoma de Extremadura tiene aproximadamente 1.100.000 habitantes; en ella, casi la totalidad de la población se encuentra dentro del sistema público de salud, y la población es muy homogénea. Desde la perspectiva farmacológica y solo en costes directos, en 2015 se gastaron, según datos del Servicio Extremeño de Salud, más de 304 millones de euros para esa población de poco más de un millón de habitantes; el coste de hospitalización/visitas a urgencias, en esa misma Comunidad Autónoma, fue en torno a 4.000 euros por persona; y, del coste por visita de atención primaria, el 50 % lo es en medicamentos; todo ello en costes directos, al margen de los costes indirectos que se producen por la prescripción de medicamentos erróneos, que son ineficaces o que causan daño al paciente —incluso la muerte— porque le producen reacciones adversas.

Son costes muy elevados. ¿Se pueden rebajar? A ello puede ayudar la Farmacogenómica porque, si bien los medicamentos son herramientas potentes que causan beneficio, también causan daño en un número variable (alrededor de un 10-20 %) de pacientes. La variabilidad genética es una de las causas que hace que el medicamento sea en determinados pacientes ineficaz o provoque reacciones adversas.

El planteamiento correcto, pues, es no administrar medicamentos a quien se sabe que es genéticamente vulnerable a una reacción inesperada; en consecuencia, un análisis genético previo puede ser útil para incrementar de una manera general la relación coste/eficacia de los medicamentos, evitar reacciones adversas, y como consecuencia se disminuyen los costes del sistema de salud.

En definitiva, la **farmacogenética puede ayudar a que los sistemas públicos de salud sean más sostenibles**.

Pero es que, además, existen **implicaciones regulatorias**. Hace más de una década, la Agencia Europea de Medicamentos (*European Medicines Agency, EMA*) crea el «*Pharmacogenomics Working Parthy*», que analiza si debe recomendarse algún análisis farmacogenético en el proceso de aprobación centralizada de medicamentos. Como promedio, hasta la fecha, aproximadamente la tercera parte (34 %) de los medicamentos aprobados para la Unión Europea contienen un biomarcador genético en la ficha técnica (SmPC), por tanto podría optimizarse su uso con una recomendación genética.

Existe una voluntad, desde la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y desde la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), de que la información genética incluida en la regulación esté a disposición de todos los prescriptores de cada país. Para ello es preciso crear una base de datos, en realización por la AEMPS.

Sobre esta idea, el compareciente ha realizado en España un trabajo sobre el consumo de medicamentos en una muestra de un millón de habitantes (Extremadura) con el fin de determinar los más usados; para posteriormente analizar las fichas técnicas de estos medicamentos y analizar si contienen algún gen recomendado, cuyas conclusiones explica. En resumen prácticamente la tercera parte de las fichas técnicas de los medicamentos más utilizados en España, refieren algún biomarcador genético.

En tercer lugar, la Medicina Personalizada tiene **repercusiones, implicaciones importantes sobre la clínica**. En este punto, se detiene el compareciente en detallar los diversos estudios clínicos farmacogenéticos en los que ha participado sobre salud mental. Los pacientes de los servicios de salud mental necesitan medicación diaria, antidepresivos habitualmente, otros fármacos que crean dependencia, numerosas alteraciones y efectos adversos graves. Además, son enfermos polimedicados, con lo que su salud se encuentra gravemente comprometida. En algunas situaciones prevenir las reacciones adversas puede ser especialmente importante, por su gravedad (p. ej. cardiotoxicidad) o por la gravedad de la situación clínica (suicidio).

Gran parte de este panorama se causa porque no hay herramientas que permitan «personalizar» la prescripción farmacológica. La Medicina Personalizada se centra en administrar la medicación idónea a cada paciente. Aunque la variabilidad en la respuesta a los fármacos depende no solo de las características genéticas del individuo, sino también de otros factores como de las características ambientales, efectos placebo/nocebo, cumplimiento de la terapéutica, etc. Insiste el compareciente en que es difícil determinar la dosificación exacta de medicación, ya que la conocida es un promedio, que se establece en el proceso de autorización a partir de los correspondientes ensayos clínicos. Pero la dosis adecuada dependerá de factores individuales, entre ellos el metabolismo individual, dependiente a su vez de su condición genética individual, entre otros factores.

Se debería, al menos, establecer una estratificación de la población para adecuar la dosis de medicación, por ejemplo según el paciente de que se trate sea metabolizador rápido o lento. Es un deber casi ético ajustar a la variación genética la dosis de los fármacos (al menos en metabolizadores lentos) —dice el compareciente— quien pasa, a continuación, a ejemplificar sus afirmaciones con un **estudio sobre los casos de suicidio** (sexta causa de muerte, por delante de los accidentes de tráfico).

La edad de mayor incidencia de suicidios son los 20 años, según datos de la Organización Mundial de la Salud. En distintos estudios de investigación (algunos de ellos con la participación del Grupo de Investigación del compareciente en Extremadura) se ha comprobado que las personas de metabolismo ultrarrápido [CYP2D6, enzima que metaboliza antidepresivos] presentan mayor incidencia de factores relacionados con el suicidio (en Madrid, Cataluña y Francia). En consecuencia, la dosis de medicación que se les administra, podría ser insuficiente para ellos; por el contrario, esa misma dosis sería excesiva para un metabolizador lento, con los efectos dañinos que se producen en ambos casos. De ahí la importancia de analizar el genoma del enfermo; si no completo, al menos determinados genes.

Variabilidad interétnica. Otro estudio interesante es el que se realizó por el Consorcio Iberoamericano de Farmacogenética (CEIBA) de la Red Iberoamericana de Farmacogenética (RIBEF). Dicho estudio analizó si parte de los polimorfismos genéticos relacionados con la respuesta a fármacos son diferentes de la población latinoamericana comparado con la población caucásica y europea. La conclusión, tras los numerosos estudios clínicos realizados a 6.060 voluntarios, fue en términos generales, que existen diferencias poblacionales, por tanto, a las personas hay que tratarlas de acuerdo a su constitución genética en términos de la variabilidad interétnica, ya que cada población tiene, aparte de un *background* cultural, uno genético que hace que la respuesta sea distinta a los diferentes medicamentos en distintas poblaciones, específicamente los estudios se han centrado en la población autóctona americana.

Aunque —subraya el compareciente— no solo de la genética depende la respuesta de los individuos a los medicamentos; hay también otros factores que se deben tener en cuenta, como la alimentación, la politerapia, el estilo de vida, etc.

El **modelo de implementación clínica** hoy imperante en Medicina Personalizada de Precisión se centra en un fármaco y en los marcadores moleculares —hasta los últimos—, pero no sólo eso es lo determinante, porque la Medicina Personalizada de Precisión no es solo la aplicación de la biología molecular como herramienta de objetivación. Lo que ha de permitir la genómica es objetivar la observación empírica.

En este punto, se muestra crítico el compareciente con el uso exclusivo de la información genética, al afirmar que es más sencillo y más barato que analizar la totalidad de los marcadores tener en cuenta otros datos que influyen, como las condiciones reales de uso, la interacción con otros fármacos y los factores que constan en la historia clínica (antecedentes familiares y personales de respuestas anormales a medicamentos) que deben complementar el uso de la información farmacogenética. Y a partir de aquí prescribir. Esta es la utilidad real de la Medicina Personalizada de Precisión. Por otra parte sólo con analizar unos cuantos genes —no el genoma completo—, se podrían evitar muchos ingresos o muchas urgencias, se podrían evitar efectos adversos de los medicamentos con un coste bajo.

También, en fin, es importante en la implementación de la Medicina Personalizada empoderar la relación médico-paciente (para favorecer por ejemplo el cumplimiento, o el efecto placebo/nocebo), el prescriptor tiene que tener herramientas para la implementación de la Farmacogenética en la práctica clínica habitual. De ahí la necesidad de **implementación** de la Medicina Personalizada en los sistemas públicos de salud; lo que **en Extremadura va a comenzar a través del «Proyecto MEDEA»**, cuyas características resume el compareciente, para terminar su intervención:

- Centrada en el paciente (no en el fármaco o en la herramienta diagnóstica), considerando como variables no solo el genoma sino también otra información relevante para la variabilidad en la respuesta a fármacos.

- Eje: prescripción en Atención Primaria.
- Objetivos: estrategia de prevención de reacciones adversas y fracasos terapéuticos con medicamentos.
- Evaluación: resultados en salud para el paciente y de uso del sistema de salud.
- Beneficios: Paciente, su entorno afectivo y social (sostenibilidad del sistema sanitario público).

3. SESIÓN DEL 23 DE ENERO DE 2018.

3.1. COMPARECENCIA DE D. JESÚS FERNÁNDEZ CRESPO. DIRECTOR GENERAL DEL INSTITUTO DE SALUD CARLOS III.

El compareciente da inicio a su intervención afirmando que los descubrimientos de los últimos 20 años, desde que se inició en Estados Unidos el «Proyecto genoma humano» (1990-2003), han hecho que hoy más

que nunca vuelva a tener vigencia el viejo aforismo de que «no hay enfermedades sino enfermos», porque hoy sabemos que los enfermos con iguales síntomas y mismo tratamiento presentan distintas respuestas biológicas a nivel individual. Esto es a causa de su carga genética y del impacto de los diferentes factores ambientales.

La secuenciación del genoma humano ha permitido conocer los fundamentos genéticos y moleculares de las enfermedades y desarrollar las tecnologías «ómicas» (genómica, glicómica, lipidómica, farmacogenómica, etc.), que permiten desarrollar diagnósticos y estrategias terapéuticas más precisas y abordar estrategias preventivas mejores.

Nos encontramos ante un nuevo paradigma en medicina: la Medicina Genómica, —también llamada Medicina Personalizada, Medicina Estratificada, Medicina Individualizada y Medicina de Precisión—. El uso terminológico más adecuado, para el compareciente, es el de Medicina Personalizada, recomendado, tras cinco años de debate en el ámbito europeo, por la Comisión Europea en 2015, para hacer referencia al modelo médico que utiliza la caracterización de genotipos y fenotipos.

A continuación, el compareciente expone distintos datos referentes a cuestiones relativas a la evolución de la genómica: farmacológicas (medicamentos personalizados, con biomarcadores), pruebas genéticas disponibles, terapias génicas, etc.

El «Proyecto genoma humano» —concluye el compareciente— marcó un antes y un después en la Medicina Genómica.

La secuenciación del genoma humano costó por primera vez más de 500 millones de dólares. En el año 2001, se podía secuenciar el genoma por 100 millones de dólares. Los costes han ido disminuyendo paulatinamente, especialmente desde el año 2007, y hoy ya cuesta sólo 1.000 euros leer el genoma de una persona; y se estima que en unos diez años el coste llegará a ser de 100 euros, con lo que se tratará de una prueba asequible.

También se ha progresado mucho —gracias a los avances tecnológicos— en cuanto al tiempo invertido en descifrar el genoma humano, que de varios meses ha pasado a ser de uno o dos días.

Desde la emblemática iniciativa americana del Presidente Obama en Estados Unidos, anunciando su intención de desarrollar la Medicina de Precisión, se han puesto en marcha distintos proyectos o programas, en el ámbito internacional, en línea con el desarrollo de la Medicina Personalizada, para intentar integrar la Medicina Genómica en el ámbito clínico. El compareciente detalla los de algunos países:

— En Alemania, el plan «*The Medicine Personalized: a new way in Research and Health Care*» (2010), era básicamente un documento de análisis y de iniciativas en el ámbito de la investigación de la genómica.

— El proyecto estrella de Reino Unido —con el precedente de la iniciativa de la «Medicina estratificada», dirigida al análisis fenotípico y genotípico de grupos de pacientes— ha sido el proyecto «*Genomic England 100.000 Genomes*» (2012), que pretendía, antes de 2017, secuenciar el genoma de 50.000 personas con enfermedades raras y otros tantos de pacientes o familiares con cáncer (Plan Medicina Genómica 2029). Para ello, se crearon 13 centros de referencia entre los hospitales de excelencia con tradición genómica dentro del *National Health Service*.

— El plan «*France Medicine Génomique 2025*» (2016), de Francia, tenía tres objetivos: posicionar a Francia como país líder en Medicina Personalizada, integrar la secuenciación genómica en la práctica clínica (secuenciar 235.000 genomas al año en Francia para el año 2020) y convertir a la Medicina Personalizada en un vector de desarrollo científico, tecnológico y económico. Este plan pivota sobre tres medidas estratégicas iniciales: la creación de doce grandes plataformas de secuenciación genómica de alta capacidad, un gran centro de gestión de análisis y almacenamiento de datos que dé servicio a los profesionales sanitarios, y, por último, disponer de una historia clínica estandarizada e interoperable en todo el territorio francés.

— En Suiza, la «*Swiss Personalized Health Network Initiative*» (2017) crea una Red de Medicina Personalizada que pretende integrar y coordinar distintos centros y organismos de ámbito científico, de investigación y académico en un abordaje inclusivo.

Existen, pues, en nuestro entorno dos modelos opuestos, el inglés —basado en centros asistenciales del sistema de salud— y el francés —a través de doce grandes plataformas no asistenciales y un gran centro de secuenciación de datos, fuera del sistema sanitario, pero al que prestan servicio—; y un tercer modelo intermedio, el suizo —de tipo colaborativo, que integra distintos centros con actividad genómica, con un gran centro de coordinación y análisis nacional—.

En cualquier caso, la *ratio* de grandes plataformas de secuenciación genómica es de 1 por cada 50.000 habitantes, tanto en Francia como en Inglaterra.

También ha habido un enorme desarrollo de la genómica en el ámbito de la Unión Europea. La Medicina Personalizada empieza a formar parte de la agenda europea en el año 2008 y, además de otras iniciativas previas (Conferencia del año 2011, documento de la Comisión en el 2013 sobre utilización de tecnologías ómicas, las conclusiones del Consejo sobre la Medicina Personalizada para pacientes, en 2015) hoy el punto de referencia es el programa marco «PerMed» (Medicina Personalizada para el 2010 y más allá), en el que participan veintidós países Estados miembros, Israel y Canadá; y, por parte de España, el Instituto de Salud Carlos III y la Fundación Vasca para la Investigación.

En la agenda estratégica que pretende ser el programa «PerMed» se definen cinco retos, relacionados con los pacientes y los ciudadanos, con los datos, la formación, la investigación, el mercado y los servicios sanitarios; a saber:

- Reto 1: desarrollar conciencia y empoderamiento.
- Reto 2: integrar soluciones de Big Data y TIC's.
- Reto 3: traducción básica a la investigación clínica y más allá de ella.
- Reto 4: llevar la innovación al mercado.
- Reto 5: dar forma a una asistencia sanitaria sostenible.

Estos cinco retos fueron la base para la Conferencia europea de 2016, auspiciada por la Comisión, en la que se persigue como objetivo alinear y fomentar la cooperación entre los distintos países en las políticas relacionadas con la Medicina Personalizada.

Se crea, además, un Consorcio internacional (IC «PerMed») —desde noviembre de 2016 hasta finales de 2019—, que se articula en torno a un Secretariado —donde participa, por parte española, el Instituto de Salud Carlos III— que pretende definir acciones operativas en el ámbito de la investigación e innovación en genómica en el campo de la Medicina Personalizada.

Una de las derivadas de este consorcio es el lanzamiento, a lo largo de 2018, de una convocatoria conjunta y transnacional de investigación en genómica sobre dos ejes: la investigación preclínica y clínica y las soluciones para integrar los Big Data en los sistemas tecnológicos sanitarios.

Se refiere, a continuación, el compareciente a lo que se hace en España en relación con la Medicina Personalizada, y detalla las actuaciones que se vehiculizan a través del Instituto de Salud Carlos III. Aparte de que, en relación con el ámbito internacional, forma parte de distintas iniciativas europeas, en el nacional, el Instituto de Salud Carlos III realiza actuaciones de diverso tipo:

- Participa en la creación y desarrollo del Centro Nacional de Análisis Genómico, integrado en el Centro de Regulación Genómica de Barcelona.
- Financia la plataforma nacional de bioinformática, configurada actualmente como Instituto Nacional de Bioinformática.
- Financia la Red Nacional de Biobancos («Biomed»).
- Financia distintos proyectos de investigación: hay casi 3.400 proyectos con una financiación de 349 millones de euros. De estos proyectos, un 7 % son de Medicina Personalizada (242 proyectos), con una financiación de 50,4 millones de euros: Oncología 110 (20,6 millones de euros), Reumatología 17 (6,1 millones de euros), Cardiología 22 (5,3 millones de euros), Neurología 23 (4,5 millones de euros), Infecciosas 11 (3,5 millones de euros), Endocrinología 7 (3,5 millones de euros), Pediatría 9 (1,8 millones de euros).
- Mención especial requiere la participación en el proyecto que condujo a la secuenciación del primer genoma en España, en el año 2011, dentro del Consorcio internacional para secuenciar el genoma del cáncer; España se encargó de la secuenciación del genoma de la leucemia linfocítica crónica, por un equipo liderado por el Dr. Elías Campo, desde el hospital Clinic de Barcelona y con la participación del equipo del Dr. López Otín desde la Universidad de Oviedo.

El proyecto —que se realizó con fondos estatales a través del Carlos III y al que se incorporaron al mismo distintos institutos y organismos españoles: IDI BAPS, ICO (*Institut Català d'Oncologia*), CRG (*Centre for Genomic Regulation*), CNAG (Centro Nacional de Análisis Genómico), CLL *Genome Project, Barcelona Supercomputing Center* (Centro Nacional de Supercomputación), Universidad de Oviedo, Universitat de Barcelona, Universidad de Santiago de Compostela, Universidad DEUSTO, CIC (Centro de Investigación del Cáncer) y CNIO (Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas)— fue un éxito español, basado en

la cooperación y la interacción, que ha contribuido al proyecto internacional de secuenciación del genoma en el cáncer.

Existen, en fin, distintas actuaciones en relación con la difusión y la formación genómica; la última tuvo lugar este verano pasado, en el marco de la Universidad Internacional Menéndez Pelayo, abordándose el tema de la genómica desde una triple perspectiva: las oportunidades y posibilidades del nuevo modelo de Medicina Personalizada; las barreras para su incorporación al sistema sanitario; y el futuro de la genómica.

Termina el compareciente su intervención con unas pinceladas personales:

El modelo de la Medicina Personalizada en España debería alinearse con la Unión Europea, aprovechar las experiencias de nuestro entorno y centrarse en tres ejes:

- Ser un modelo de práctica clínica orientado a las personas, que tiene que ver con un concepto más amplio de atención sanitaria centrada en el paciente.
- Hacer un abordaje integrador (Sistema Nacional de Salud y grandes centros de I+D+i) y sostenible de las tecnologías «ómicas» y su inclusión apropiada en el sistema sanitario.
- Aprovechar los recursos y capacidades existentes: infraestructuras de secuenciación masiva, análisis de grandes volúmenes de datos, estandarización e interoperabilidad, marco ético, social y regulatorio.

3.2. COMPARECENCIA DE DÑA. PILAR NICOLÁS JIMÉNEZ. INVESTIGADORA DOCTORA PERMANENTE Y MIEMBRO DEL GRUPO DE INVESTIGACIÓN DE LA CÁTEDRA DE DERECHO Y GENOMA HUMANO DE LA UNIVERSIDAD DEL PAÍS VASCO (UPV/EHU).

Inicia su intervención la compareciente exponiendo su visión sobre el tratamiento de los datos genéticos con fines de investigación biomédica, desde el punto de vista jurídico.

Estructura su exposición en cuatro partes:

1. Introducción: enfoque del tema.
2. Marco jurídico actual: revisión crítica.
3. Reglamento europeo de protección de datos.
4. Conclusión: conveniencia de una nueva normativa

1. Introducción

La investigación científica es uno de los variados contextos de utilización de datos genéticos. Presenta una serie de intereses específicos que justifican el análisis particular. Otros ámbitos (salud pública, medicina asistencial, medicina forense...) que presentan otros dilemas propios, que a veces confluyen, otras no, con los investigadores. En el contexto de la investigación biomédica se distinguen intereses científicos individuales (de los titulares de los datos, de sus familiares, de los profesionales) y colectivos (progreso científico).

La identificación de estos intereses sirve para analizar cuál es el régimen jurídico aplicable, sus aciertos, sus inconsistencias o lagunas. Como base del régimen jurídico se debe tener en cuenta el principio de primacía del ser humano, en cuya virtud el interés y el bienestar del ser humano deberán prevalecer sobre el de la sociedad o el de la ciencia. Quedó integrada en nuestro ordenamiento con la entrada en vigor del Convenio de biomedicina y derechos humanos del Consejo de Europa (Convenio de Oviedo), con lo que los titulares de los datos deben ser el eje de la reflexión, se debe partir de las implicaciones del tratamiento de los datos para sus titulares.

Los datos genéticos forman parte de los datos de salud (datos especialmente protegidos), pero presentan determinadas características singulares que pueden justificar particularidades normativas a partir de esta categoría más amplia de los datos de salud; como las siguientes:

- El genoma es único para cada persona, que se puede identificar a partir de estos datos genéticos.
- Los datos sobre mutaciones genéticas permiten revelar la predisposición a padecer determinadas patologías.
- En su línea germinal, el genoma humano se mantiene invariable a lo largo de toda la vida.
- Se pueden compartir las secuencias genéticas con otros familiares (de ahí su relevancia desde el punto de vista de la protección de la salud).

Los datos genéticos son imprescindibles para la investigación científica del siglo XXI, una de cuyas líneas más prometedoras es la Medicina Personalizada. La libertad en la investigación científica como derecho de los profesionales y la promoción de la investigación son intereses que gravitan en el contexto del tratamiento de datos genéticos con fines de investigación biomédica. Compartir los datos resultado de la investigación y la necesidad de integrar en los equipos a personales especializados de distintos países, han sido otros criterios consensuados en la comunidad científica.

Ante esta realidad singular, la regulación del tratamiento de datos genéticos se hizo efectiva en la Declaración Internacional sobre tratamiento de Datos Genéticos de la UNESCO, y, a partir de ahí, en distintos instrumentos normativos de distinta naturaleza de diferentes ámbitos geográficos.

Además, el tratamiento de datos genéticos con fines de investigación está siendo eje el diseño de políticas que diseñan los propios investigadores (que pretenden gestionar la información de forma garantista, racional, ágil y adaptada a cada proyecto), de forma transparente y armonizando los intereses en juego de todos los actores y países implicados.

Ejemplifica la compareciente sus palabras con algunos casos señalados:

- El Consorcio de secuenciación del genoma del cáncer, en el que participaron dieciocho países de los tres continentes.
- La creación de redes europeas de diagnóstico e investigación de enfermedades raras en la Unión Europea
- La aplicación de plataformas internacionales de recogida y almacenamiento de datos (Big Data).

En resumen, la naturaleza singular de la información genética, las implicaciones para los sujetos de los datos, su enorme utilidad para la investigación biomédica, la constante evolución de los medios tecnológicos y la dimensión internacional de los proyectos justifican la necesidad de un marco legislativo que aporte seguridad jurídica para todos los actores implicados (titulares de los datos, los profesionales, los centros de investigación y, en general, las instituciones sanitarias).

2. El marco jurídico actual

El marco jurídico del tratamiento de los datos genéticos con fines de investigación biomédica es complejo, sectorial, confuso e incompleto.

Su regulación específica ha de hacerse dentro de la más general de los datos de salud, a la que la compareciente pasa revista desde una óptica crítica.

- Ley 14/2007, de 3 de julio, de investigación biomédica, intenta regular la materia de forma integral, pero no establece un régimen para la utilización de datos genéticos con fines de investigación biomédica, aunque sí contiene algunas previsiones aisladas que dejan muchos interrogantes abiertos.

Tampoco en la legislación sectorial se encuentra base para construir un sistema integral y coherente para la utilización de datos genéticos con fines de investigación biomédica.

- En el Real Decreto 1716/2011, de 18 de noviembre, por el que se establecen los requisitos básicos de autorización y funcionamiento de los biobancos con fines de investigación biomédica y del tratamiento de las muestras biológicas de origen humano, se advierte que la gestión de datos genéticos se contempla sólo en cuanto acompañen a otro material biológico, que es el objeto de esta regulación normativa con la misma finalidad —la investigación biomédica—, pero distinto objeto. Es sólo parcialmente aplicable, por tanto.

- La 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, contempla la legitimidad del uso de la historia clínica con fines de investigación en términos confusos y sin interpretación unánime. No queda claro si el consentimiento del paciente es imprescindible para la disociación de los datos, ni quién está legitimado para el uso de la historia clínica con fines distintos de los asistenciales, lo que requiere acudir de nuevo a la incompleta legislación general sobre protección de datos. La solución derivada de esta ley sería también sectorial.

- Tampoco aporta soluciones la Ley 16/2003, de 28 de mayo, de cohesión y calidad del Sistema Nacional de Salud, que se refiere al intercambio electrónico de datos entre Comunidades Autónomas con fines asistenciales.

— La Ley 33/2011, de 4 de octubre, General de Salud Pública contiene referencias al acceso a los datos de salud de los ciudadanos pero únicamente a los efectos de realizar estudios encaminados a prevenir riesgos graves para la totalidad de la población.

— Con la normativa atinente al desarrollo de ensayos clínicos ocurre lo mismo: se regula el tratamiento de los datos pero sólo para esta particular modalidad de investigación.

— De igual modo, el código tipo de protección de datos personales con fines de investigación de Farmaindustria, del año 2009, se aplica de forma sectorial y limitada (sólo por la industria farmacéutica adherida a este código tipo para sus ensayos clínicos).

— Por otra parte, ni los comités de ética de la investigación, ni otros comités o instituciones involucrados en el control de la actividad biomédica tienen atribuidas en la legislación española competencias para evaluar los proyectos de investigación con datos. Algunos comités ejercen de hecho esta función, pero ni hay un procedimiento reglado ni existe obligación para los investigadores de solicitar tal autorización de los referidos comités.

En resumen, no existe una legislación completa que tenga por objeto establecer un régimen completo, coherente y sistemático para el tratamiento de los datos genéticos con fines de investigación biomédica y contemple sus particularidades.

3. Reglamento europeo de Protección de Datos

El régimen previsto en la regulación europea se encuentra en el Reglamento General de Protección de Datos, de 2016, que entrará en vigor el 25 de mayo de 2018. Es un Reglamento —que viene a sustituir a la anterior Directiva— que garantiza la uniformidad normativa de los distintos países de la Unión Europea desde una perspectiva anglosajona, basada en la autorregulación, en la certificación y en la responsabilidad de los gestores del tratamiento de los datos.

Por primera vez, en esta normativa —de carácter general, que se aplica al tratamiento de cualquier dato de carácter personal, incluyendo los datos de salud y los genéticos— se hace una referencia específica al tratamiento de los datos genéticos y, además, en cualquier contexto, incluyendo, por tanto, el ámbito de la investigación biomédica, a la que se presta especial atención.

El Reglamento recoge el objetivo de la Unión Europea de fomentar la integración de datos en grandes sistemas europeos y mejorar el acceso para los investigadores, de integrar la investigación y la práctica clínica, y de poner el conocimiento a disposición de los distintos países.

Sin embargo, en el núcleo de la cuestión, el artículo 89 del Reglamento se remite a la normativa interna de los Estados, que tendrán que desarrollar estas previsiones en su propia normativa nacional; si bien siempre la línea de facilitar la investigación transnacional y adoptar medidas particulares para cada caso concreto, teniendo en cuenta los riesgos e intereses en juego (pseudonimización).

En España se está tramitando actualmente un proyecto de Ley Orgánica de protección de datos para adaptar la antigua normativa a las nuevas exigencias europeas, y en dicho proyecto, de momento, tampoco se desarrolla nada respecto de los datos genéticos y su tratamiento a efectos de la investigación científica.

4. Conclusiones

Es necesario desarrollar el régimen jurídico para la utilización de datos de salud en el contexto de la investigación biomédica, contemplando, dentro del régimen general, las particularidades que sean precisas para los datos genéticos.

Para ello —a juicio de la compareciente— sería suficiente con añadir un nuevo título en la mencionada Ley 14/2007, de investigación biomédica, que detallara los procedimientos legítimos para obtención, almacenamiento, cesión y utilización de los datos, según las distintas fuentes de procedencia y el carácter de los sujetos implicados.

El eje de la nueva regulación debería ser la garantía de los derechos de los sujetos, sin olvidar otros intereses y la dimensión internacional de esta actividad.

En fin, acciones imprescindibles serían también las siguientes:

- Revisar la normativa nacional y autonómica conexas para evitar incoherencias.
- Ocuparse del papel de los comités de ética y otras instituciones como autoridades de protección de datos en el proceso del tratamiento.

- Establecer mecanismos para el reconocimiento de decisiones de instituciones extranjeras homólogas.
- Otorgar un papel relevante al diseño de políticas propias en los centros en materia de gestión de datos para investigación, exigiendo transparencia, actualización y acreditaciones; así como estrategias más amplias, con el apoyo de instituciones públicas.
- Establecer mecanismos de revisión periódica, con distintos niveles, según los riesgos de cada proyecto.

3.3. COMPARECENCIA DE D. CARLOS CAMPS HERRERO. PROFESOR TITULAR DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA DE LA UNIVERSITAT DE VALENCIA.

Aborda el compareciente el objeto de la Ponencia desde su punto de vista de Presidente de la Asociación Española de Investigación sobre el Cáncer, (ASECA) que auspicia una investigación traslacional del cáncer.

Comenzando por comentar Medicina de Precisión como estrategia, su primera afirmación es que en los países europeos desde hace años y cada día hay pacientes que necesitan un diagnóstico molecular.

La Medicina de Precisión va a marcar, después del descubrimiento del genoma humano completo, un gran cambio. La Medicina Personalizada es el gran reto de la medicina del siglo XXI en cuanto a la salud de los ciudadanos.

Respecto a la oncología, los avances en los últimos catorce años por este motivo han sido extraordinarios y se ha vivido un importante cambio en el paradigma:

- Antes se consideraba como una enfermedad del órgano; hoy en día se considera una enfermedad de todo el organismo, que hay que entender desde un punto de vista molecular.
- Antes se intentaban administrar las máximas dosis posibles de tratamiento terapéutico para garantizar la destrucción de las células tumorales; hoy se administra el mínimo necesario para conseguir el bloqueo de un receptor, de una diana.
- Antes se trataba a todos los pacientes con diagnóstico de cáncer igual; hoy se intentan subdividir en bloques;
- Antes se buscaba lo que unía a los pacientes para establecer síndromes; hoy se trata de encontrar lo que los divide para poder identificar cuál es el mejor tratamiento para cada paciente.

El genoma es importante, pero no es lo único —subraya el compareciente—. Es sólo uno de los planos de la biología humana; pero hay que analizar también el transcriptoma, el proteoma, el microbioma e, incluso, el metaboloma. Se trata de un amplio campo de investigación.

A continuación, explica el compareciente las razones por las que el cáncer es un reto sanitario:

- Incidencia y prevalencia creciente
- Cronicidad, envejecimiento
- Complejidad diagnóstica y terapéutica
- Complejidad en la evaluación de los resultados (RWD)
- Complejidad del sistema sanitario
- Un enfermo cada vez más informado y exigente.

Y refiere el compareciente algunos datos estadísticos sobre el cáncer:

Más de 250.000 personas al año son diagnosticadas de cáncer en España; más de la mitad fallece, y más de 600.000 en diferentes fases están siendo tratados de la enfermedad. El cáncer está ya en el varón, por encima de las enfermedades cardiovasculares como causa de muerte.

Hace diez años no se sabía por qué con un mismo diagnóstico y tratamiento, fallecen unos enfermos oncológicos y otros no. Esto cambia con la investigación genómica y con la farmacogenómica, que permite administrar medicamentos en función de los perfiles biológicos de los pacientes, con la intención de aumentar la eficacia del tratamiento, disminuir la toxicidad y evitar los medicamentos innecesarios para los pacientes.

Por otro lado, aunque son importantes los esfuerzos en prevención y son importantes las facetas del cáncer hereditario, éste supone solo es el 5 % de los casos de cáncer y con medidas de prevención primarias sólo conseguimos evitar el 30 % de los casos de cáncer, porque el otro 70 % es consecuencia de la evolución, del envejecimiento. Se dice que uno de cada dos hombres y una de cada tres mujeres tendrá cáncer en su vida. Estas cifras nos dicen que en oncología no es suficiente con invertir en prevención,

también es necesario invertir en investigación e innovación para conocer los mecanismos moleculares del cáncer, el porqué de las mutaciones genéticas que lo producen.

Por otro lado, los casos de tumores se han multiplicado y diversificado tanto, que se hacen precisos cambios estratégicos para abordar los diagnósticos y tratamientos del cáncer en nuestros hospitales.

Hasta hace pocos años, en oncología se estudiaban las alteraciones genéticas gen a gen, hasta encontrar la mutación genética causante de la enfermedad. Desde 2015, se hace el estudio de todos los genes a la vez, de forma más rápida y económica. Esto ha sido posible gracias a la revolución tecnológica, que permite hacer secuenciación genómica tanto en tejido como en sangre.

Se detiene el compareciente en hacer una mención de algunas de estas técnicas:

- La biopsia líquida, que, entre otras ventajas, permite evitar tratamientos innecesarios o que tienen toxicidad y una detección más exacta y temprana de la enfermedad.
- Los fármacos dirigidos a determinadas dianas terapéuticas (mutaciones de las células que son específicas de algunos tumores).
- Por último, la inmunoterapia para tumores más malignos, que elimina obstáculos que impiden al organismo reconocer una célula como extraña y que la destruya.

Además de ser terapias más eficaces, se trata de técnicas baratas (el coste de los procedimientos diagnósticos relacionados con los tratamientos moleculares es sólo el 6 % de la factura global), al margen del alto valor estratégico de la industria molecular. Y lo que es más importante, hoy no se puede tratar adecuadamente a los pacientes de cáncer sin un diagnóstico molecular.

Tras ello, se pregunta el compareciente, **¿cuál es la realidad del diagnóstico molecular en España?** Debería ser una realidad. Si mejora la calidad del paciente y el tratamiento no es costoso, es una obligación política y ética aplicarlo. Sin embargo, existen problemas organizativos, de inversión y de investigación para ello.

¿Cuáles son las dificultades organizativas?

Los servicios de oncología médica que se construyeron con el modelo de la quimioterapia pretendían acercar el hospital al enfermo y el tratamiento de daba en el hospital más cercano al enfermo. Pero el diagnóstico por medios moleculares es complejo y estas técnicas ni están ni estarán en los centros pequeños. Se requiere, pues, un esfuerzo de concentración y la puesta en marcha de una colaboración y coordinación entre los pequeños y los grandes centros hospitalarios. Cuando se tienen casos poco frecuentes, se ven más veces y esto redundará en beneficio del enfermo y de los profesionales. Este es el modelo de Estados Unidos, por ejemplo.

La investigación hoy la paga la industria que comercializa los medicamentos, que crea plataformas de investigación que pone a disposición de los hospitales de referencia. Esto —en opinión del compareciente— ha permitido arrancar, pero no deja de ser una plataforma de la industria farmacéutica, no del Sistema Nacional de Salud, además de que tampoco da accesibilidad ni equidad a todos los hospitales o servicios oncológicos de hospitales.

Ejemplifica estas afirmaciones el compareciente con un dato interesante extraído de un estudio que ha realizado: en los servicios de oncología de los grandes hospitales, solo en el 70 % de los casos de cáncer de pulmón se hicieron análisis moleculares y solo en el 30 % biopsia líquida; es decir, que en España no hay igualdad en el acceso a la oncología molecular.

Y detalla, seguidamente, cuatro casos de éxito en su centro hospitalario, donde se trabaja con equipos multidisciplinares que incluyen a clínicos, investigadores, psicólogos, enfermeros y trabajadores sociales en la misma estructura, con resultados muy satisfactorios.

¿Qué han hecho otros países?

Desde que se consiguió la secuenciación completa del genoma humano, la medicina molecular es un fenómeno generalizado. Cada vez más gobiernos de diferentes países apuestan por la Medicina de Precisión. La aplicación de la información genética en la práctica médica habitual se ha convertido en una obligación para muchos países aprobándose presupuestos multimillonarios para llevarlo a cabo: en Estados Unidos, China, Japón, Corea, Singapur, Francia, Inglaterra...

Varios países de nuestro entorno están implantando estrategias e iniciativas de Medicina de Precisión o Medicina Genómica a nivel nacional. Cuentan con el compromiso del Gobierno, con presupuesto y un marco de financiación adecuado (en ocasiones mixto, público-privado) en su incorporación en sistemas de salud.

¿Cuál es el camino a seguir?

En Francia hay 28 centros de referencia con el objetivo de situar al país entre los principales países en Medicina Personalizada y convertir a la Medicina de Precisión en un vector de desarrollo económico. Pero este es un modelo centralizado, poco exportable a nuestro país, a criterio del compareciente.

En el Reino Unido, el modelo se basa en la creación de una serie de centros de referencia de investigación y una red de centros asistenciales para atender de 3 a 5 millones de habitantes. Además, se cuenta con una red científica de asesores dentro de su centro de genómica.

¿Qué une a todas las experiencias? Siete puntos:

1. La implicación del Gobierno y un presupuesto finalista.
2. La existencia de una red de colaboración pública-privada
3. Esfuerzo por obtener resultados en salud, que permita evaluar en condiciones reales y la formación en Big Data.
4. La armonización de políticas, la introducción de estándares de calidad y generalización las buenas prácticas.
5. Redes de plataformas de secuenciación o centros de Medicina Genómica, como elemento central. Implicados en la estandarización, generación de información de calidad, y formación y asesoramiento.
6. Integración de la información clínica con datos de diferentes fuentes (ciencias ómicas, tecnologías de imagen, hábitos de vida y del entorno social) e historias clínicas electrónicas interoperables.
7. La existencia de un Centro Nacional de Computación: almacenamiento, gestión y explotación de volumen de datos.

¿Por qué es necesario tener una estrategia de Medicina Personalizada de Precisión? Por varias razones:

- Mejorar los resultados clínicos en los pacientes mejora en calidad y cantidad de vida.
- Adaptarnos a los avances científicos, para su implantación, acelerando y facilitando el acceso y adaptándonos a las necesidades.
- Contribuir a la equidad de acceso a una asistencia de precisión, de la máxima calidad.
- Racionalizar gasto sanitario y Sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud.
- Posicionar a España en la vanguardia de estrategias de Medicina Personalizada.
- Entrar antes como actor o después como cliente va a tener un coste muy importante económico y de dependencia tecnológica.

¿Cuál es la propuesta de recomendaciones generales?

- Estrategia estatal consensuada y con presupuesto específico.
- Estrategia en el Consejo Interterritorial, apoyo del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, e involucrar al Ministerio de Economía y Competitividad y al Instituto de Salud Carlos III.
- Impulsar el papel del Instituto de Salud Carlos III en el desarrollo de acciones de fomento de la investigación, innovación y formación en Medicina Personalizada.
- Apoyo de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) en la ejecución de la Estrategia.
- Identificar y analizar iniciativas de éxito instauradas en otros países.
- Crear un Observatorio de Seguimiento.

¿Cuál es el posicionamiento de los diferentes actores que intervienen en la Medicina Personalizada?

Son muchos los actores que intervienen: el sistema sanitario, los hospitales, las compañías farmacéuticas, la universidad... cada uno de ellos con papel.

- Sistema sanitario / hospitales:
 - Impulsar el uso de la Medicina Personalizada e introducción de nuevas metodologías.
 - Sistema Nacional de Salud y un presupuesto finalista.

- Establecimiento de unidades especializadas en hospitales de referencia.
- Imprescindible trabajo en Red (1,5-2 millones de habitantes).
- Proponer estándares y repositorios de almacenamiento informatizado de datos vida real (RWD).
- Compañías farmacéuticas:
 - Cambiar estrategias de descubrimiento de fármacos (no *blockbusters*, sino dirigidos a mecanismos). No más *me too*.
 - Consorcios Farma-Público.
 - Cambios metodológicos EC's.
- Universidad:
 - Proporcionar formación en Medicina Genómica y en bioinformática.

¿Cuál es el reto final? ¿Por qué el modelo tradicional en oncología está exhausto y ya no nos sirve?

La Medicina oncológica ha sufrido un gran cambio.

Hoy nos hacen falta equipos de expertos multidisciplinares —que incluyan biólogos, bioinformáticos, biotecnólogos...—, tecnología en bioinformática y programas de calidad y, por qué no, una Red Nacional en España de Diagnóstico y Tratamiento de Oncología de Precisión.

3.4. COMPARECENCIA DE DÑA. MARÍA JOSÉ CALASANZ ABINZANO. CATEDRÁTICA DE GENÉTICA DE LA UNIVERSIDAD DE NAVARRA Y DIRECTORA DE CIMA LAB DIAGNOSTICS.

La perspectiva que aporta la compareciente al tema objeto de la Ponencia, dada su especialización profesional, es la de un laboratorio de diagnóstico genético con una experiencia de 30 años, evolucionando a diagnóstico genómico, que da servicio al clínico de cualquier patología que lo requiera.

Tras el encuadre de su intervención en el contexto de la ponencia, la compareciente aborda, de inmediato, **cuál ha sido la evolución de los laboratorios de diagnóstico para dar ese servicio genético**, esencial hoy para la práctica clínica.

Hace algunos años sólo se pensaba en los laboratorios para el diagnóstico de trastornos hereditarios infrecuentes. Pero dado que son una herramienta imprescindible de los últimos años, desde agosto de 2014 existe una propuesta para convertirse en una especialidad implicada en el diagnóstico y apoyo al tratamiento de muchas enfermedades.

Refiere la comparecencia su experiencia al respecto: hace treinta años, se le encargó montar un laboratorio de diagnóstico genético para apoyo a los clínicos de forma sostenible. Y este laboratorio ha ido evolucionando, al compás de los desarrollos técnicos y científicos, desde los años 70-80, en sus técnicas de diagnóstico genético, al principio citogenético. En los años 90 se incorporaron las técnicas de Biología molecular empezó la genética molecular y, en los 2000, las de secuenciación, para analizar mutaciones en genes relevantes para determinadas patologías.

La apuesta de laboratorio es la del diagnóstico integral; es decir, que haya pocos laboratorios pero con todas las técnicas diagnósticas. Ello garantiza el uso racional de las mismas, se evita redundancia de pruebas y se ahorran costes.

En el año 2003 se secuenció definitivamente el genoma humano. A partir de este hito, los laboratorios reflexionaron y adoptaron una perspectiva más amplia: si el ser humano tiene 20.000 genes en todas y cada una de sus células de su organismo, hay increíbles posibilidades en la investigación biomédica. A partir de ese momento ya no se habla de diagnóstico genético (gen a gen), sino de diagnóstico genómico.

El progreso en ciencia depende, además del conocimiento, también de **la tecnología** y de las nuevas ideas. Se tardó 10 años y más de 90 millones de euros en secuenciar el genoma humano completo. Hoy, por 1000 euros, se secuencia el genoma humano. Este desarrollo tecnológico ha permitido el desarrollo de la Medicina Genómica. Desde el año 2005, para hacer el diagnóstico de un paciente, se analizan, mediante técnicas de secuenciación masiva (NGS), muchos genes a la vez, el genoma entero o grupos de genes asociados a una patología, lo que ha supuesto un gran impacto en enfermedades como el cáncer, las enfermedades raras, y en el desarrollo y aplicación de fármacos. Además, el manejo de grandes volúmenes

de datos hace que la Medicina Genómica sea muy computacional y haya de ser soportada por sistemas informáticos muy potentes.

Este es el principio de la Medicina Genómica, ya no hay marcha atrás, pero que hay que implementar con garantías y racionalmente, utilizándola cuando corresponda.

En cuanto a las técnicas, existen diferentes plataformas de diagnóstico genómico, integradas en dos plataformas básicas («Illumina» y «Thermo Fisher»), que se van especializando, una para neoplasias hematológicas y la otra para sólidos.

En cuanto a la **implementación del diagnóstico genómico**, cuando se trate de estrategias, han de ser distintas según las distintas patologías:

- Hay enfermedades constitucionales (enfermedades raras, prenatales, cáncer hereditario), que requieren un análisis genómico integral. La Medicina Genómica ayuda al diagnóstico y trae consigo el consejo genético.

- La oncología (cáncer adquirido) y la hematología también requieren de análisis genómicos para el diagnóstico (en el primer caso), y para el diagnóstico, pronóstico y tratamiento dirigidos (en el segundo).

Se centra, a continuación, la compareciente en las **enfermedades raras**. De 20.000 genes estimados que tiene el ser humano, se han descrito casi 8.000 enfermedades raras asociadas o fenotipos genéticos. El 80 % de este tipo de enfermedades son de origen genético. El análisis genético reduce los tiempos de diagnóstico (que se estiman de uno a diez años) y de adopción, en consecuencia, de medidas terapéuticas. Además, la investigación genómica está descubriendo nuevas alteraciones en los genes causantes de nuevos síndromes.

En el mundo, por estas razones, no es de extrañar que se estén imponiendo las estrategias de implementación en Medicina Genómica (Estados Unidos, Finlandia, Francia, Gran Bretaña, etc). Son estrategias «exploratorias», que secuencian el genoma de amplios grupos de población.

Estas experiencias son difícilmente exportables a España de momento. En España se acaba de empezar. El proyecto de «Los 1000 genomas» es una iniciativa en esta línea, con el objetivo de secuenciar el genoma de 1.000 pacientes con enfermedades raras, con la idea de que no sean 8.000, sino muchas más enfermedades raras con un componente genético conocido..

La implementación de la Medicina Genómica en el **cáncer** es distinta. El diagnóstico genético sigue siendo válido para el cáncer; pero hoy, con el diagnóstico genómico, que no investiga gen a gen, sino por grupos de genes, parece insuficiente. No obstante, no hay que perder de vista que solo se han relacionado con cáncer 450 genes de los 20.000 que tiene el ser humano. No parece útil ni se está en condiciones de hacer, pues, por el momento, la secuenciación completa del genoma a cada paciente con cáncer; a lo sumo, el panel de los 450 relacionados con cáncer; o los grupos de genes implicados en cada tipo de cáncer. No obstante, no cabe duda de que el diagnóstico genómico abre puertas a la Medicina de Precisión en el cáncer y trae cambios en la rutina diagnóstica: de la medicina intuitiva, de carácter empírico y probabilístico, se ha pasado a la Medicina de Precisión, con acciones y decisiones basadas en los descubrimientos genéticos.

En cuanto a los **tumores hematológicos**, el mayor conocimiento de la biología junto con la disponibilidad de tecnologías de secuenciación cada vez más coste-efectivas, hace que los estudios genéticos se estén incorporando a la rutina clínica. Los datos mutacionales están jugando un papel cada vez más relevante a nivel clínico, como una herramienta potencial para mejorar el diagnóstico, la estratificación y definir el tratamiento.

Este desarrollo de los métodos de diagnóstico va paralelo al **desarrollo farmacológico**. Las empresas cada vez hacen más ensayos clínicos para generar nuevos fármacos que actúen sobre una diana molecular. Las terapias dirigidas, para todas las patologías, están en pleno desarrollo. Los ensayos clínicos están financiados por la industria farmacéutica y ya hay fármacos con biomarcador asociado. En consecuencia, también la genómica ha impactado en los ensayos clínicos y la farmacogenómica es el futuro de la Medicina Genómica: ni infratratar ni supratratar, sino dar el fármaco adecuado al paciente.

Para los laboratorios, ¿qué consecuencias y qué cambios trae consigo la Medicina Genómica?

- Se necesita, en primer lugar, cambiar la perspectiva del personal del equipo. Se van a generar por los estudios genómicos, en los próximos años, enormes números de datos (*betabites*, 10^{15}). Estos Big Data hay que tratarlos, analizarlos y almacenarlos, por lo que en los equipos de genómica hacen falta, pues, informáticos e ingenieros para ello. Se trata de equipos multidisciplinares.

— Además, la Medicina Genómica no es como la medicina genética; es más compleja y no lo puede hacer cualquiera. Se necesita estandarizar, que los resultados no sean distintos según el centro. Que haya centros de referencia que den formación y estándares de calidad, compartir experiencias, validación entre laboratorios, consenso nacional y compartir los informes.

— Hay que hacer un esfuerzo especial en biobancos. Los datos genómicos hay que integrarlos en el sistema sanitario y el excedente diagnóstico, con garantías —éticas, de anonimización, revaluación, etc.—, en un biobanco. En este modelo ha jugado un papel importante la Red de biobancos del Instituto de Salud Carlos III.

Si hoy hay una apuesta fuerte por la genómica predictiva, si el diagnóstico precoz de determinadas patologías o del riesgo de sufrirlas a través del análisis genético es el camino del futuro, **¿cuáles son los retos actuales desde el punto de vista de los laboratorios?**

- Apoyo estatal decidido.
- Formación reglada.
- Equipos multidisciplinares.
- Estandarización.
- Cooperación y trabajo en equipo.
- Centros/laboratorios de referencia (papel clave).
- Apoyo decidido a la especialización genética que evite el intrusismo.
- Implementación secuencial (uso racional).
- Potenciar los biobancos.
- Buscar soluciones para el almacenamiento de datos.
- Equidad en el diagnóstico a través de la Medicina Personalizada de Precisión.
- Potenciar el alineamiento entre investigación básica y traslacional, porque queda mucho por descubrir y por investigar para que la Medicina de Precisión llegue a la clínica.
- Divulgación para lograr la adherencia social (estrategias de comunicación, consentimiento informado, asociaciones de pacientes).

¿Cuál es el peligro? Hay que evitar genómica directa al consumidor (la medicina «a la carta»).

Termina su exposición la compareciente con una conclusión: esto es el principio, el genoma; luego vienen el epigenoma, metaboloma, microbioma, proteoma..., que también llegarán y el final será, como dijo Hipócrates, que «no haya enfermedades sino enfermos».

4. SESIÓN DEL 30 DE ENERO DE 2018.

4.1. COMPARECENCIA DE D. PABLO DANIEL LAPUNZINA BADÍA. RESPONSABLE DEL INSTITUTO DE GENÉTICA MÉDICA Y MOLECULAR DEL HOSPITAL DE LA PAZ (INGEMM) Y DIRECTOR CINÉTICO DEL CENTRO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA EN RED DE ENFERMEDADES RARAS (CIBERER).

Para centrar su comparecencia, el Sr. Lapunzina Badía comienza explicando lo que es el CIBERER, en nombre de quien asiste a la sesión el compareciente. El CIBERER es un consorcio, creado hace unos diez años, en el que participan 82 grupos de trabajo e investigación, la mitad de los cuales son hospitalarios y la otra mitad de centros y universidades; en él están representados 13 Comunidades Autónomas, 22 hospitales —entre ellos, los más grandes— y 750 investigadores.

A continuación y antes de entrar en la materia objeto de la Ponencia, el compareciente dedica unas palabras a aclarar la cuestión terminológica. Las denominaciones de Medicina Genómica, Medicina de Precisión y Medicina Personalizada se utilizan de forma indistinta en este campo. La denominación de Medicina de Precisión es —a juicio del compareciente— poco feliz, porque es una traducción del término que se utiliza en Estados Unidos, donde no se pudo utilizar el de Medicina Genómica por estar previamente registrado, pero que es el término mejor porque engloba a todos los especialistas implicados en esta disciplina: biólogos, genetistas, pediatras, oncólogos, farmacólogos, investigadores, etc.

La Medicina Genómica en España presenta hoy **varios problemas**, que son, en opinión del compareciente, los siguientes:

- Inequidad en el acceso al diagnóstico genético, en función de la Comunidad Autónoma, el hospital, e, incluso, de la especialidad clínica.
- Falta o retraso en el diagnóstico. La Federación Española de Enfermedades Raras tiene calculado que los pacientes de este tipo de enfermedades de base genética tardan una media de 5,3 años en conseguir un diagnóstico. Uno de los objetivos del Consorcio Internacional de Enfermedades Raras —del que España forma parte— es que para el año 2020 todas las personas con enfermedad genética tengan un diagnóstico. Otro objetivo aún más importante —y más fácil de alcanzar— es que para el año 2027 todas las personas puedan acceder a ese diagnóstico genético en el plazo de un año desde la primera consulta.
- Aumento inadecuado del gasto.
- Falta de la especialidad de Genética. Esta es una de las causas, además de las dificultades de coordinación, por la que tardan tanto los diagnósticos.
- Sangría de información sensible fuera del sistema sanitario, desde el momento que se envían estudios genéticos fuera de nuestras fronteras, a los centros de investigación: Además de que tampoco nuestros hospitales han hecho la inversión que sería necesaria para almacenar los datos genéticos; este problema, grave ahora, aún lo será más cuando entre en vigor, en mayo de 2018, el nuevo Reglamento Europeo de Protección de Datos.

Existe, pues, una **necesidad sanitaria y social de desarrollar la Medicina Genómica** y la mejor forma de abordarla es hacer un Plan Nacional en Medicina Genómica —y no una mera Estrategia que quede en un documento incumplido por falta de recursos— con financiación. Ya está instaurado en países con un PIB similar al nuestro.

¿Cómo se hará? Será necesario hacer un esfuerzo conjunto de instituciones asistenciales y de investigación. Así se ha hecho, con éxito, en países como Inglaterra, Australia y Estados Unidos.

La asistencia habría que canalizarla a través del Ministerio de Sanidad y de las Consejerías de Salud autonómicas, y la investigación a través del Instituto de Salud Carlos III, mediante la Acción Estratégica de Sanidad.

En el ámbito económico, los gastos de infraestructuras (CAPEX) se pondrían a disposición del Plan con los fondos para investigación, y los gastos operativos (OPEX), gastos de personal y reactivos, podrían ser asumidos por las Consejerías de Salud de las Comunidades Autónomas.

En cuanto al **coste**, hace cuatro años, el coste en equipamiento tecnológico, considerando entre cuatro y seis centros, estaba en torno a los 25-30 millones de euros. Hoy se estima que sería suficiente con 5-6 millones de euros, con cinco años de plazo de amortización.

En cuanto a los costes operativos, los gastos en personal, serían de 300.000 a 400.000 euros por año y centro; gastos que podrían ser asumidos por las Comunidades Autónomas.

El gasto en reactivos, sería de un máximo de 24 millones de euros por año en todo el país (considerando un 0,2 por ciento de la población al año), o de 500.000 euros por cada millón de habitantes.

Por lo que se refiere a la **organización**, debería hacerse en pocos centros —no en las 17 Comunidades Autónomas, porque no sería razonable ni en gasto ni en uso—, trabajando en red y sobre estructuras ya existentes. Así se hizo en Reino Unido, por ejemplo, un sistema que presenta semejanzas con el nuestro por disponer, asimismo, de un sistema sanitario público y una sanidad universal (*National Health Service*). De sus 33 centros de genética, a 11 los han convertido en centros de genómica, con una mayor dotación de estructuras y servicios.

El Plan requiere, además, una coordinación entre el Ministerio de Sanidad y las Comunidades Autónomas, así como la participación de investigadores, científicos, pacientes, juristas y otros agentes, y solucionar aspectos regulatorios, legales-éticos, científico-tecnológicos, y de formación de los profesionales.

Una vez establecido el sistema, concluye el compareciente, hace falta un ejercicio de generosidad de todos. Que todos participen para poder dar diagnóstico a los pacientes. La decisión de lanzar el Plan ha de adaptarse al más alto nivel político,

Es preciso delinear una agenda con plazos y un itinerario, así como integrar en el Plan las Estrategias de las especialidades; y, en fin, ejecutar el Plan, hacer un seguimiento anual, una evaluación continua y, reevaluarlo cada 4 o 5 años.

4.2. COMPARECENCIA DE D. SERGIO ROMEO MALANDA. PROFESOR TITULAR DE DERECHO PENAL DE LA UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA.

El compareciente inicia su intervención exponiendo, desde el ámbito del bioderecho, uno de los principales problemas que se plantean: el «análisis genético directo al consumidor». Este tipo de análisis suelen ser test de ADN que se ofertan y se utilizan por los consumidores, al margen del contexto asistencial, para detectar polimorfismos y variaciones genéticas.

Algunos análisis genéticos están muy relacionados con la salud: para detectar enfermedades o susceptibilidades, en farmacogenética o para establecer hábitos de vida adecuados (intolerancias alimentarias,...). Otros no están relacionados con la salud: para la identificación de personas o pruebas de paternidad, para genealogía o para secuenciar el ADN.

Centrándonos en los primeros, los relacionados con la salud, que son los más preocupantes, el compareciente muestra cómo por Internet se puede adquirir un kit para analizar el ADN (por ejemplo, con un test de saliva), y cómo, una vez analizado, también por Internet se reciben los resultados; resultados que llegan a personas que no tienen conocimientos de genética, habitualmente sin ninguna explicación adicional; otras, previo pago, con un asesoramiento genético aparejado.

Tras esta demostración, la conclusión evidente es que el test de ADN es hoy, en España, un producto accesible.

Las empresas que comercializan este tipo de producto alegan las **ventajas** que derivan de este tipo de servicios:

- Mayor información sobre las condiciones genéticas/de salud, lo cual puede permitir a las personas involucrarse más en el cuidado de su salud.
- Si se detecta algo, permite una intervención temprana.
- Permite reducir el gasto del servicio de salud público al realizarse los análisis genéticos de forma privada.
- Garantiza la libertad de empresa.

Pero hay serios **inconvenientes**, que las empresas interesadas silencian, pero que no pueden obviarse:

- No hay evidencia científica de la validez clínica de los resultados ofrecidos (la misma muestra puede dar lugar a distintos resultados o interpretaciones).
- Existen dudas sobre la utilidad clínica de los resultados (¿qué se puede hacer con esos resultados?).
- Dudas sobre la protección de la intimidad y de los datos personales del sujeto fuente.
- Ausencia de consejo genético en relación con los resultados (en su caso, si existe, es un servicio extra facturado aparte).
- Impacto psicológico derivado del conocimiento de la información genética, tanto en resultados positivos como negativos.
- Al final, el test genético trae consigo un incremento del gasto sanitario porque, de inmediato la persona que se ha hecho este tipo de análisis, acude al médico de familia —que tampoco tiene una especialización en ese campo— para solicitar pruebas con carácter preventivo —que quizá nunca se harían a ese sujeto— o para confirmar resultados.

Constatado que existen estas pruebas y laboratorios que prestan estos servicios, ¿se pueden hacer con la regulación española? ¿Son lícitos?

La respuesta para el compareciente es inequívocamente negativa. La Ley 14/2007, de 3 de julio, de investigación biomédica, requiere criterios de pertinencia y calidad (art. 9.2), exige asesoramiento genético cuando esté indicado (arts. 9.3 y 55), consejo que debe ser también previo (art. 3.e), además de posterior, prevé que será necesario el consentimiento expreso y por escrito del sujeto fuente (art. 48.1), y establece requisitos de calidad (art. 56).

¿Cuál es la **reflexión**, que extrae el compareciente, a la vista de esta situación?

- Algunos servicios de análisis genéticos, tal y como se están ofreciendo hoy en día, son contrarios a la legislación española.

- Sería interesante delimitar el concepto de análisis genético en la Ley 14/2007, de 3 de julio, de investigación biomédica.
- Habría que decidir si se quieren prohibir estas prácticas o permitir las.
- En caso de prohibición, habría que regular el tipo de infracción en caso de que, aunque esté prohibido, el servicio se dé, y las sanciones correspondientes.
- En caso de que se permitan estos análisis, sería imprescindible introducir determinados controles para garantizar los derechos de los clientes —ya no pacientes— de un servicio. Por ejemplo, en materia de protección de datos, la identidad del sujeto fuente, la validez y utilidad de los datos, la formación de los profesionales sanitarios, la acreditación de los laboratorios, garantizar el acceso a una interpretación adecuada de los resultados, su uso por menores de edad, etc.

4.3. COMPARECENCIA DE DÑA. MARÍA JESÚS GARCÍA BARCINA. JEFA DE LA UNIDAD DE GENÉTICA Y JEFA DE UNIDAD DE GESTIÓN CLÍNICA (UGC) DE LABORATORIOS DE LA ORGANIZACIÓN SANITARIA INTEGRADA (OSI) EN BILBAO (BIZKAIA).

Aborda el tema objeto de la sesión la compareciente desde el punto de vista de la clínica y su experiencia profesional como médico dedicada a la Genética Clínica y ahora a la Genómica.

Para contextualizar el tema, hace referencia, en primer término, al **Plan de Genética en la Comunidad Autónoma del País Vasco**, que se empezó a elaborar en 2007 y vio la luz en 2011, así como al **Plan Director de los laboratorios del Servicio de Salud Vasco**, del mismo año. De acuerdo con la estructura diseñada por estos documentos, todos los laboratorios de genética y patología molecular del Osakidetza trabajan en red, con circuitos de derivación de muestras bien definidos, y aseguran una cartera de servicios común, que incluye determinaciones con técnicas de última generación. Se organiza en cinco unidades de gestión clínica, cuatro de los cuales tienen laboratorios de genética y el flujo de información entre ellos es en forma de red. Se cuenta con una red de diagnóstico biológico, imbricada con la Comisión Corporativa de Farmacia. Este es el contexto en que se mueve en el Sistema Público de Salud Vasco la Medicina Genómica.

Por otro lado, a la hora de estructurar el Plan estratégico oncológico en Osakidetza, existe un apartado específico de Medicina Personalizada en el que se plantea como objetivo crear unidades de referencia para diagnóstico genómico con carácter interdisciplinar, de las que formen parte profesiones emergentes y agentes de investigación y con ámbitos de actuación complementarios y bien definidos.

Por otro lado, la oferta de consultas de genética clínica y de consejo genético, tanto en cáncer como en otros ámbitos, ha evolucionado —de forma positiva, con la integración de atención primaria y especializada— pero de manera insuficiente y dispar. Existen profesionales especializados en genética y genómica, pero con filiaciones distintas y el acceso a estas prestaciones no es igual para toda la población. Es imprescindible asegurar la formación reglada de profesionales mediante la creación de la especialidad de Genética para poder ofrecer en el futuro cercano una asistencia equitativa a los diagnósticos genéticos, garantizando además la calidad y la seguridad a toda la población.

Esta necesidad ha llevado a incluir, tanto en las líneas estratégicas del Departamento de Salud, como en los retos y Proyectos estratégicos de Osakidetza, un apartado específico de desarrollo del Plan de genética o genómica de la Comunidad Autónoma.

La evolución tecnológica y el abaratamiento de los costes ha hecho que la secuenciación masiva sea una herramienta costo-efectiva en el Sistema Sanitario, y ha generado y está generando gran cantidad de datos. Tenemos que estar preparados para gestionarlos, explotarlos e interpretarlos para que supongan un retorno tanto al médico que solicita este estudio como por supuesto al paciente.

Por lo que se refiere a la **cuestión terminológica**, cita tres términos la compareciente: Medicina Genómica, Medicina Personalizada y Medicina de Precisión. Cualquiera de ellos es válido; lo importante no es tanto la cuestión terminológica como que este despliegue vaya dirigido a prevenir, detectar patologías de forma temprana, confirmar el diagnóstico y establecer el tratamiento.

Además de esto, la Medicina Genómica debe dar respuesta a los retos específicos que plantean apartados como la oncología, las enfermedades raras, las enfermedades comunes o la farmacogenómica: la tecnología y aparataje necesarios son los mismos pero el abordaje y el conocimiento requeridos para la interpretación clínica de los datos genómicos, precisa de profesionales también específicamente preparados.

La compareciente hace referencia a las dificultades la contratación en las unidades de genómica de profesionales adecuada y específicamente preparados. Este problema afecta tanto a los profesionales que se dedican a la asistencia como a los que lo hacen a la investigación. El problema generado por

la falta de flexibilidad de nuestras estructuras hospitalarias para dar cabida a estos profesionales se ve incrementado al plantear la necesidad de profesionales con perfiles emergentes, distintos a los típicamente sanitarios, como expertos en bioética, bioinformáticos o bioestadistas. Se necesita un marco legal acorde a las necesidades del sistema sanitario, que regule tanto el acceso de los nuevos profesionales a los puestos del Sistema, como la formación de los especialistas que ya están en el sistema.

Tampoco existe un marco legal, normativo y regulatorio para las estructuras que permitan almacenar y explotar los datos genómicos, y para disponer de historias clínicas electrónicas que permitan integrar datos clínicos, genéticos y del entorno.

En paralelo necesitamos adaptaciones a ese marco que permitan resolver los desafíos éticos que supone la Medicina Genómica: el consentimiento y el acceso a los datos de salud, la confidencialidad, la anonimización, la gestión de hallazgos no buscados, riesgo de exclusión...

Todo esto se hace, hoy por hoy, como se puede, gracias a la voluntariedad de los profesionales. ¿Cómo debe hacerse?

¿Cómo debe ser la Medicina Genómica?:

- Centrada en las personas (no en la tecnología, ni en la industria)
- Integrar datos genómicos, clínicos y ambientales.
- Redundar en beneficio del paciente y de la sociedad (no en su maleficio).
- Y, en consecuencia, redundar en la salud pública, en la ciencia, en la clínica, en la tecnología y también por qué no, en la industria y en la economía (por que la industria biosanitaria es un nicho económico, que debe ser bien gestionado).

Desde el punto de vista de la salud, hay tres grandes etapas en este último siglo en que se han producido cambios:

1. La revolución industrial, en la que se controlaron epidemias e infecciones.
2. La era informática, en la que se facilitó el acceso a la información.
3. La era genómica proteómica de la medicina.

De todo lo expuesto, extrae la compareciente sus **Conclusiones**:

- Se necesitan equipos multidisciplinares colaborando en red.
- Acceso de profesiones emergentes, que deberán estar incluidos en los servicios sanitarios.
- Inclusión de pacientes, otros agentes tecnológicos y empresas farmacéuticas...
- Compromiso de formación y generación de conocimiento, que pasa por la educación del paciente y la sociedad.
- No se puede perder el punto de vista de la humanización de la medicina.
- Definición del papel de la investigación en el contexto de la Medicina Personalizada de Precisión.
- Inversión a corto plazo —no tanta como pueda parecer—, a dos niveles para conseguir la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud: infraestructuras y profesionales (a corto plazo, se racionaliza el gasto, se ahorran pruebas innecesarias y hay que replantear la gestión de la demanda).
- Centrado en las personas.
- Las plataformas de secuenciación son necesarias, pero no pueden ser el eje de una estrategia para el Sistema Nacional de Salud.
- Es un campo tan amplio que es necesaria la colaboración y organización en red, basada en la expertización, con canales para consensuar guías de buena práctica y validaciones técnicas y clínicas ágiles para incorporar o rechazar.

Para la compareciente, los **objetivos** de una Estrategia de Genómica son tres fundamentales:

- Continuar avanzando, generando resultados objetivables y medibles en los pacientes y en la mejora de la salud, dirigidos a mejorar el pronóstico y calidad de vida de la población.
- Contribuir a la equidad y accesibilidad a una asistencia de calidad, eficaz, efectiva y segura.
- Contribuir a una racionalización del gasto y a la sostenibilidad del sistema sanitario.

Y termina la compareciente concretando las **acciones** que deberían ponerse en marcha inicialmente:

- Equipos interdisciplinarios coordinados.
- Formación reglada en Genética y Genómica.
- Profesiones emergentes.
- Medidas de implementación y mejora para las organizaciones.
- Inversión tecnológica.
- Adaptación de los sistemas de información.
- Integración de Big Data.
- Obtención de resultados en salud y gestión.

4.4. COMPARECENCIA DE DÑA. ELENA URDANETA ARTOLA. COORDINADORA GENERAL DE MÉDICOS DEL MUNDO.

La compareciente explica su presencia en la Ponencia para aportar la visión de la genómica desde la perspectiva de la organización a la que representa, «Médicos del Mundo», asociación internacional y humanitaria, formada por voluntarios, que trabaja para hacer efectivo el derecho universal a la salud y el acceso adecuado a los medicamentos. Este ha de ser el encuadre de los servicios que ofrecen la genómica y la metabólica, según su criterio.

A continuación, hace referencia la compareciente a algunas de las campañas que «Médicos del Mundo» tiene puestas en marcha con este objetivo; en concreto, se refiere a dos especialmente:

- La campaña «NoEsSano» para concienciar a la sociedad de que la salud no es un lujo, es decir, concienciar del derecho al acceso universal a los medicamentos.
- La campaña «El precio de la vida», que igualmente responde a la preocupación por la accesibilidad y derecho universal a la salud.

El derecho universal a la salud se fundamenta en los principios de equidad, justicia social, acceso universal, acción intersectorial, participación de la comunidad y orientación de los servicios de salud hacia la prevención. Requiere la disponibilidad de medicamentos y tratamientos esenciales a precios asequibles y cumpliendo unos estándares de calidad. Y el problema de la financiación de medicamentos es global.

Para la compareciente, el factor salud y la enfermedad en la industria farmacéutica son un sector rentable, lo cual resulta preocupante por la inequidad que genera y porque obstaculiza el acceso a los medicamentos a poblaciones vulnerables.

También para la compareciente, el actual sistema de innovación es ineficaz y costoso, y está más interesado en defender la propiedad intelectual que en garantizar la innovación de interés público y el acceso a los medicamentos. No se paga tanto la innovación (16 %) como el *marketing* (21 %) en el coste global de la inversión.

La política de I+D de medicamentos no es, pues, adecuada, porque se investiga en aquellos fármacos que afectan a un gran número de personas en países de ingresos medios y altos y generan más retorno de la inversión. Por otro lado, los medicamentos innovadores son cada vez más caros. El ejemplo más claro es el de los medicamentos huérfanos.

La falta de recursos económicos y las medidas legislativas sobre la financiación de fármacos ha propiciado que muchos pacientes no tomen medicamentos esenciales para su salud o reduzcan su dosis.

Es necesaria la priorización de iniciativas que contribuyan a hacer efectivo el derecho a la salud en condiciones de equidad, en especial para la población más vulnerable. Y que los gobiernos y organizaciones internacionales cumplan y, en su caso, corrijan e implementen políticas y prácticas que respeten el derecho a la salud de las personas y las comunidades.

A continuación, se detiene la compareciente en hacer una serie de reflexiones acerca de los precios de los medicamentos, que, a su juicio, son arbitrarios porque se negocian de forma individual por cada país con los laboratorios, porque hay opacidad en el proceso y porque falta información sobre los costes reales.

En el coste de investigación de las farmacéuticas hay una parte de aportación que se mantiene «oculta», a través de la patente o *spin off*. El sistema público da una subvención para investigación y

luego el Estado paga por el fármaco, es decir, paga dos veces: en el momento de la investigación y en el momento de la dispensación.

Existe una preocupación por los precios de los tratamientos y la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud. A día de hoy, hay enfermedades para las que sólo se da tratamiento a pacientes en estado grave porque el tratamiento es muy costoso; de modo que los Estados establecen estrategias de selección de pacientes autorizados para recibir determinados medicamentos; por ejemplo, en la hepatitis C. La comunidad internacional podría haber establecido, por ejemplo, una patente obligatoria, en su política de fijación de precios.

En cuanto a la propiedad intelectual, no hay ninguna prueba que garantice que este modelo de innovación sea el mejor, que sea mejor que otros que no suponen altos precios finales en los fármacos. En cambio, sí hay efectos negativos como el *evergreening* («reverdecimiento»), o presentar como innovadores medicamentos que no ofrecen ninguna mejora terapéutica.

La dificultad para acceder a las herramientas de investigación *upstream* puede ralentizar o detener la investigación, desalentando nuevas investigaciones en campos fuertemente patentados.

Finaliza la compareciente su exposición sobre la materia objeto de la Ponencia reiterando las propuestas de Médicos del Mundo dentro de su campaña «NoEsSano»:

- El primer paso es la introducción de transparencia en el sistema y garantizar un debate público informado.

- Es preciso introducir criterios de interés público para toda inversión realizada por el Estado. Estos criterios afectan al precio final de los productos, el acceso de pacientes a ellos e, incluso, la propiedad misma de la innovación.

- Es necesario promover iniciativas de I+D basadas en nuevos modelos de innovación que no dependan exclusivamente de las patentes como incentivo a la investigación y modelo de negocio y que garanticen la cobertura universal de pacientes y enfermedades.

La conclusión de la compareciente es que el acceso a los medicamentos no puede ser un lujo; los medicamentos tienen que ser accesibles a todas las personas. Hay que construir un sistema de investigación médica eficiente, sostenible y que garantice el derecho universal a la salud y el acceso a los medicamentos que la población necesita a un precio asequible.

5. SESIÓN DEL 14 DE FEBRERO DE 2018.

5.1. COMPARECENCIA DE DÑA. VANESSA LÓPEZ GARCÍA. DIRECTORA EJECUTIVA DE LA FUNDACIÓN SALUD POR DERECHO.

Tras la presentación de la Fundación «Salud por Derecho», organización que lucha por la sensibilización de la sociedad y los dirigentes políticos ante las desigualdades en materia de salud y en el acceso a los medicamentos (forma parte de la plataforma «NoEsSano»), aborda la compareciente el tema objeto de la comparecencia desde la perspectiva de la Fundación a la que representa: la gran preocupación mundial por el alto precio de los medicamentos y por un modelo de innovación de fármacos fallido, puesto que sólo se investiga en medicamentos cuando son rentables, siguiendo una lógica especulativa, sin tener en cuenta, en muchas ocasiones, la ventaja terapéutica añadida, dentro de un modelo opaco que se basa más en la defensa de la propiedad intelectual que en la de la salud.

Ante este diagnóstico, soluciones que se están poniendo en marcha en el panorama internacional y que comparte «Salud por Derecho» son:

- Transparencia; es decir, que se conozca de forma pública cuáles son los precios que se pagan exactamente por los medicamentos.

- Innovación real; esto es, que se invierta en medicamentos que tengan un valor terapéutico añadido.

- Condiciones de inversión pública en I+D: que la financiación de la investigación vaya acompañada de condicionantes que aseguren el retorno social de la inversión en ciencia.

- Modelos de innovación alternativos que no recaigan en las patentes como incentivo único para la innovación.

- Uso de salvaguardas de los TRIPS, que incluyen, entre otros, las licencias obligatorias.

En España parece que no se están teniendo en cuenta estas recomendaciones internacionales. Es preocupante el alto precio de los fármacos, sobre todo el de los medicamentos para las enfermedades raras, cuando no hay evidencias sobre por qué fija un laboratorio el precio del medicamento ni conocimiento de cuáles son los costes reales del mismo.

En España hay acceso a los medicamentos, afirma la compareciente, en la mayoría de los casos. Pero el problema, a futuro, es el precio de los nuevos medicamentos: es dudoso que con estos precios todos los pacientes vayan a poder tener acceso a todos los medicamentos y para todas las dolencias.

Por otra parte, está el problema del coste de oportunidad; cuando hay recortes en sanidad, se dispone de menos recursos, no se entiende una factura farmacéutica que crece por costes injustificados. Es un problema ya de sostenibilidad del sistema sanitario. Como dato ilustrativo señala la compareciente que el gasto farmacéutico hospitalario ha crecido un 20 % entre 2014 y 2016.

Tras esta introducción y entrando ya en el tema concreto de la Medicina Personalizada, hay muchísimos retos en torno a la misma y son muchas las reflexiones que en el contexto de los expertos se hacen en cuanto a esta temática: si es pertinente o no y cómo hacerlo, si la inversión es suficiente, la protección de los datos clínicos y genéticos de los pacientes, el riesgo que pueda existir de que la investigación biomédica se oriente a enfermedades, focalizadas en poblaciones muy pequeñas y se pueda abandonar investigación biomédica en dolencias prevalentes...

Al margen de todos estos asuntos, se centra la compareciente en dos únicos puntos: los altos precios de las terapias y el retorno de la inversión pública en la investigación biomédica.

En cuanto al primero de estos dos puntos, los **altos precios de las terapias**, expone la compareciente algunos datos para centrar la cuestión:

En 2016, el gasto farmacéutico hospitalario ascendió a más de dos mil millones de euros, un incremento del 20 % respecto a 2014. De los quince principios activos que acaparan este coste del gasto farmacéutico hospitalario muchos son medicamentos que responden al paradigma de Medicina Personalizada.

La Medicina Personalizada alcanza el 35 % de las aprobaciones de la FDA, es decir, que cada vez habrá más fármacos de este estilo. Desde el año 2013 existen inmunoterapias para cáncer basadas en la tecnología CAR-T, con un precio de 400.000 dólares por paciente.

Desde No Es Sano se denuncia el desconocimiento del coste real de este tipo de terapias y de los criterios que se han aplicado para la fijación del precio; en España existen dos hospitales, el Hospital Clínic de Barcelona y el de San Juan de Dios que aplican ya estas terapias por solo 65.000 €, frente a los 400.000 \$ en Estados Unidos.

En conclusión, cualquier Estrategia de Medicina Personalizada y, específicamente, la gestión de la política farmacéutica, tiene que venir acompañada de medidas que contribuyan a bajar de forma dramática el precio de los medicamentos. «Salud por Derecho» hace al respecto dos propuestas:

— Propuesta 1: Que se conozcan de forma pública costes reales de los medicamentos, que los precios se fijen con la industria en una negociación transparente, y que venga acompañada de una auditoría de los costes reales de I+D y de producción del medicamento.

— Propuesta 2: Que se cambie el paradigma de fijación de precios, que no se haga en función del valor, sino del coste real del producto (I+D y producción), más un beneficio razonable (en torno a un 10 %, máximo un 20 %).

La fijación de precios en torno al valor lleva a una escalada de precios sin límite, porque ¿cuál es el precio de la vida? La vida no tiene precio, concluye la compareciente.

Por lo que se refiere a la segunda cuestión, **la inversión pública en investigación biomédica**, subraya, primeramente, la compareciente la importancia de asegurar el retorno de la inversión pública en ciencia biomédica.

En España el importe total de la financiación proveniente de las Administraciones Públicas para investigación biomédica, según datos del INE, fue, en 2016, de 604.119 millones de euros. De este importe, las empresas del sector Farmacia (según CNAE) habrían ejecutado 5.664 millones de euros.

No hay información, sin embargo, de cómo redunda esta financiación en el desarrollo de terapias; lo que es incuestionable es que la investigación pública tiene un rol fundamental para el desarrollo de la investigación de cualquier país.

En el Reino Unido, un estudio reciente pone de manifiesto que los ciudadanos pagan precios demasiado altos por los medicamentos: un 65 % de los medicamentos fundamentales para el cáncer han sido desarrollados con tecnologías del *Medical Research Council* (MRC) y que, sin embargo los royalties

que recibe el Gobierno por ello son muy limitados si se comparan con los beneficios que obtienen las empresas que los comercializan.

Se trata, por tanto, de que se haga una mayor inversión en ciencia (en España estamos en los últimos puestos en inversión pública), pero también de que se haga asegurando el retorno social de la inversión pública. Es fundamental para el desarrollo de una Medicina Personalizada de Precisión.

Todo esto ocurre porque:

- No existe una **trazabilidad** de las inversiones públicas en Investigación.
- Los acuerdos de colaboraciones de hospitales, universidades, etc. con la industria, tienen un **retorno cuestionable**.
- No hay **condicionalidades** que acompañen a la financiación pública en I+D ni en los contratos de transferencia de tecnología (que incluyen, por ejemplo, dificultativas cláusulas de confidencialidad).

Las propuestas en este punto de «Salud por Derecho» son:

- Introducir mecanismos para asegurar la trazabilidad de la inversión pública en investigación.
- Que todos los pliegos de condiciones de financiación pública de investigación y acuerdos de transferencias tecnológicas tengan licencias no exclusivas, que incluyan cláusulas que permitan un control del precio de los productos, y que permitan revisar las cláusulas de confidencialidad.

Termina la compareciente su exposición informando de que, en la actualidad, «Salud por Derecho» está desarrollando un estudio sobre la situación de la investigación biomédica en España y dónde son necesarios cambios, en un análisis comparativo con otros países.

5.2. COMPARECENCIA DE D. PEDRO MATA LÓPEZ. PRESIDENTE DE LA FUNDACIÓN DE HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR.

El compareciente explica, al inicio de su intervención que, a lo largo de la misma, intentará demostrar cómo la Hipercolesterolemia Familiar (en adelante HF), puede convertirse en un modelo de Medicina predictiva y cómo España puede posicionarse como referente internacional en la HF, tras lo cual pasa a detallar el esquema que va a seguir para esta demostración:

1. Clasificación de los test genómicos basada en la evidencia.
2. Hipercolesterolemia Familiar como modelo de Medicina predictiva.
3. Enfermedad coronaria en la HF.
4. Registro HF en España (SAFEHEART).
5. Estudio coste-eficacia de un Plan Nacional de Detección de HF.
6. Ecuación de predicción del riesgo cardiovascular en HF.

1. Clasificación de los test genéticos basada en la evidencia

Antes de abordar el primer punto de la exposición, el compareciente presenta la Fundación HF: es una asociación creada en 1997, singular en cuanto que formada por pacientes y profesionales sanitarios, que surge con el fin de concienciar y ayudar a las familias con HF e influir en las políticas de salud, fomentando la detección y el tratamiento precoz. Entre sus logros se cuentan el reembolso del tratamiento crónico con estatinas (2004) y ezetimiba (2008), y el desarrollo de un biochip para detectar la HF (2006). Varias Comunidades Autónomas han aprobado ya el diagnóstico genético para la HF e incluso han puesto en marcha un programa de detección genética de la HF, en el que participa el médico de atención primaria. En el ámbito internacional, la Fundación ha creado una red con países iberoamericanos y mantiene contactos permanentes con Estados Unidos. Actualmente, se encuentra pendiente de aprobación por el Consejo Interterritorial del Ministerio de Sanidad el Programa Nacional de Detección de la HF.

La HF reúne todos los requisitos para hablar de un modelo de Medicina de Precisión, que, según el compareciente es la aproximación molecular individualizada, que valora el riesgo y el cuidado clínico de una enfermedad. Integra las cuatro «P»: Medicina Predictiva, Medicina Personalizada, Medicina Preventiva y Medicina Participativa. Como Estrategia global de salud, integra diferentes avances científicos y técnicos, datos de genómica, de imagen, epidemiológicos y medioambientales. En fin, además, es una estrategia sostenible para los Sistemas de Salud.

¿Cuál es la utilidad de los test genéticos? Tienen efectos sobre el diagnóstico y las implicaciones pronósticas. Asimismo, aportan beneficios en la salud para los pacientes y sus familiares y sirven de ayuda para ajustar el tratamiento. Por otro lado intervienen en el desarrollo de nuevos fármacos y tienen un impacto económico positivo en los sistemas de salud.

El Centro para la Detección de Enfermedades de Estados Unidos, basándose en la evidencia científica, ha clasificado la prioridad de los test genómicos en diferentes grados. En el grado 1 se encuentra la detección genética de la HF junto con el cribado del cáncer de mama y ovario familiar. Y es un hecho que lo más coste-eficaz para un sistema de salud es la identificación genética de la HF.

Esto es así porque la HF es el trastorno genético más frecuente en el humano (prevalencia de 1/200-300 personas; en España hay más de 180.000 personas que la padecen). Se produce por mutaciones en tres genes (ApoB, PCSK9 y principalmente, el r-LDL), con una penetrancia del 100 %: se transmite a la mitad de la descendencia, se tiene desde el nacimiento y afecta por igual a mujeres y varones. Aunque su expresión fenotípica es variable, se suele presentar clínicamente como un aumento de los niveles de colesterol (CT >290 mg/dl), presencia ocasional de xantomas tendinosos (depósitos de colesterol) y, más frecuentemente, enfermedad cardiovascular prematura.

Es un trastorno genético grave, con una prevalencia de 1/230-300 HF heterocigota y 1/400.000 HF homocigota. Sin embargo, la mayor parte de la población que padece este trastorno está sin diagnosticar y sin tratar. La detección en España es sólo del 20 % de la población que la padece (un 80 % continúa sin diagnosticar ni tratar). En el registro español el 54 % de los varones y el 22 % de las mujeres presentan enfermedad cardiovascular en la quinta década de la vida. La presencia de enfermedad cardiovascular prematura disminuye su esperanza de vida en 20-30 años; por tanto, la HF es un problema de salud pública, y su diagnóstico y tratamiento es, a decir del compareciente, obligatorio.

Un logro recientemente alcanzado en Estados Unidos es la obtención de un código para la clasificación de esta enfermedad: ICD-10 (antes simplemente se la denominaba «hiperlipemia»).

2. La HF como modelo de Medicina predictiva

En la detección y tratamiento de la HF hay límites y barreras que es preciso identificar:

- La mayoría de los pacientes con HF están asintomáticos y, por ello, se encuentran en el primer nivel asistencial, que, por tanto, va a tener un papel clave en una futura Estrategia de detección.
- Los pacientes con HF más graves suelen diagnosticarse en la especializada.
- No se sospecha HF en pacientes con enfermedad coronaria con otros FRCV.
- Tratamiento en monoterapia o combinado es insuficiente.
- El tratamiento se suele comenzar en edades tardías.
- No hay concienciación en los sistemas de salud.
- Faltan programas de detección.

¿Por qué es necesario un programa de cribado genético de la HF? Cumple los criterios de la Organización Mundial de la Salud para el cribado genético de una enfermedad: es un trastorno grave, que se puede detectar cuando todavía no ha dado síntomas, tiene un diagnóstico de certeza y un tratamiento eficaz. El diagnóstico genético puede mejorar la detección precoz de la HF; facilita el cribado en cascada familiar, evita el solapamiento con otras hipercolesterolemias; es coste-eficaz; es decir, que es útil tanto para los pacientes y sus familias como para la sociedad. Y lo más importante, si se trata de una enfermedad genética, el diagnóstico debe ser genético.

3. Enfermedad coronaria en la HF

La principal complicación de la HF es la enfermedad coronaria prematura, que padecen las personas en la quinta década de la vida, con una prevalencia muy variable (de 3-14 veces mayor que el resto de la población), según se analice en la era pre-estatina o post-estatina. El fenotipo de la HF se asocia con aumento en la morbi-mortalidad por enfermedades cardiovasculares y el riesgo de una HF es elevado en adultos jóvenes con enfermedad cardiovascular. La HF conduce a envejecimiento cardiovascular de unos 20 años en varones y de algo más (entre 20 y 30) en mujeres. Todo esto se puede evitar con la detección y el tratamiento precoz de la patología.

Explica el compareciente, con un caso concreto, la importancia que tiene para las familias el estudio del cribado genético de la HF, que es clave para la cuestión que se trata de la Medicina Personalizada, que integra, además de la genómica, el desarrollo de la imagen.

4. Registro HF en España (SAFEHEART)

¿Cuáles son la importancia y el papel de un registro de HF en los sistemas de salud?

- Observación de la historia natural de una enfermedad.
- Identificación de necesidades clínicas no cubiertas.
- Mejora del cribado familiar.
- Evalúa la eficacia del diagnóstico y seguridad del tratamiento.
- Identifica el perfil clínico de riesgo, en pacientes con y sin episodios, cardiovascular.
- Facilita la identificación de predictores de enfermedad cardiovascular.
- Evalúa la morbi-mortalidad cardiovascular.
- Mejora la información en las recomendaciones de guías clínicas.
- Evalúa la calidad del cuidado médico.
- Proporciona datos para la planificación sanitaria y evaluación económica.

En España se ha hecho un registro de este tipo, denominado SAFEHEART, por su acrónimo inglés, (<http://safeheart.colesterolfamiliar.org/>), configurado como un estudio prospectivo, de corte, abierto, de seguimiento de familias con HF —no de intervención—. Participan en él 30 hospitales y centros de atención primaria —vertebra, por tanto, el Sistema Nacional de Salud—. En él se incluyen primeramente los casos índice con diagnóstico genético y, luego, sus familiares mayores de 14 años.

Este estudio o registro pertenece a la «Fundación HF» y ha recibido fondos del Instituto de Salud Carlos III y del Centro Nacional de Investigación Cardiovascular. Además de datos clínicos, hay un reservorio de muestras biológicas en el Instituto de Investigación Cardiovascular de Cataluña.

Sus objetivos son:

- Determinar el riesgo absoluto y relativo de mortalidad total y cardiovascular.
- Determinar el riesgo relativo de episodios cardiovasculares no fatales.
- Analizar el valor pronóstico de los factores de riesgo clásicos (dieta, tabaco, HT), Lp(a), tipo de mutación y polimorfismos genéticos en la expresión de la HF.
 - Identificar marcadores biológicos de riesgo cardiovascular.
 - Evaluar el papel de la imagen coronaria en la aterosclerosis y en el riesgo cardiovascular.
 - Evaluar los nuevos tratamientos.
 - Estimar la calidad de vida y seguridad del tratamiento a largo plazo.

En este registro, que se comenzó en el 2004, hay hoy incluidas casi 5.000 personas, que suponen 900 familias, con inclusión de familiares afectos —la mayoría, unos 5 ó 6 casos por familia— y no afectos, también menores de 18 años, de todas las Comunidades Autónomas y con la presencia de más de 201 mutaciones diferentes, de las 400 que existen en España (en el mundo se han descrito más de 1.500 mutaciones).

5. Estudio coste-eficacia de un Plan Nacional de Detección de HF

A petición del Ministerio de Sanidad se ha realizado un estudio de coste-eficacia de un Plan nacional de detección de la HF con datos reales del registro español. Si se considera un horizonte de 10 años (2017-2026) para la aplicación de esta Estrategia en España y se detectan 9.000 casos al año (2.250 casos índices y 6.750 familiares), se pueden evitar 847 episodios coronarios no mortales, 203 muertes coronarias y la pérdida de 200.000 días de productividad laboral. En resumen, por cada 6 u 8 HF detectadas y tratadas, se evita un episodio coronario o infarto de miocardio en los próximos 10 años.

Por tanto, una Estrategia tiene grandes beneficios:

- Beneficios sanitarios: disminución del riesgo de enfermedad cardiovascular precoz y disminución del riesgo de muerte.
- Beneficios sociales: muertes evitadas, años de vida ganados
- Beneficio económico: aumento de la población activa.

En resumen: la inversión en salud, en este caso, retorna en el bienestar de la sociedad y, por tanto, resulta rentable.

6. Ecuación de predicción del riesgo cardiovascular en HF

Los pacientes con mutación genética de alelo defectuoso —no nulo— tienen una mejor respuesta al tratamiento. De ahí la importancia de la Medicina Personalizada de precisión mediante la determinación genética.

Por otra parte, los pacientes con HF no tienen el mismo riesgo de presentar una enfermedad cardiovascular. Para evaluar el riesgo cuantitativo de desarrollar una enfermedad cardiovascular en los próximos 5 y 10 años, se ha desarrollado por primera vez, con datos del registro español SAFEHEART, una ecuación que mediante ocho variables sencillas predice a nivel individual el riesgo cardiovascular en la HF.

Como resumen de su exposición, extrae una serie de conclusiones finales el compareciente:

- La HF cumple con los criterios de la OMS para el cribado genético.
- Se conoce la HF, el elevado riesgo de enfermedad cardiovascular que lleva aparejada y cómo prevenirla.
- Un programa de cribado genético familiar y una Estrategia nacional en cascada es coste-eficaz.
- SAFEHEART confirma el valor de un Registro Nacional y mejora el cuidado de la HF.
- La ecuación de riesgo (SF-RE) predice el riesgo de nuevos eventos cardiovasculares.
- Los nuevos fármacos (inhibidores de PCSK9) cubren una necesidad médica no cubierta.
- La HF sirve como modelo de enfermedad cardiovascular de precisión.

6. SESIÓN DEL 27 DE FEBRERO DE 2018.

6.1. COMPARECENCIA DE D. ÍÑIGO DE MIGUEL BERIAIN. INVESTIGADOR DISTINGUIDO DE LA UNIVERSIDAD DEL PAÍS VASCO. IKERBASQUE RESEARCH PROFESSOR. MIEMBRO DEL GRUPO DE INVESTIGACIÓN CÁTEDRA DE DERECHO Y GENOMA HUMANO DE LA UNIVERSIDAD DEL PAÍS VASCO (UPV/EHU).

El compareciente inicia su exposición manifestando su preferencia, de entre todas las opciones terminológicas, por la de Medicina Personalizada, que entiende distinta de Medicina Genómica. Utiliza la Medicina Genómica, pero no es sólo genómica. No son términos idénticos, no quieren decir lo mismo.

La Medicina Genómica tiene como uno de sus fines el de hacer posible la Medicina Personalizada. Pero no todo lo que permite personalizar la medicina es Medicina Genómica, la cual, desde el punto de vista de la prognosis de enfermedades, no siempre satisface las expectativas. La Medicina Genómica —explica el compareciente—, si no se refina, lleva en ocasiones a un exceso de intervencionismo, motivado por un exceso de pensamiento negativo: se cree que se van a desarrollar más enfermedades de las que luego se acaban desarrollando.

La Medicina Personalizada posee algunos mecanismos para corregir la Medicina Genómica y es, para el compareciente, antes que nada, una filosofía. No tiene tanto que ver con técnicas concretas como con la forma de ver la medicina. Con la Medicina Personalizada se trata de dar el tratamiento idóneo al paciente adecuado. Se define, en el ámbito europeo, como «una adaptación de la atención sanitaria al usuario, que se acomode a las diferencias individuales en la mayor medida posible en todas las fases del proceso, desde la prevención o el diagnóstico hasta el tratamiento o el seguimiento de la evolución del paciente».

Hay múltiples preguntas médicas que no pueden responderse con la Medicina Genómica, pero sí a través de otros medios, como los dispositivos inteligentes, la inteligencia artificial o los **algoritmos predictivos**.

Los algoritmos predictivos son modelos matemáticos con los que se intentan, a través de la combinación de muchas variables, predecir patologías. Es decir, son mecanismos que permiten la formulación de hipótesis a través del análisis de millones de datos (*Smart data*), que acaba seleccionando cuáles de entre todos ellos son significativos a la hora de establecer una relación determinista entre unos hechos y otros.

Los algoritmos predictivos hacen prognosis. No sólo prognosis, pero también prognosis. Y de entre todas sus funciones (el diagnóstico es otra), esta resulta la más relevante, ya que adivinar el futuro resulta sumamente complejo para el facultativo. No obstante, también tienen limitaciones. No dicen por qué se produce un determinado acontecimiento, pero sí si se va a producir y cuándo y cómo. Es decir, que con

estos algoritmos se podrá anticipar el futuro, pronosticar cuál será el tratamiento óptimo que un paciente necesita, pero lo que no se sabrá es por qué.

El compareciente expone un ejemplo práctico del programa piloto de Stanford. El programa parte de la idea de que de los médicos que atienden a los pacientes que acuden a urgencias suelen hacer una prognosis muy optimista de la curación de los pacientes y, en consecuencia, los pacientes reciben terapias que al fin no les son útiles y se demora su envío a cuidados paliativos. Sobre la base de esta idea, se crea un algoritmo capaz de detectar desde el primer momento qué pacientes sobrevivirán entre tres y doce meses desde el día posterior a su admisión en un centro hospitalario para tomar una decisión sobre si aplicarles un tratamiento o acudir a paliativos.

El algoritmo fue enormemente complejo, porque se hizo sobre la base de más de 200.000 historias clínicas e introdujo más de 13.000 variables, pero el resultado fue positivo y ha pasado a plantearse su utilización en la práctica médica.

Tiene muchas ventajas pero también presenta problemas e incógnitas. Además, de que toda prognosis tiene un **margen de error**.

Para ilustrar esta afirmación, el compareciente expone un caso posible.

Puede ocurrir que el algoritmo indique que el paciente no va a vivir más de doce meses, por lo que se recomiendan cuidados paliativos, no tratamiento. El facultativo puede no estar de acuerdo y recomendar al paciente que se trate, pero el sistema de salud público deniega el tratamiento por considerarlo un coste fútil. El paciente acude entonces a un centro privado, en el que le aplican el tratamiento y sobrevive más de doce meses. Los efectos de esta situación serían devastadores para el sistema de salud, porque la noticia sería, sin duda, que a una persona se le ha denegado un tratamiento curativo por un problema de costes.

Otros problemas que plantea el uso de algoritmos son:

- **Transparencia/opacidad:** ¿cuánta información se debe dar al paciente sobre el uso de estos mecanismos, el tipo de datos que usan, su lógica interna, etc.?

- **Problemas a la hora de diseñar los propios algoritmos:** ¿se pueden usar datos como raza, color de la piel, procedencia social, etc.? ¿O esto implica discriminación?

- **Algoritmo vs. Facultativo:** ¿qué hacer si un facultativo disiente de la prognosis automatizada?

- **Utilización de datos del paciente:** ¿se pueden utilizar datos de salud del paciente sin su permiso para elaborar una prognosis?

- **Límites del derecho a la asistencia sanitaria:** ¿puede un paciente solicitar un tratamiento diferente al que aconseja un mecanismo predictivo, si esta decisión implicará un coste más elevado para la sanidad?

Hay algunas respuestas normativas a estas preguntas, que pueden ser distintas de las que se den en un futuro. En cualquier caso, hay que tenerlas presentes porque estos mecanismos, que hoy son novedosos, en un plazo de cinco años podrían estar empezando a utilizarse en la clínica.

6.2. COMPARECENCIA DE D. FEDERICO PLAZA PIÑOL. VICEPRESIDENTE DE LA FUNDACIÓN INSTITUTO ROCHE.

En representación de la Fundación Instituto Roche —que trabaja bajo el lema «Anticipando el futuro. Acelerando los cambios»— el compareciente dedica su intervención a explicar el informe de dicha Fundación, presentado el pasado año, titulado «Propuesta de Recomendaciones para una Estrategia Estatal de Medicina Personalizada de Precisión»; un documento que se ha hecho desde la sociedad civil, por un grupo de expertos relevantes en la materia, independientes y con distintos perfiles profesionales, aportando cada uno de ellos su visión y sus propuestas para formular las recomendaciones para la aplicación de la Medicina Personalizada de Precisión en la práctica clínica habitual en nuestro Sistema Nacional de Salud.

Para situar su exposición, el compareciente comienza definiendo la Medicina Personalizada de Precisión como «la identificación y aplicación de los abordajes preventivo, diagnóstico y terapéutico más efectivos para cada paciente, utilizando como herramienta la Medicina de Precisión». Incorpora estrategias de diagnóstico y tratamiento eficaces y seguras y aporta soluciones para la sostenibilidad de los sistemas sanitarios.

La Medicina Personalizada de Precisión ha empezado a utilizarse ya en Oncología y en Enfermedades Raras, pero también en otras áreas como Cardiología, Psiquiatría, o Neurología entre otras, tendrá mucho que decir.

Hay distintas nomenclaturas para referirse a Medicina Personalizada de Precisión: en América se habla de Medicina de Precisión y en Europa de Medicina Personalizada. Para el documento se consensuó el término, después de largos debates, de Medicina Personalizada de Precisión.

La Medicina Personalizada de Precisión va más allá de la Medicina Genómica porque integra también datos procedentes de otras ciencias ómicas, de otras técnicas de diagnóstico como el diagnóstico por imagen, datos de historia clínica y del entorno del paciente (exposoma).

La Medicina Personalizada de Precisión supone un cambio de paradigma en el sistema sanitario. Exige actualizar la cartera de servicios del Sistema Nacional de Salud porque es una forma diferente de abordar la enfermedad y supone un enfoque integral de la misma tanto en la prevención como en el diagnóstico y el tratamiento.

¿Por qué una **Estrategia de Medicina Personalizada de Precisión**? Por seis razones, articuladas en torno a seis conceptos:

1. **Calidad**: contribuir a mejorar los resultados clínicos en los pacientes, con la consiguiente mejoría en la calidad y la cantidad de vida.

2. **Anticipación**: anticiparnos a los continuos avances científicos en este ámbito, apuntando líneas de trabajo, sentando las bases para su implantación, acelerando y facilitando el acceso y adaptando los mismos a las necesidades de nuestro entorno.

3. **Equidad**: contribuir a la equidad y acceso a una asistencia de precisión, personalizada y de la máxima calidad.

4. **Sostenibilidad**: contribuir a la racionalización del gasto sanitario y a la sostenibilidad de nuestro sistema nacional de salud. La buena implementación de una Estrategia de Medicina Personalizada lleva consigo herramientas para medir y mejorar la sostenibilidad.

5. **Vanguardia**: posicionar a España en la vanguardia de la aplicación de estrategias de Medicina Personalizada de Precisión.

6. **Datos**: avanzar en la generación de datos que permitan generalizar las iniciativas que demuestren su coste-efectividad. Muy importante es no sólo obtener datos, sino saber ordenarlos, organizarlos y conectarlos con conocimiento que permita interpretar tal información.

¿Cómo adaptar al sistema español una Medicina Personalizada de Precisión?

Lo primero que hay que hacer —y que hace el estudio de la Fundación Instituto Roche— es analizar cómo se ha hecho en países de nuestro entorno (Estados Unidos, Canadá, Francia, Inglaterra, Alemania, Estonia y Finlandia; así como en el ámbito de la Unión Europea, el proyecto «Permed»...) y, a partir de este análisis de las experiencias internacionales y de las coincidencias entre ellos, identificar las necesidades en nuestro sistema sanitario y los aspectos clave para dar el salto de los conocimientos teóricos a la realidad de nuestro país.

El estudio de la Fundación Instituto Roche ha identificado doce aspectos y/o elementos comunes en los planes y estrategias de los países de nuestro entorno, y necesarios para el desarrollo de una estrategia a nivel nacional:

- Estrategias integradas en el Sistema Nacional de Salud.
- Marco normativo de seguridad y gobernanza.
- Explotación masiva de información.
- Integración de la información en la práctica clínica, soporte a la toma de decisiones terapéuticas.
- Redes de centros acreditados.
- Colaboración empresarial y elemento de crecimiento económico.
- Formación a profesionales.
- Difusión, formación y participación de la sociedad. Empoderamiento.
- Apoyo gubernamental.
- Financiación específica.
- Programas de Cohorte.
- Pilotos en áreas terapéuticas de alto impacto.

El análisis de las estrategias y recomendaciones internacionales permitió elaborar unas Recomendaciones, generales (consenso, presupuesto, participación de instituciones, coordinación con las estrategias de diferentes patologías, impulso del Carlos III y evaluación de resultados) y específicas,

organizadas éstas en torno a seis áreas o hilos conductores, y respecto de las cuales el compareciente hace especial hincapié en lo que considera de mayor interés en cada punto, por haber derivado en acciones posteriores:

— **Regulación, Seguridad y Gobernanza:** se hace necesario el desarrollo de un marco normativo y de actuación que genere confianza y promueva la transparencia, así como un presupuesto específico para la Estrategia.

— **Formación y Comunicación:** sería conveniente incluir la Medicina Personalizada de Precisión en los planes de formación académica y especializada, en la formación reglada y en los estudios universitarios, así como en los hospitales, centros de salud y la sociedad en general. Además, habría que acreditar las áreas o disciplinas emergentes, como la genética o la bioinformática.

— **Traslación al modelo asistencial:** es preciso dotar de herramientas de análisis y almacenamiento de datos así como adoptar el proceso de evaluación de tecnologías sanitarias y biomarcadores.

— **Cohesión y cooperación:** se requieren estructuras y procesos que faciliten el acceso a información compartida así como establecimiento de sistemas que garanticen la protección de datos. Es preciso acreditar centros de referencia.

— **Almacenamiento, análisis y acceso a la información:** es imprescindible contar con una Historia Clínica Electrónica (HCE) interoperable y con un conjunto de datos mínimos, para poder medir resultados en salud y tomar decisiones en función de esos resultados. Los sistemas de información de las distintas Comunidades Autónomas y hospitales han de hacerse compatibles. Es necesaria una estructura y procesos que faciliten el acceso a la información compartida y que cuente con las asociaciones de pacientes. Es importante, en este punto, el papel de los centros de computación, porque un punto crítico de la Estrategia es saber dónde y con qué garantías se almacena la información.

— **Investigación e Innovación (I+I):** hay que establecer una estructura organizada para potenciar la investigación en torno a la Medicina Personalizada de Precisión en nuestro país.

En fin, el compareciente menciona las instituciones que han apoyado este informe impulsado por la Fundación Instituto Roche: Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), Sociedad Española de Neonatología (SENEO), Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH), Sociedad española de farmacología clínica, Asociación Española de Pediatría (AEP), Asociación Española de Genética Humana (AEGH), Sociedad Española de Farmacogenética y Farmacogenómica (SEFF), Sociedad Española de Formación Hospitalaria (SEFH), Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) y la Sociedad Española de Anatomía Patológica (SEAP-IAP).

Y para finalizar, el compareciente menciona las iniciativas más recientes de la Fundación-Instituto Roche:

— La elaboración de un mapa de iniciativas en Medicina Personalizada de Precisión en las diferentes Comunidades Autónomas, para conocer realmente cuál es el punto de partida.

— La creación de un Observatorio de Tendencias en medicina Personalizada de Precisión cuya misión es identificar áreas en fase incipiente de desarrollo y que supondrán más adelante avances disruptivos para trabajar con anticipación. Hay tres áreas identificadas ya: Microbioma, Medicina Preventiva Personalizada y Biología de Sistemas y en las que se está trabajando en la actualidad.

— La puesta en marcha de la cátedra en Medicina Personalizada de Precisión en la Universidad Autónoma de Madrid, que trabaja en formación postgraduada (máster), formación de residentes, proyectos relacionados con biomarcadores, entre otros.

6.3. COMPARECENCIA DE D. VICENTE GUILLEM PORTA. PRESIDENTE DE LA FUNDACIÓN PARA LA EXCELENCIA Y LA CALIDAD DE LA ONCOLOGÍA (ECO).

Como oncólogo médico, enfoca el tema el compareciente desde la perspectiva de la necesidad y oportunidad de desarrollar una Medicina Genómica en España, ajustándose al siguiente esquema:

Importancia del cáncer:

- Epidemiología.
- Avances en Oncología.

Cambios revolucionarios en oncología:

- Secuenciación del genoma humano.
- El tratamiento dirigido a dianas moleculares.
- Biopsia líquida.

Medicina Personalizada:

- Retos.
- Experiencias internacionales.
- Conclusiones.
- Recomendaciones.

I. El cáncer es un **reto de primera magnitud en España**. Cada año se diagnostican en España casi 250.000 casos, mueren por su causa más de 100.000 y la prevalencia de esta enfermedad está alrededor del millón y medio de personas. Es la primera causa de mortalidad en hombres y la segunda en mujeres, tras las enfermedades cardiovasculares. Uno de cada tres hombres y una de cada dos mujeres tendrán cáncer a lo largo de su vida. Pero cada año disminuye la mortalidad de los pacientes con cáncer y se curan más: dos de cada tres personas con cáncer viven más de cinco años tras su diagnóstico y se curan hoy más del 60 % de los que lo padecen.

Esto es, en parte, gracias a los grandes avances en oncología a todos los niveles (prevención primaria y secundaria, al desarrollo tecnológico y, sobre todo, al mejor conocimiento y comprensión de la célula tumoral).

Menciona, a continuación, el compareciente, algunos importantes **avances en desarrollo de la tecnología**:

- En cirugía: cirugía robótica, laparoscopia, radiocirugía.
- En imagen: TAC, RM, PET, radiología intervencionista.
- En radioterapia: IMRT, BT alta tasa radiocirugía, radioterapia intraoperatoria.
- En laboratorio: inmunohistoquímica, biología molecular, genética, microarray, NGS, etc.

II. Pero los más grandes avances en oncología se han dado en el **conocimiento y comprensión de la biología molecular**, en tres niveles:

- Conocimiento de los genes implicados en inducción y desarrollo.
- Descubrimiento de múltiples nuevas dianas terapéuticas
- Desarrollo de nuevos fármacos.

Estamos en la época más productiva de la humanidad en investigación oncológica, porque se está generando una gran cantidad de conocimiento y se están estableciendo las bases moleculares del cáncer; conocimiento que se trasvasa desde la investigación básica a la clínica (investigación traslacional)

En los años 70 se conocía que había una célula con un núcleo, un citoplasma y poco más; sin embargo, a partir del 2001 (año en que se terminó de descifrar el genoma humano, tras 11 años de trabajo y más de 3.000 millones de dólares de inversión) se conocen múltiples vías de señalización por las que el tumor se induce y puede crecer y desarrollarse: se ha determinado la secuencia de mutaciones genéticas en más de veinte cánceres y la comprensión de los cambios genéticos ha permitido desarrollar nuevas terapias basadas en la identificación de dianas terapéuticas.

¿Qué hemos aprendido tras el proyecto «Genoma Humano»?; se pregunta el compareciente. Y concreta:

- Que los tumores sólidos presentan gran carga mutacional (algunos, hasta un millón de cambios).
- Que no todas las mutaciones son importantes, sí las *drivers* (las que son capaces de inducir el desarrollo y crecimiento de los cánceres y pueden estar vinculadas a procesos celulares y vías de señalización).
- Que gracias a estas mutaciones moleculares podemos clasificar el cáncer según perfiles genómicos.
- Que la diversidad patológica conlleva diversidad de tratamientos (terapia individualizada).

— La identificación de biomarcadores moleculares (de riesgo, pronósticos y predictivos, de resistencia y de toxicidad al tratamiento).

Con ello se tiene ya otra visión del cáncer: la de las mutaciones que se desarrollan en una serie de tumores que son iguales con independencia del origen en que se desarrollen. De la oncología clínica de 1970, basada en los tratamientos locales (cirugía, la radioterapia y paliativos) se pasó a la oncología patológica en el año 2000, con los tratamientos de quimioterapia, y, en el 2017, estamos ya en una oncología absolutamente molecular, que prioriza los tratamientos individualizados basados en alteraciones moleculares.

Uno de los mayores avances de la oncología molecular es el desarrollo de los fármacos antidiana, de gran eficacia. Hoy en día, en una de las guías más importantes de práctica clínica, la guía de la NCCN, ya se contemplan 11 dianas moleculares en 7 tipos de cáncer y se dispone de más de 30 fármacos antidiana.

En cuanto al gran descubrimiento de la biopsia líquida, se fundamenta en que los tumores liberan pequeños fragmentos de ADN sanguíneo, que son detectables con tecnologías de alta sensibilidad. La biopsia líquida permite determinar las mutaciones presentes en el ADNtc, en una muestra de sangre del paciente.

Y una vez que se conoce el perfil molecular del cáncer, se puede dar un diagnóstico precoz, un pronóstico, un tratamiento personalizado, monitorizar la respuesta al tratamiento y saber si está creando resistencias moleculares a ese tratamiento o no. Con coste por muestra de unos 400\$ (según un estudio de la Universidad John Hopkins, de Baltimore, publicado este año en la revista americana *Science*).

Estamos, pues, en una nueva era, la de la Medicina Genómica, Medicina de Precisión, Personalizada o como se la quiera denominar. Tenemos una necesidad real de hacer test genómicos para identificar las mutaciones en cada paciente (porque permite seleccionar y descartar tratamientos) y para tener a los pacientes mejor informados).

III. La Medicina de Precisión es el futuro de la asistencia sanitaria. Se basa en tres pilares:

1. La lectura del ADN, con técnicas de secuenciación. (NGS y biopsia líquida)
2. El tratamiento de datos (clínicos y moleculares) y el almacenamiento e interpretación de los mismos (meta-análisis y meta-revisiones).
3. La traslación de los resultados a la práctica clínica (donde se aplican los nuevos fármacos —farmacogenómica y ensayos clínicos a medida—).

La Medicina Personalizada es un modelo de medicina joven, en crecimiento, que se plantea **retos** científicos (se necesita continuar mejorando el conocimiento), organizativos (cambios del modelo sanitario, trabajo en red, acceso universal a pruebas moleculares, historia clínica compatible), legales (marco regulatorio que asegure el tratamiento de los datos y la confidencialidad de la información), económicos (financiación/inversión a medio-largo plazo), de coordinación entre todos los actores (médicos, biólogos, patólogos, bioinformáticos, etc.) y de control de calidad del proceso (de los test y los datos); retos que conllevan un cambio importante en la forma de entender la medicina.

Otros retos que habría que abordar se plantean en el ámbito de la industria farmacéutica (conformar socios públicos-privados, cambios en ensayos clínicos, revisión del precio de los fármacos); de la universidad y el postgrado (inclusión en los programas de formación en Medicina Genómica y bioinformática); y de los pacientes y asociaciones (que participen en toma de decisiones).

La Medicina Genómica plantea también dilemas éticos, sociales y legales: la privacidad y confidencialidad de los datos, su almacenamiento, el manejo de datos y su análisis, el acceso equitativo a los fármacos. E insiste el compareciente en la calidad de resultados: «un mal test puede ser tan peligroso como un mal fármaco».

Y esta nueva forma de hacer medicina no se aplica sólo al cáncer, sino también a las enfermedades raras, el autismo, la depresión, la diabetes o la obesidad.

Ya hay muchas experiencias internacionales de implantación de este tipo de medicina (en Estados Unidos, Canadá, Europa —incluso países del Este—, Japón, China, Singapur, Australia), algunas de las cuales detalla el compareciente.

En Europa, existe un proyecto denominado «Horizonte 2020».

En España no hay una Estrategia en Medicina Genómica. Existe, además, una gran variación en el acceso a las determinaciones moleculares. Se han creado algunas plataformas que dan cobertura a

quien solicita, pero un 25 % de los pacientes actualmente no tiene acceso a los test genómicos, estándar, mientras que otro 25 % lo hace en laboratorios sin acreditación de control de calidad.

Para finalizar, esboza el compareciente sus **Conclusiones**:

- Estamos en medicina en la época de las cuatro «p»: predicción, previsión, prevención y participación
- La implantación de una medicina de Precisión requiere herramientas, financiación, formación, controles de calidad y evaluación.
- La Medicina de Precisión no es una opción, es una realidad que está transformando la asistencia sanitaria y la investigación biomédica, tanto desde un punto de vista conceptual como metodológico.
- Ofrece oportunidades extraordinarias para mejorar la salud pública y fomentar la investigación biomédica.
- Es una obligación ética y debería implementarse en la práctica clínica diaria porque asegura la **equidad** en el acceso a la innovación.

El desarrollo de una Medicina de Precisión no es una tarea fácil porque hace falta voluntad política, cambios en sistema sanitario y financiación. Pero la Medicina de Precisión se va a implantar en cualquier caso y, si no se dispone de una Estrategia, se hará sin la adecuada planificación que permita garantizar la calidad técnica y la equidad en el acceso a las mejores prácticas, vulnerando los derechos de pacientes y profesionales y arriesgando la solvencia del Sistema de Salud.

Finaliza el compareciente su exposición con la formulación de **recomendaciones**, tanto a nivel asistencial, como organizativo:

- A nivel asistencial:
 - La Administración debería definir una cartera de servicios, que incluya: qué biomarcadores deberían hacerse de forma estándar, dónde, con qué controles de calidad, y con una actualización periódica.
 - Debería asegurar la realización de pruebas básicas que tengan aplicabilidad en la clínica, a todos los pacientes; en caso contrario se crea inequidad.
- A nivel organizativo:
 - Desarrollar una Estrategia Nacional, consensuada entre, por una parte, autoridades, investigadores, médicos, sociedades científicas, industria farmacéutica y asociaciones de pacientes; y, por otro, los Ministerios de Sanidad, Educación, Economía, Hacienda y el Instituto de Salud Carlos III.
 - Con un presupuesto específico.
 - Impulsar la acreditación de centros de referencia para la realización de determinaciones y secuenciación genómica de alta calidad.
 - Trabajo en red de hospitales y centros diagnósticos de referencia, potenciando redes de investigación.
 - Analizar iniciativas externas (el ejemplo a seguir podría ser Francia).
 - Crear un Observatorio de seguimiento.

6.4. COMPARECENCIA DE DÑA. IRENE BERNAL CARCELEN. COORDINADORA CAMPAÑA «NO ES SANO».

La campaña «NoesSano» surge de la preocupación que existe por el alto precio de los medicamentos y agrupa a diversas asociaciones de distinto carácter (no gubernamentales, colegios profesionales, asociaciones científicas), que impulsan esta iniciativa.

Se articula bajo tres premisas fundamentales:

- Reforma de un sistema de innovación alternativo al sistema de patentes.
- Identificación de medidas que puedan permitir la repercusión en inversión pública sobre el ciudadano.
- Transparencia en el sistema de fijación de precios de los medicamentos y exigencia de rendición de cuentas.

BOLETÍN OFICIAL DE LAS CORTES GENERALES

SENADO

Núm. 341

13 de febrero de 2019

Pág. 57

El punto de partida de todo ello es la transparencia, y por eso en ella pone el acento la campaña «NoesSano».

Respecto de la cuestión concreta de la Medicina Personalizada, su visión es que:

- Son terapias de altísimo coste: hay que revisar el proceso de fijación de precios.
- Con el avance de este tipo de terapias se hace más necesario que nunca el avance en transparencia y rendición de cuentas.

Respecto de los mecanismos de transparencia en fijación de los precios de los medicamentos, ¿en qué punto estamos?, se pregunta la compareciente.

Pues bien, a principios de enero se abrió un espacio en la página web del Ministerio de Sanidad sobre la Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos y productos sanitarios. En este espacio figura el Reglamento y la composición de la Comisión, y dos notas sobre las últimas reuniones. Es un primer paso, aunque insuficiente, porque no se conoce el procedimiento de toma de decisión ni los dosieres que se han manejado. Es importante, más todavía cuando se trata de medicamentos de tan alto coste como los de las terapias de la Medicina Personalizada.

La **propuesta** que hace la compareciente ante la **falta de transparencia** en la fijación de precios de los medicamentos es conocer el coste real, que se facilite la información que permita conocer las evidencias clínicas sobre las que se ha basado la decisión de precio y financiación de un medicamento (apertura de dosieres).

A título de ejemplo, comenta la compareciente que hay medicamentos sujetos a acuerdos, a techos de gasto, de los que se desconoce casi todo. O en el caso de los medicamentos alto impacto, como son los de las enfermedades raras y la oncología —respecto de los que existe una gran preocupación por su elevado coste—, se desconoce el modelo, las variables que sustentan el precio, etc.

Sin información, con desconocimiento de estos acuerdos, es difícil hacer propuestas más allá de las genéricas.

Además de propuestas en cuanto a transparencia, se hacen otras por parte de la campaña «No es sano» en cuanto a la **rendición de cuentas** del gasto farmacéutico, puesto que hoy por hoy se accede sólo a ciertos datos (gasto hospitalario, volúmenes, número de envases). La campaña propone las siguientes **medidas**:

- Asumir las recomendaciones del Tribunal de Cuentas: mecanismos adicionales para el control y supervisión de las obligaciones de los laboratorios; del número de pacientes tratados; el cumplimiento del techo de gasto acordado, etc.
- Desglose del gasto por fármaco; por hospital, CC. AA.; por número de pacientes tratados. También datos desagregados por ejemplo, por género.
- Hacer más transparente la Comisión Interministerial de Fijación de Precios de los Medicamentos

En **conclusión**:

Es preciso que se tomen medidas por parte de los Gobiernos para mejorar este sistema de transparencia y rendición de cuentas en cuanto a la fijación de los precios de los medicamentos. Porque los recursos son finitos, y el ascenso de precios es insostenible y genera inequidad. Los expertos y los gobiernos coinciden en la necesidad de buscar estrategias.

Por otro lado, los proyectos de I+D biomédica con el apoyo de fondos públicos deben cumplir ciertas condiciones, entre ellas fomentar las licencias sin exclusividad, la obligatoriedad de compartir datos y la asequibilidad de los medicamentos resultantes. Sobre compartir los datos, permitiría que otros investigadores aprovecharan el conocimiento generado —aunque sea en parte— con fondos públicos.

Se ha de revisar el actual sistema de incentivos de propiedad intelectual.

Sería conveniente limitar la duración y el alcance de las patentes (retorno justo antes de 20 años).

Finaliza la compareciente su intervención reiterando una vez más la necesidad de progresar en materia de transparencia y rendición de cuentas en relación con la fijación de precios de los medicamentos, especialmente en la Medicina Personalizada, y de que se garantice la sostenibilidad del sistema sanitario, así como también la equidad en el acceso a los fármacos.

7. SESIÓN DEL 13 DE MARZO DE 2018.

7.1. COMPARECENCIA DE D. LUIS MIGUEL PASTOR GARCÍA. CATEDRÁTICO DE BIOLOGÍA CELULAR DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE MURCIA Y PRESIDENTE DE LA ASOCIACIÓN DE BIOÉTICA Y ÉTICA MÉDICA (AEBI).

Ciñe su exposición el compareciente a la explicación de los aspectos de ética médica en relación con el tema objeto de la comparecencia, abordando su explicación desde un punto de vista teórico.

Porque hay aspectos éticos que hay que tener en cuenta a la hora de implantar una Estrategia en Medicina Personalizada; aspectos que no hay que ver como obstáculo ni impedimento, sino como la garantía de unos bienes que hay que proteger y que están en el centro de las ciencias biosanitarias. Éstas no actúan sobre objetos, sino sobre personas cuya dignidad hay que preservar.

El punto de partida es la definición y concepto de Medicina Genómica (de Precisión o Personalizada, términos que asimismo se usan para referirse a esta disciplina), las técnicas de que se dispone y su finalidad. Al margen de las discusiones terminológicas, la Medicina Genómica puede suponer un coste económico para la sociedad, el advenimiento de un nuevo paradigma de la medicina y un enfoque terapéutico que pretende obtener más eficacia a través de una acción individualizada.

Centrándose en los aspectos éticos de la Medicina Personalizada hay que considerar una serie de cuestiones, a juicio del compareciente, a las que se viene prestando cada vez más atención desde hace algunos años. Éstas no son elementos decorativos o extrínsecos a las ciencias biomédicas y su ejercicio, sino que se encuentran en el origen de las mismas. Ciertamente, estos elementos éticos han ido modificándose en el devenir de los tiempos, pero siguen siendo imprescindibles.

Pero junto a esto puede existir un inconveniente que se puede derivar de este interés cada vez mayor por los aspectos éticos de la medicina, de conseguir «dominar nuestro propio dominio», y es el rechazo a la tecnociencia. Esto sería un error, porque lo que se trata de conseguir es más bien una humanización de la medicina y la tecnología sanitaria, de hacerlas a la medida del hombre.

A continuación el compareciente muestra un gráfico de un triángulo (en cuyo centro se sitúa la persona y su dignidad; a los lados la norma y la actitud, y en la base el bien), con el que quiere explicar cómo la persona se encuentra en el origen y el centro de las biociencias y los flujos que relacionan norma, actitudes y bienes en juego. En relación con esto trae a colación a Edmund D. Pellegrino, padre de la bioética, habla de que la medicina es, en esencia, «una empresa moral tejida de obligaciones éticas». La medicina no es sólo una ciencia especulativa, un arte, es también una práctica, cuyos bienes en juego son la vida del paciente, la transmisión de información... Todo esto está en la esencia de la buena medicina.

La **bioética**, en los últimos años, se interesa sobre todo por el déficit de protección de los bienes en juego, focalizándose en los principios morales. Se define como «el estudio sistemático de la conducta humana en el ámbito de las ciencias de la vida y la salud examinada a la luz de los valores y de los principios morales» o «la filosofía o ética racional de la investigación o práctica biomédica».

No se trata de contraponer la técnica y la ética, sino de compaginarlas. La bioética incluye tanto el «cómo» y el «qué» debo hacer en la investigación o en la asistencia en relación tanto con el bien integral del paciente como del profesional. En última instancia, lo que la bioética o la ética médica sostiene es que si es cierto que hay que objetivar la patología y abstraerla de la entidad de la persona, no lo es menos que no hay que olvidar lo más importante: la persona enferma. De modo que se pueda cumplir la máxima de Hipócrates, Claude Bernard y Marañón: «No hay enfermedades sino enfermos».

¿Qué **dilemas** tiene la Medicina Personalizada, en los que se pueden ver comprometidos los bienes humanos que hay que preservar o promover en la biomedicina? Enuncia el compareciente algunos de ellos:

- ¿Puede suponer la Medicina Personalizada un retroceso de la humanización de la asistencia e intensificar el paradigma técnico?
- ¿Se rige sólo la Medicina Personalizada por criterios de eficacia y eficiencia?
- ¿Puede ser un instrumento de discriminación o abandono de ciertas personas?
- ¿Acrecienta la pérdida de intimidad y libertad de las personas atentando a su integridad genética (que es la parte más nuclear de la identidad del sujeto)?
- ¿Constituye un artículo de lujo que puede romper la sostenibilidad del sistema de salud e ir en contra del bien común o interés general?

BOLETÍN OFICIAL DE LAS CORTES GENERALES

SENADO

Núm. 341

13 de febrero de 2019

Pág. 59

La respuesta a estas preguntas, para el compareciente, ha de ir por la vía de los **principios bioéticos siguientes**:

- Promoción y respeto de la vida humana y su dignidad.
- Principio terapéutico de la proporcionalidad.
- Libertad y responsabilidad en la relación clínica.
- Solidaridad y justicia en los servicios de salud, tanto en el acceso como en la participación.

¿Es contraria a estos principios la Medicina Personalizada? En términos absolutos se puede contestar a esta pregunta que no. Es más su puesta en marcha supone muchos avances concordes con esos principios. Así, la premisa de la Medicina Personalizada de que los pacientes son distintos y también su tratamiento; y, por ello, trata de dar a cada paciente el tratamiento adecuado, es algo que históricamente ha sido siempre uno de los fines de la medicina.

Por lo cual, las objeciones que se formulan desde el punto de vista ético a la Medicina Personalizada son más bien en relación con la implantación de la Estrategia, pero no existe una incompatibilidad esencial con los referidos principios bioéticos. Antes al contrario, la Medicina Personalizada protege el respeto al hombre a través de su dimensión corporal, pues ayuda a comprender su individualidad y singularidad.

Por eso, más que algo distinto, la Medicina Personalizada es una profundización en el propio ser de la medicina, que tiene aspectos muy **positivos**:

- Intensificación del acto sanitario, en cuanto se puede tratar al enfermo de un modo singular, adecuado al carácter irrepetible de cada persona.
- Se puede tratar la enfermedad desde la biología propia del paciente, sea hombre, mujer, niño, etc.
- Se potencia la acción específica sanitaria-el acto médico— por la prudencia, que ejercitan tanto el profesional de la medicina como el paciente.
- Se tiene más información; por tanto, se potencia la prevención, el diagnóstico, el pronóstico y el tratamiento.

En conclusión, la Medicina Personalizada es una gran oportunidad, una gran ayuda para la atención integral de la persona, para fortificar la relación sanitaria con el paciente, para disminuir el daño al mismo e incrementar la corresponsabilidad en la toma de decisiones. Permite que ellos puedan colaborar con la promoción de su propia salud.

En consecuencia, se intensifican todos los **principios** de la bioética en torno a la dignidad de la persona:

- Promoción y respeto
- Solidaridad y justicia
- Principio terapéutico
- Libertad y responsabilidad

Aun así, hay también **peligros** que no se pueden desconocer en la Medicina Personalizada:

- Que se potencie sólo la dimensión tecnocientífica.
- Que se olvide la visión holística de la medicina (genetización), la enfermedad es más que la genética pura.
- Que aumente la vulnerabilidad de las personas (el «hombre de cristal»).
- Que someta a las personas a la sociedad de los datos. Hay que defender también la libertad de conocer del paciente y contar con su voluntad.
- Que el diagnóstico discrimine y estigmatice enfermos.
- Ceder a presiones: riesgo de mercantilismo. Existe un deber de controlar el acceso y la venta de productos terapéuticos.

De entre los **retos** que plantea la Medicina Personalizada y las **nuevas actitudes** que requiere, destaca algunos el compareciente:

- Es una oportunidad de incrementar la excelencia de los profesionales, tanto en lo clínico como en lo ético.
- Mayor finura ética ante la precisión de la tecnología sanitaria.

- Mejora de las competencias de información.
- Papel proactivo del profesional para ser garante de la libertad y bien del paciente.
- Implantar adecuadamente el consentimiento informado.
- Generar sensibilidad ante la vulnerabilidad y dependencia humana que nos mostrará la Medicina Personalizada (o, simplemente, la medicina).

También, dentro de los retos, hay que mencionar los **principios y normas que deben regir esta etapa de la medicina**:

- Que nadie se quede fuera del tratamiento (también paliativo).
- Armonizar confidencialidad y avance científico sin menoscabar la intimidad genética-epigenética o ambiental de cada paciente.
- Valorar, más si cabe, la historia clínica, que puede acabar siendo una cartografía detallada de la persona.
- Que el principio rector sea la búsqueda del bien del paciente y que éste participe en la toma de decisiones.

Finaliza la intervención el compareciente formulando una serie de **recomendaciones generales** desde la bioética:

- Implantación progresiva y con precaución de la Medicina Personalizada, con evidencias claras de beneficio al paciente y a la sociedad.
- Tolerancia cero sobre discriminaciones derivadas de los datos de la Medicina Personalizada.
- Incremento de la competencia ética de los profesionales ante su implantación.
- Mayor responsabilidad de los profesionales.
- Información, consejo, deliberación y protección del paciente.
- Nivel alto en la custodia y difusión de datos.
- Participación libre-responsable de los pacientes.
- Que no suponga un deterioro del sistema actual de salud.
- Evitar injusticias o gastos desproporcionados.
- El interés general pasa por la protección efectiva de los derechos de la persona.

7.2. COMPARECENCIA DE D. EMILIO JOSÉ ARMAZA ARMAZA. PROFESOR DE DERECHO PENAL DE LA UNIVERSIDAD DE DEUSTO E INVESTIGADOR POSTDOCTORAL DE LA CÁTEDRA DE DERECHO Y GENOMA HUMANO DE LA UNIVERSIDAD DEL PAÍS VASCO (UPV/EHU).

El compareciente pretende, en su exposición, elaborar o delinear las cuestiones relevantes en relación con la aplicación de la ingeniería genética a la práctica deportiva desde el punto de vista del Derecho Penal.

La aplicación y desarrollo de la genómica y la ingeniería genética han traído consigo grandes beneficios, por cuanto mejoran la atención sanitaria, lo que redundará en la salud de los ciudadanos.

Pero también plantea distintos riesgos tanto para la salud individual como para la salud colectiva. Algunos son identificables (por ejemplo, el delito de manipulación genética o el de fabricación y producción de armas biológicas); otros, se encuentran en un contexto enorme de incertidumbre, incluso para generaciones futuras.

Hoy por hoy —afirma el compareciente— no estamos en condiciones de asegurar la inocuidad de estos avances tecnológicos. En determinados campos no hay ninguna complejidad en el uso de las nuevas tecnologías, ni lo hay con carácter general. Pero esto no es así siempre.

Hay dos grandes grupos de técnicas de edición genética en función del fin perseguido:

- Por un lado, las intervenciones genéticas terapéuticas (curativos, preventivos), que se orientan a prevenir y curar enfermedades o patologías con origen genético. Es lo que se llama terapia génica.
- Por otro, las intervenciones genéticas no terapéuticas, que no persiguen ese fin preventivo o curativo. Son prácticas de **mejora genética** o de **diseño genético**.

• Dentro de éstas, la **mejora genética**, se dirige a la potenciación de determinadas cualidades valoradas socialmente de forma positiva (por ejemplo, inteligencia), de modo que quien se ve beneficiado por estas mejoras se encuentra en un sitio de privilegio en la sociedad o en su colectivo.

La práctica mejora la genética en el ámbito deportivo. Se llama **dopaje**. Es una práctica prohibida por la legislación española —y europea— y no es factible enfrentarnos a estas prácticas porque no se ha alcanzado el grado de conocimiento o el avance necesario para, de forma segura o eficaz, aplicarlas. En un futuro, el contexto será diferente.

- En cuanto al **diseño genético**, está constituido por intervenciones que tienen por finalidad la obtención de personas con determinadas características, no necesariamente positivas o negativamente valoradas por la sociedad. Por ejemplo, el diseño de una determinada apariencia física.

Hay dos artículos de tipos penales aplicables a lo que, hasta ahora, es una hipotética situación:

- **El art. 159.1 CP (delito de manipulación genética):** «Serán castigados [...] los que, con finalidad distinta a la eliminación o disminución de taras o enfermedades graves, manipulen genes humanos de manera que se altere el genotipo».

No están incluidas en este tipo penal las intervenciones genéticas terapéuticas, que, por tanto, no constituyen delito. Pero sí son delictivas las conductas orientadas a:

a) La **mejora genética**, esto es, la utilización de prácticas genéticas con el fin de mejorar el rendimiento para la competición o de la práctica del deporte por recreo (por ejemplo, para el incremento de la masa muscular de un deportista).

b) El **diseño genético**, para la obtención de ciertas características físicas, por vanidad o deseo de alcanzar cánones de belleza determinados (por ejemplo, el incremento de la musculatura para esculpir el cuerpo).

¿Qué se protege al tipificar como delito la manipulación genética? La inalterabilidad o intangibilidad del patrimonio genético no patológico del individuo y de la especie humana. Presenta un doble prisma, por tanto, individual y colectivo.

El delito de manipulación genética no castiga, en cambio, las prácticas sobre la persona cuya salud o integridad física está en peligro.

- **El art. 362 quinquies CP (delito de dopaje):** «Los que, sin justificación terapéutica, prescriban, proporcionen [...] a:

1. *Deportistas federados no competitivos,*
2. *Deportistas no federados que practiquen el deporte por recreo, o*
3. *Deportistas que participen en competiciones organizadas en España*

sustancias prohibidas, así como métodos no reglamentarios, destinados a aumentar sus capacidades físicas o a modificar los resultados de las competiciones, que pongan en peligro la vida o la salud de los mismos, serán castigados con las penas de [...].»

Se castiga en este artículo a quienes suministran sustancias prohibidas destinadas a modificar la capacidad de un deportista o sus resultados en la competición, poniendo en peligro la salud del deportista.

Existe una lista de sustancias y métodos prohibidos que se actualiza regularmente (la última lista fue aprobada por Resolución de 22 de diciembre de 2017, de la Presidencia del Consejo Superior de Deportes), en la que expresamente se menciona al dopaje genético (Cispr cas9, por ejemplo).

Los métodos genéticos que actualmente tienen capacidad para mejorar el rendimiento deportivo son los siguientes:

1. El uso de polímeros de ácidos nucleicos o análogos de ácidos nucleicos.
2. El uso de agentes de edición genética diseñados para modificar secuencias genómicas y/o la regulación transcripcional o epigenética de la expresión de genes.
3. El uso de células normales o genéticamente modificadas.

El bien jurídico protegido por el delito del dopaje es la salud pública.

Pero hay dos **cuestiones problemáticas** en relación con ello:

Por un lado, para que exista delito de dopaje ha de haberse probado que el consumo de la sustancia dopante —o el uso del método— es peligroso para el deportista. Esta comprobación se hace «a posteriori». Si no se comprueba, no cabe castigar por dopaje (es un delito de peligro concreto).

La peligrosidad está acreditada de determinadas sustancias (por ejemplo *epo*, que causa hipertensión, embolia pulmonar o cerebral, etc.). Pero hay aspectos o efectos inciertos de determinadas sustancias de edición genética. Si hay sospecha o duda pero no hay comprobación, no hay delito de dopaje, que exige la prueba del peligro para la salud. Solo queda en estos casos, para sancionar esta conducta, acudir al delito de manipulación genética.

Ante esta situación, ¿se requiere una modificación de la legislación del tipo penal de dopaje? Es éste un problema muy discutido en el ámbito teórico. En opinión del compareciente no es necesaria una modificación legislativa porque, si no existe constatación del peligro de vida del deportista, sencillamente no existe delito de dopaje (ello chocaría con el principio de lesividad, que exige una lesión del bien jurídico protegido, en este caso, la salud del deportista).

La segunda cuestión tiene que ver con la técnica legislativa que se utiliza para configurar el delito de dopaje, que, al referirse al deporte profesional competitivo y al deporte practicado por recreo, deja fuera del tipo delictivo al dopaje que pudiera llamarse «de gimnasio».

Es decir, que cuando la aplicación o comercialización de sustancias dopantes se hace fuera del ámbito de los deportistas profesionales o deportistas no profesionales que practican deporte por recreo, no hay delito.

Ya existe, sin embargo, una sentencia que impone una condena en este ámbito, en atención al bien público protegido: la salud, que se ve puesta en peligro. Se trata de una polémica sentencia, discutible desde el punto de vista jurídico, en la medida en que tipifica una conducta como delictiva por «analogía», esto es, haciendo una interpretación extensiva del tipo penal, prohibida en nuestro ordenamiento cuando es en perjuicio del reo.

La solución sería, para el compareciente, eliminar de la redacción del artículo el inciso «*por recreo*», y dejar en la configuración del delito la referencia solo a los «*deportistas no federados*», expresión que podría considerarse inclusiva de los deportistas de los gimnasios.

7.3. COMPARECENCIA DE D. ROBERTO SABRIDO BERMÚDEZ. PRESIDENTE DE LA ASOCIACIÓN POR EL ACCESO JUSTO AL MEDICAMENTO (AAJM).

El Sr. Sabrido Bermúdez aborda su exposición desde el punto de vista de la Asociación por un Acceso Justo al Medicamento, de la que es Presidente y, desde ese punto de vista, plantea los grandes desafíos y expectativas de Medicina Genómica, que resume en cuatro apartados:

1. Excesivas expectativas de la Medicina Genómica, en cuanto que, efectivamente, se han logrado grandes avances en nuevas inmunoterapias y otras terapias de precisión, fundamentalmente contra el cáncer, donde se abre un camino muy prometedor para los pacientes. Pero la Medicina Personalizada es un tratamiento más, no el único; de ahí que —a juicio del compareciente— esas expectativas sean excesivas.

2. Necesidad de cambios organizativos en el sistema sanitario, porque la Medicina Genómica depende de una estrategia multidisciplinar, que requiere más eficacia y obliga a humanizar más la asistencia para que la tecnología no interfiera en la relación médico-paciente.

3. Protección adecuada de los datos personales y manejo correcto de la información. A los pacientes se les ha de informar, así como pedir su consentimiento para el uso de sus datos, tanto para su tratamiento como para su uso con fines de investigación.

4. Excesivos precios —que no costes— **de las terapias.** Se centra en su intervención el compareciente, sobre todo, en torno a este cuarto y último punto, incidiendo en los riesgos que pueden suponer para el Sistema Nacional de Salud los altos precios de estas terapias. Porque para que los avances de la Medicina Genómica sean eficaces deben llegar a todos los pacientes que los necesiten —porque la salud está por encima de los intereses comerciales— y, para ello, los tratamientos deben ser asumibles económicamente por el sistema sanitario público.

Según datos del Ministerio de Sanidad, el gasto en medicamentos contra el cáncer ha aumentado de forma significativa (casi un 13 % entre 2014 y 2015), y con los precios que se anuncian de nuevos

medicamentos para ésta y otras patologías, este gasto podría dispararse hasta cifras inabordables que ponen en peligro la sostenibilidad del sistema.

Por otro lado, el gasto —extrahospitalario y hospitalario—, en medicamentos, entre 2012 y 2016 aumentó más del 11 %. Esta escalada del gasto farmacéutico, apoyado en un precio excesivo de los medicamentos innovadores, no es un supuesto exclusivo de España. Ocurre a nivel mundial.

A lo largo de los últimos años, diferentes instituciones han mostrado su preocupación por el elevado precio de los medicamentos; así el Panel de Alto Nivel de la Secretaría General de Naciones Unidas sobre Acceso a los Medicamentos, las conclusiones del año 2016 del Consejo de la Unión Europea sobre mejor balance en los sistemas farmacéuticos en la Unión Europea y en los Estados miembros, o la Resolución del Parlamento Europeo en 2017 sobre las opciones de la Unión Europea para mejorar el acceso a los medicamentos.

Insiste el compareciente en recalcar que se refiere a «precios» de los medicamentos, no a los «costes», porque respecto de éstos hay una casi absoluta falta de transparencia que impide conocer los costes de fabricación y de investigación y de desarrollo de un fármaco innovador, con lo que la industria farmacéutica fija el precio libremente, escudándose en unos altos costes de investigación que no hace públicos.

Como no se pueden discutir unos precios fijados sobre unos costes que se desconocen, el debate se centra en otras cuestiones, como las nuevas formas de pagarlos, los techos de gasto, el pago por resultado, el riesgo compartido, descuentos por volumen de compra, pago por indicación y, uno de los más recientes y, que se trata de introducir como paradigma, el precio por valor.

El **precio por valor** se determina en función del valor añadido que aporta un medicamento en relación con un competidor. Así, el precio que se fije para un medicamento tendría que tener en cuenta los años de vida que añade ajustados por calidad, o lo que ahorra porque evita, por ejemplo, intervenciones quirúrgicas.

Siguiendo esta lógica, se podría llegar a situaciones absurdas, como por ejemplo: ¿cuánto pagar por un antibiótico que cura la neumonía a un bebé al que se le añaden más de ochenta años de evita al haberle salvado de la muerte?

La atención sanitaria basada en el valor se debe utilizar —afirma el compareciente— pero no para basar en este concepto los medios de pago o cómo se financian las intervenciones, o su sistema de renovación de precios. El valor sanitario y el coste-efectividad se deben tener en cuenta para decidir si un medicamento se incluye o no en la financiación pública, pero no para fijar el precio de ese medicamento.

Un aspecto que se relaciona mucho con los precios de los nuevos medicamentos y de las terapias biológicas es **la patente**. La patente se justifica en la remuneración del coste de la investigación y la garantía de la innovación; protege, pues, la inversión, eliminando la competencia una serie de años. El precio de un medicamento debería establecerse para recuperar el coste de investigación, que está en torno al 16-17 % del precio total. Por tanto, si se establece con arreglo a otros parámetros, no debería existir una patente. El Estado debería dejar que la competencia actuase en el mercado, y así, indudablemente, bajaría el precio de los medicamentos.

Recientemente, la Comisión Europea ha elaborado un documento sobre nuevas formas de pago por el alto precio de las medicinas innovadoras, en el que propone una serie de medidas para garantizar que tenga lugar la innovación y que los sistemas de salud sean financieramente sostenibles; entre ellas, una mayor transparencia de costes y la revisión de la promoción de la innovación a través de las patentes y exclusividad del mercado.

Desde la Asociación por un Acceso Justo al Medicamento, el compareciente hace una serie de **propuestas** para garantizar que los tratamientos de la Medicina Genómica lleguen a todas las personas que lo necesiten; a saber:

- Reformar el modelo de relaciones de la industria farmacéutica con el Sistema Nacional de Salud.
- Exigir transparencia en el detalle de los costes de fabricación, investigación y desarrollo, promoviendo equipos de investigación de costes con el fin de equilibrar la negociación con la industria farmacéutica a la hora de establecer los precios.
- Desarrollar mecanismos de compra centralizada a nivel nacional y a nivel europeo.
- Crear fondos públicos a nivel nacional, europeo y mundial para la financiación de la investigación de nuevos medicamentos.
- Establecer cláusulas de retorno en todos los proyectos de investigación que cuenten con algún tipo de financiación pública.
- Propiciar una estrategia europea para coordinar las de varios países con el fin de tener más capacidad de abordar estos asuntos.

— Promover el análisis, y en su caso, la reforma de los sistemas de patentes, para que éstos no puedan estar por encima del interés de la salud. En este sentido, el compareciente aboga por una modificación de la actual Ley de Patentes, que permita que la invención patentada, por razones de salud pública, esté disponible para la población a precios normalmente accesibles.

— Establecer, desde el punto de vista legal, la figura del abuso de posición dominante.

— Avanzar en la transparencia con la sociedad a través de las Cortes Generales, previendo la posibilidad de que se pueda requerir la comparecencia, en Comisiones o Ponencias, de empresas farmacéuticas que fijen precios desproporcionados o excesivos, para que den cuenta de la justificación de los precios que quieren aplicar.

La Asociación para un Acceso Justo al Medicamento considera que todas estas medidas pueden contribuir a facilitar el acceso a las nuevas terapias a todas las personas que lo necesiten, así como a evitar el establecimiento de fondos específicos para medicamentos innovadores que dejen infrafinanciadas el resto de las terapias del Sistema Nacional de Salud. Con estas palabras concluye su exposición el compareciente.

7.4. COMPARECENCIA DE D. ELÍAS CAMPO GÜERRI. CATEDRÁTICO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA DE LA UNIVERSIDAD DE BARCELONA Y DIRECTOR DE INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL CLÍNIC Y DEL INSTITUT D'INVESTIGACIONS BIOMÈDIQUES AUGUST PII SUNYER (IDIBAPS) DE BARCELONA.

Dedica el compareciente su intervención a hacer una serie de reflexiones sobre la Medicina Genómica desde dos puntos de vista:

1. El de la anatomía patológica y el diagnóstico de enfermedades, fundamentalmente del cáncer.
2. Y el de la experiencia adquirida con el proyecto del genoma de la leucemia.

En los últimos años se oye hablar de Medicina Personalizada como si fuera un descubrimiento del siglo XXI. Pero es la razón de ser de la medicina, porque desde siempre el médico ha intentado ofrecer al paciente lo que ha considerado más adecuado para el tratamiento de la enfermedad. El cambio no es el del concepto, sino el de las tecnologías de que hoy disponemos para personalizar la relación con el paciente.

Este desarrollo tecnológico nos ha permitido, a principios del siglo XXI, acercarnos al conocimiento de las enfermedades a través del genoma, que se viene leyendo desde hace unos 10-5 años.

Sobre la base de este planteamiento, el compareciente estructura su intervención en varios puntos:

- Justificación: ¿Por qué una Medicina Genómica?
- Objetivos.
- Líneas de actuación.
- Agentes.
- Plan de Ejecución.
- Conclusiones.

El genoma es el manual de instrucciones que tienen las células para que nuestro organismo funcione. Es una molécula sencilla en su ejecución, constituida por cuatro letras moleculares (A, C, G, T), pero que contiene toda la información que hace que seamos lo que somos y lo que enfermamos en muchos casos.

¿Por qué ahora este interés por la Medicina Genómica? Porque hoy es técnica y económicamente accesible. La primera vez que se descifró este «libro», con el proyecto «Genoma humano», costó varios cientos de miles de dólares. Hoy, por alrededor de 1000 euros, gracias a las tecnologías, es posible secuenciar el genoma de una persona.

Es posible, pero su interpretación no es sencilla porque el genoma de cada una de nuestras células tiene 3.000 millones de nucleótidos y el ser humano cuenta con unos 21.000 genes, que sólo son el 3 % de este «libro». Además, de estos 21.000 genes, desconocemos su función y tampoco sabemos muy bien qué es lo que hay entre ellos.

Ilustra sus explicaciones el compareciente con un ejemplo muy gráfico: si pusiéramos los 3.000 millones de letras del genoma en las páginas del diccionario de la Real Academia Española, tendríamos 220 tomos. Esa es la información que se encuentra en cada núcleo en nuestras células y el cambio en tan solo una de esas letras puede producir una enfermedad.

A continuación, pasa a recordar cómo ha sido la **evolución** del desciframiento del genoma humano.

La primera lectura del genoma se hizo en el año 2004. Se tardó más de diez años en descifrar el primer genoma humano, veinte países participaron en el proyecto y supuso un gasto de 3.000 millones de dólares.

En 2008, se descifró el genoma del doctor Watson, con un coste de un millón de dólares y dos meses. Ese mismo año, se secuenció el genoma de una persona sana de raza asiática, otra africana y el de un carcinoma humano.

Esto llevó a la comunidad científica a buscar las causas genómicas del cáncer y a crear, para ello, en 2008, un consorcio internacional, en el que participó España con el desciframiento del genoma de la leucemia linfática, entre 2009 y 2016, con un coste de entre 50.000 y 2.000 euros por persona, en un período de tiempo inicial de varios meses, final de varias semanas. Hoy por 1.000 euros y en tan solo unos días se puede tener la secuenciación del genoma humano completo.

El desciframiento del genoma proporciona un conocimiento muy útil en la clínica. Pero descifrar un genoma humano completo es, como un gran libro, costoso. Se tarda varias semanas y presenta gran complejidad. Por eso, por el momento es más útil leer solo determinadas páginas, determinados paneles (grupos de genes, entre 100 y 400), que es mucho más sencillo y se hace en unos días, con unos precios que oscilan entre los 700 y los 1.200 euros.

El punto clave de la Medicina Genómica es ligar dos aspectos: investigación y práctica clínica.

A continuación, se detiene el compareciente en detallar el **proyecto internacional del desciframiento del genoma del cáncer (Consortio Internacional del Genoma del Cáncer, ICGC)**, que pretende secuenciar el genoma de los cincuenta tipos de cáncer más frecuentes. España se adhirió desde el primer momento, en el año 2008, con la secuenciación del genoma de la leucemia linfática crónica, la leucemia más frecuente en adultos en el mundo occidental. En España, se ha descifrado el genoma de más de 500 pacientes con esta leucemia, que participaron de forma voluntaria en el proyecto. Se mantuvieron estrictos requerimientos bioéticos y se han utilizado herramientas bioinformáticas actualizadas. Alguna de la información que se ha obtenido está ya retornando a los pacientes.

En este proyecto han participado más de 16 instituciones españolas, más de 50 investigadores, distintos hospitales (Hospital Clínic, Universidad de Barcelona, Hospitales universitarios de Salamanca, Asturias, Valencia), centros de investigación (Universidad de Oviedo, IUOPA Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer, Centro de Regulación Genómica), grandes infraestructuras (Centro Nacional de Análisis Genómico, Barcelona Supercomputer Center, Universidad de Santiago de Compostela), centros para aspectos ético-legales (Universidad del País Vasco, Hospital Clínic de Barcelona).

¿Qué hemos aprendido con el proyecto que sea de utilidad para la clínica?

1. Relevancia científica del genoma.

- Cambio en la perspectiva de la enfermedad con implicaciones en ciencia básica y clínica.
- Identificación de más de 50 genes mutados.
- Definición de nuevas dianas para el tratamiento.

2. El impacto clínico de la información obtenida, que puede llevar a un cambio en las pautas de tratamiento de la enfermedad basadas en las mutaciones de genes.

3. Posibles repercusiones en la organización del sistema de salud.

— El proyecto ha demostrado que es posible la generación de información genómica a gran escala integrada en el sistema de salud.

— También ha evidenciado que es posible la integración de todos los agentes implicados en la secuenciación de genomas dirigidos a un problema de salud.

¿Cuáles son los **objetivos** de la Medicina Genómica de precisión?

- Acelerar el beneficio de la Medicina Genómica para los pacientes dentro de los sistemas de salud.
- Potenciar la investigación para incrementar el conocimiento sobre las enfermedades para su rápida transferencia a la clínica.
- En al ámbito de la gestión, ayudar a racionalizar los costes de la medicina, en la medida en que se trata a cada paciente según sus necesidades.

BOLETÍN OFICIAL DE LAS CORTES GENERALES

SENADO

Núm. 341

13 de febrero de 2019

Pág. 66

- Servir de motor al desarrollo tecnológico y económico; algunos han dado lugar a nuevas patentes.
- Desarrollar el marco ético-legal-social para afrontar los retos de los nuevos conocimientos.

¿Cuáles son las **líneas de actuación** de la Medicina Personalizada?

- Orientación al paciente.
 - Abordando prioritariamente cáncer y enfermedades hereditarias (si bien otras enfermedades como las infecciosas y las enfermedades complejas pueden también abordarse).
 - Incluyendo diagnóstico y tratamiento (Prevención).
 - Asegurando la equidad asistencial interterritorial.
- Integrar asistencia clínica, tecnología e investigación.
 - Integrar los datos genómicos en las historias clínicas de los pacientes.
 - Coordinar los esfuerzos de los diferentes agentes (hospitales, centros tecnológicos y de investigación).
 - Coordinar la información de las Comunidades Autónomas a nivel nacional y de salud e investigación.
- Marco ético-legal.
 - Protección de las personas-beneficio del conocimiento.
- Perspectiva económica y social.
 - Impacto económico.
 - Implicación de la industria.
 - Formación.

Los **agentes fundamentales** para el desarrollo sólido de la Medicina basada en la genómica son:

- Sistema Sanitario Nacional y Comunidades Autónomas:
 - Centros hospitalarios de referencia excelentes.
 - Historia clínica electrónica compartida.
 - Iniciativas no coordinadas en diferentes Comunidades Autónomas.
- Grandes Infraestructuras:
 - Secuenciación de genomas (Centro Nacional Análisis Genómico CNAG).
 - Supercomputación y almacenaje de datos (Barcelona Supercomputing Center).
- Redes de trabajo (Instituto de Salud Carlos III):
 - Red Nacional de Biobancos.
 - Instituto Nacional de Bioinformática.
 - Redes de grupos de investigación.
- Centros de investigación de excelencia:
 - Industria.

En cuanto al **plan de ejecución**, siendo realistas, el desarrollo de una Medicina Genómica ha de ser:

- Progresivo (con proyectos piloto, una fase de implementación y otra fase de consolidación).
- Coordinado entre distintos actores y disciplinas, teniendo en cuenta aspectos ético-legales, sociales, flujos territoriales, equidad y compartiendo la información.

- Estos proyectos deben ser evaluados.
- No se debe perder de vista la perspectiva internacional.

Termina el compareciente su exposición haciendo referencia a las distintas iniciativas en Medicina Genómica puestas en marcha en países de nuestro entorno: Francia, Inglaterra, Italia, Suiza, Noruega,... En todos estos países se están poniendo en marcha proyectos de secuenciación del genoma. Ninguno hay en estos momentos en España, que, sin embargo, fue uno de los países europeos que en 2008 apostó por la Medicina Genómica al participar en el proyecto de secuenciación de la leucemia linfocítica.

Se necesita, pues —concluye el compareciente— un **plan de acción urgente** en Medicina Genómica que sea progresivo, realista, coordinado y evaluable.

8. SESIÓN DEL 17 DE ABRIL DE 2018.

8.1. COMPARECENCIA DE D. CARLOS MARÍA DEL PILAR ROMEO CASABONA. CATEDRÁTICO DE DERECHO PENAL, DIRECTOR DE LA CÁTEDRA DE DERECHO Y GENOMA HUMANO DE LA UNIVERSIDAD DEL PAÍS VASCO (UPV/EHU) Y VOCAL DEL COMITÉ DE BIOÉTICA DE ESPAÑA.

La Medicina Personalizada de Precisión es, para el compareciente, una nueva forma de enfocar la práctica clínica, basada, por un lado, en el conocimiento de las reacciones individuales de los pacientes respecto al desarrollo de una enfermedad y de su respuesta al tratamiento, y, por otro, en el conocimiento del pronóstico de tal enfermedad en virtud de las características biológicas de cada persona.

Es, por tanto, un procedimiento o modelo de atención médica que personaliza las necesidades del paciente en todas sus fases. Algún enfoque de esta metodología clasifica en grupos o subgrupos a los pacientes en función de las patologías presentes o futuras; sin embargo, parece más acertado proceder a la máxima individualización posible, puesto que favorece acciones más precisas. Tiene en cuenta las características genéticas y los biomarcadores del paciente, pero también otros factores, como el estilo de vida (alimentación, trabajo, ocio, deporte,...), el lugar de residencia, etc. Estos datos —de salud y relacionados, al menos circunstancialmente, con la salud— permiten extraer conclusiones valiosas para adaptar los tratamientos al paciente, aplicarle medicamentos en las dosis más eficaces e, incluso, excluirlo de un tratamiento cuando éste no vaya a producirle efecto o hasta pueda serle perjudicial, de modo que se reducen así los efectos adversos.

La puesta en marcha de la Medicina Personalizada de Precisión requiere respuestas organizativas y estructurales, pero también respuestas éticas, una aproximación disciplinar entre los distintos profesionales que usen este tipo de metodología de las ciencias biomédicas, revisiones normativas, facilitar un acceso equitativo y garantizar los derechos de los pacientes, el tratamiento de los datos personales, en particular cuando se recogen de forma masiva, lo que se conoce también como Big Data, y están relacionados con la salud, como ocurre con los datos genéticos, que requieren una protección jurídica más rigurosa.

Se detiene, a continuación, el compareciente en hacer una referencia expresa a los problemas que comporta el tratamiento masivo de los datos de salud, datos de carácter personal especialmente protegidos y de otros datos —como los del estilo de vida, por ejemplo—, que no son datos de carácter personal pero de los que se pueden extraer consecuencias para la salud. ¿Cuál es el estatuto de unos y otros? ¿Son estos segundos asimilables a los primeros? ¿Qué nivel de protección hay que otorgarles?

La todavía vigente Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal, de 1999, va a ser sustituida, previsiblemente durante este año 2018, por el Reglamento General sobre Protección de Datos de la Unión Europea, de aplicación obligatoria a partir del mes de mayo, que requiere para los datos de salud la anonimización o la pseudonimización, pero deja otros problemas sin resolver.

Entre ellos, el de la individualización de la información y empleo masivo de datos, por ejemplo, que requiere de estructuras organizativas en centros de salud o la cesión de esos datos a empresas (terceros) para que la gestión sea más efectiva. Y existe el peligro de «comercializar» los datos de salud sin garantizar con la intensidad necesaria su protección jurídica y sin aclarar los dilemas éticos que suscita su puesta a disposición en el mercado.

Ciertamente, los datos de salud pueden ser anonimizados, pero esto no es una garantía total, porque esa anonimización puede ser desmontada técnicamente con relativa facilidad, sobre todo si se combinan datos masivos, lo que va a permitir una reidentificación de los datos ¿Para qué? Para fines de investigación, por ejemplo; o por intereses comerciales o de otro tipo (marcar tendencias entre la población).

No han llegado a cuajar por ahora estas iniciativas que, como mínimo, deberían requerir el consentimiento de dichas personas. Pero, además, habría que pensar en algunas formas de control externo, más allá del consentimiento de los pacientes (p. ej. por medio de medidas de gobernanza), que no va a ser suficiente garantía. Porque es preciso reforzar este consentimiento, que queda debilitado o ignorado cuando se ceden datos a empresas con fines diferentes de la salud.

Por otro lado, el acceso universal a las prestaciones sanitarias es una aspiración de la Ley General de Sanidad. Si se comercializan muestras biológicas para tratamientos, se está contradiciendo este espíritu, lo que pondría al paciente en una situación de vulnerabilidad y de desigualdad.

Otro problema que plantea el empleo masivo de datos en la Medicina Personalizada de Precisión es qué hacer ante hallazgos inesperados, pues es previsible que aumente considerablemente la identificación de cierta propensión a desarrollar algunas enfermedades, graves y no graves. ¿Deberá informar el médico a un paciente de todo ello sin excepción? Porque, además, hay un salto del diagnóstico al tratamiento; a veces éste no va a estar disponible.

Gran parte de estos problemas deberían ser tratados por el legislador.

Por otro lado, si bien no cabe duda de que la Medicina Personalizada de Precisión tiene grandes ventajas, hay que analizar también su impacto económico y las posibilidades de integrarlo en nuestro Sistema Nacional de Salud. El coste de la extensión de esta metodología no supone un aumento del gasto sanitario importante, porque la secuenciación del genoma se va abaratando paulatinamente y porque se afinarían los tratamientos, que cada vez serían más precisos y más eficaces, y con menor margen de error; sin embargo, no sabemos los costes iniciales vinculados con las adaptaciones de infraestructura, el coste de medicamentos personalizados, entre otros.

En lo que sí parece haber acuerdo es en que sí supondría un coste mayor la generalización de los procesos automatizados de adopción de decisiones y de obtención de resultados a través de la inteligencia artificial. Se trata ya de técnicas de mucha precisión, para las que se requieren especialistas no sólo sanitarios (bioinformáticos, por ejemplo) y que ofrecen prestaciones sofisticadas.

Otro problema que se plantea es si los sistemas inteligentes llegarán a sustituir a los médicos, si se sentirán éstos «desresponsabilizados» a costa de las conclusiones a las que lleguen aquéllos o mantendrán su independencia para contradecir, si llega el caso, a las máquinas, imponiendo el profesional su criterio frente a ellas, que es lo que pensamos que debería ser. En efecto, el ser humano debe —en opinión del compareciente— mantener su criterio en la toma de decisiones y no escudarse —aunque sí apoyarse— en el sistema inteligente para dar o negar un tratamiento.

Concluye el compareciente su intervención con una serie de **consideraciones finales**:

- La comunidad científica, el sector privado y los poderes públicos están realmente comprometidos en abrir las puertas a nuevas terapias que, de conseguir sus objetivos, modificarán sensiblemente la práctica asistencial y afectarán a nuestra capacidad de predicción actual sobre la salud y la enfermedad.

- La implantación de la llamada Medicina Personalizada de Precisión exige salvar escollos técnicos, problemas éticos y jurídicos que se centran sobre todo en el tratamiento de datos relativos a la salud o que, sin serlo, permiten inferir información en relación con la misma y que pueden ser importantes para la toma de decisiones en relación con pronósticos, tratamientos e, incluso, para la elaboración de un diagnóstico más afinado.

- La nueva Ley Orgánica de Protección de Datos, que está en curso de tramitación en las Cortes Generales, debería completar y desarrollar aspectos específicos de nuestro país en relación con el Reglamento General de Protección de Datos de Carácter Personal de la Unión Europea, en particular respecto a los conceptos de anonimización y pseudonimización, así como la reidentificación de datos.

- La nueva legislación debería, además, reforzar los deberes de confidencialidad de los profesionales, definir qué son datos de salud —que, no se olvide, forman parte de los llamados datos sensibles— y garantizar también la protección de otros que, sin serlo, sean importantes por su carácter predictivo (biomarcadores, datos genéticos obtenidos de análisis médicos).

- Habría que reforzar, asimismo, el principio de calidad de datos; es decir, que se mantenga la fidelidad a la finalidad para la que se han obtenido y, si se obtienen con fines de salud, incluida en ellos la investigación biomédica, sin perjuicio de sus limitaciones y requisitos específicos, no utilizarlos para otros.

Nuestra legislación ofrece ya respuesta a algunos de estos interrogantes que se nos abren con la práctica de la Medicina Personalizada de Precisión, pero no a todos. Por eso, merece la pena que se haga una reflexión sobre ellos por parte de los poderes públicos estatales y autonómicos, en coordinación con la Agencia Española de Protección de Datos y las agencias autonómicas correspondientes y, en su caso, teniendo en cuenta las orientaciones de la Unión Europea al respecto.

8.2. COMPARECENCIA DE D. EDUARDO DÍAZ-RUBIO GARCÍA. VICEPRESIDENTE DE LA REAL ACADEMIA DE MEDICINA, EMÉRITO EN ONCOLOGÍA DEL SISTEMA MADRILEÑO DE LA SALUD Y PROFESOR EMÉRITO DE LA UCM.

«Medicina de Precisión y cáncer. Situación actual y retos». Así titula el compareciente su presentación, que inicia con la exposición de unos datos sobre epidemiología, a partir de los cuales se centra en los retos clínicos del cáncer que hay que abordar y entre los que encuadra la Estrategia de una Medicina Personalizada o de Precisión.

En España, la incidencia del cáncer es de **más de 200.000 casos al año**, 45 % de ellos son casos de mortalidad, y más de 500.000 son enfermos con una prevalencia de 5 años.

Pero datos más interesantes que estos son los de las estadísticas menos conocidas: según datos del INSS, el cáncer es causa de un 4,5 % de las situaciones de **incapacidad temporal** y de un 10 % de las situaciones de incapacidad **permanente**.

Además, el cáncer tiene un coste de **7.168 millones de euros**; coste total que comprende tanto los costes **directos** (4.818 millones de euros: 2.797 hospitalarios, 1.717 antineoplásicos y de atención primaria 304), los **indirectos** (639 millones de euros: 125 de muerte prematura, 222 de incapacidad temporal y 292 de incapacidad permanente), como los costes de **cuidado informal** (1.710 millones de euros) y los costes **intangibles** (años de vida ajustado por capacidad).

En conclusión, el cáncer supone un **10 % del gasto sanitario** y **0,66 % del PIB** de nuestro país.

Por otro lado, la supervivencia global del cáncer a 5 años va aumentando: 49 % en 1977, 55 % en 1989 y 69 % en 2013, según fuentes americanas; porcentajes igualmente aplicables a España porque España se sitúa en la media del ámbito europeo, con cifras solo algo inferiores a estas.

Sin embargo el **progreso** que se ha realizado en el campo del cáncer es muy **variable**, siendo muy mediocres los resultados de supervivencia a 5 años en algunos cánceres como, por ejemplo, el cáncer de páncreas, y espectaculares en otros, como el de mama. De ahí que todavía haya que mejorar.

¿Cómo se trata el paciente con cáncer?

En el año 1900 trataban a los enfermos con cáncer los cirujanos; entre 1929 y 1951 aparece el radioterapeuta; y finalmente, en 1972 en Estados Unidos y en 1979 en España, el oncólogo médico se incorpora al tratamiento del cáncer.

Los primeros trabajaban sobre la enfermedad loco-regional, y el oncólogo médico sobre la enfermedad avanzada o en el complemento a los tratamientos locales, aunque en la práctica son equipos multidisciplinares empleando diversas técnicas los que tratan el cáncer y adoptan las decisiones de manera conjunta.

La oncología médica: ¿en qué ha contribuido a esa enfermedad generalmente avanzada? Ha habido **tres etapas** complementarias en el tratamiento de cáncer:

1. Quimioterapia y Hormonoterapia, desarrolladas en el siglo XX.
2. Tratamiento dirigido (dianas moleculares), una vez que la biología molecular permitió reconocer alteraciones genómicas en algunos tumores, en el siglo XXI.
3. Nuevas inmunoterapias, a partir de 2013, que se utilizan en casos de adyuvancia (cirugía insuficiente), neoadyuvancia (antes de la cirugía o la radioterapia), y para la enfermedad avanzada.

Las tres estrategias son complementarias.

¿Por qué se produce todo esto? Por la revolución del conocimiento con la incorporación de la biología molecular en el siglo XXI. Hay **tres cambios** de paradigma importantes:

— Primero, los trabajos sobre el conocimiento de la célula tumoral, que permiten establecer las diferencias entre las células sanas y tumorales.

— El segundo, el desciframiento, en 2001, del genoma humano, lo que permitió conocer alteraciones genómicas en el cáncer y en consecuencia poder actuar en muchos casos sobre los genes o sus proteínas.

La definición, en 2006, de la Medicina Personalizada como un nuevo modelo en oncología, a partir de la determinación de los tratamientos del cáncer por las características moleculares de los pacientes.

Así la alteración somática de un gen puede ir seguida de un determinado tratamiento. De modo que no se modifican los genes, sino que se actúa sobre una célula alterada.

En 2013 se habla más de Medicina de Precisión que de Medicina Personalizada, porque se identifican las alteraciones moleculares del paciente y se aplican los fármacos dirigidos a corregir ese comportamiento molecular: «un gen, un fármaco». Son dos denominaciones para una misma realidad.

A partir de aquí, se han desarrollado muchos ensayos clínicos —medicina basada en la evidencia— que se han trasladado ya a las aplicaciones prácticas.

Ya hay muchos fármacos aprobados que se dirigen contra una diana molecular; es decir, fármacos para cuya utilización se necesita conocer un biomarcador, y así figura en su ficha técnica; es decir, que se necesita el perfil genómico para utilizar determinados fármacos porque hay que identificar el gen «conductor» o «driver» y en muchos casos existe un fármaco «accionable» que actúa y corrige el comportamiento de ese gen.

Ejemplifica sus explicaciones el compareciente con el caso de carcinoma pulmonar y de colon.

Con estos tratamientos ya no importa el órgano de origen (pulmón, mama, etc.), sino el gen alterado, que puede estar en cualquier órgano.

¿Cómo llegan los fármacos a los pacientes?

Primeramente se hacen ensayos clínicos, que suelen durar más de diez años y tener un coste de 800 millones de euros. Luego, cuando un fármaco ya está suficientemente experimentado, se aprueba por los órganos y autoridades sanitarias correspondientes —primero fuera de España en la Agencia Europea del Medicamento (EMA) o la Americana (FDA), y finalmente en nuestro país por la Agencia Española del Medicamento (AEM)—. Ello conlleva el correspondiente informe de posicionamiento terapéutico y se decide si va a llevar financiación pública —que, en el caso del cáncer, es siempre—. Aprobados por la Agencia Española del Medicamento hay fármacos con un beneficio claro (una supervivencia notable), pero también otros con una incertidumbre en cuanto a sus resultados; eso se trasladará luego a la clínica y, a veces, no son fármacos baratos.

Desde el Ministerio de Sanidad se da traslado a las Comunidades Autónomas. Hay algunas que admiten el criterio del Ministerio de forma inmediata, otras tienen sus propios informes de posicionamiento, que coinciden o no con los estatales. De ahí se pasa a los centros hospitalarios, donde igualmente se producen negociaciones con la gerencia, con la farmacia, con los médicos...

De todo este proceso —concluye el compareciente— derivan conflictos importantes para el paciente, con consecuencias graves como la variabilidad y la inequidad en el acceso a estos nuevos fármacos.

El segundo gran cambio que se ha producido con la Medicina Personalizada ha sido la **llegada de las tecnologías a los hospitales** para hacer esos análisis moleculares predictivos. Se buscan biomarcadores que ya son de obligada utilización en la clínica diaria.

Además, hoy ya no se analizan uno o dos genes, sino paneles de genes que, a través de secuenciación masiva, dan información importante a través de plataformas privadas. No existen todavía plataformas públicas, y ahí reside el problema, porque los test genómicos son caros.

Desde el Ministerio de Sanidad se financia el fármaco, pero no se tiene en cuenta el coste de los biomarcadores. ¿Quién los financia? ¿Quién paga el test? ¿El hospital? Lo habitual es que no esté incluido en la cartera de servicios (fármaco «en el limbo»). La solución para el compareciente pasa por crear convenios entre las farmacéuticas y los hospitales para hacer estos análisis genómicos en los hospitales de referencia, porque no existe, por el momento, financiación pública.

Pero de nuevo surge aquí un problema porque no se pueden utilizar los recursos de investigación para la asistencia, aunque sí viceversa.

Otra limitación es que tampoco hay acceso a plataformas de grandes paneles de genes, porque no tiene interés en ello la industria farmacéutica.

La frontera entre la investigación preclínica, la investigación clínica y la oncología clínica asistencial no está definida, porque es imposible definirla. Hay que garantizar la fluidez en el acceso y entre la investigación clínica y la traslacional.

Entre los nuevos retos que plantea la Medicina de Precisión también se encuentra la **biopsia líquida**, que a través de determinaciones en sangre analiza las células tumorales circulantes y el ADN tumoral circulante. Se trata de un procedimiento no invasivo y una nueva oportunidad para detectar alteraciones genéticas que pueden tener implicaciones en el tratamiento de los tumores, al poder analizar la heterogeneidad tumoral y los cambios dinámicos del tumor. Complementa pues a la biopsia de tejido.

Para terminar, se refiere el compareciente a los **retos** que plantea hoy la Medicina de Precisión:

— Entre los pacientes existe una enorme variabilidad en los tratamientos de cáncer, lo que puede suponer una mala praxis: el acceso no es uniforme, el coste es elevado y hay poca eficiencia, no hay datos de calidad ni de resultado clínico.

— Una enorme revolución que va a cambiar la medicina tal y como se viene haciendo, es el sistema CRISPR/CAS 9 —debido a Emmanuelle Charpentier (Francia), Francisco Martínez Mójica (España) y Jennifer Doudna (USA)—. Una tecnología de «corta-pega» genético que posibilita «silenciar» genes o «insertar» genes. Es un futuro prometedor en las enfermedades crónicas y hereditarias y también en cáncer. De hecho ya hay numerosos estudios combinado con la inmunoterapia.

— El peligro de esta tecnología, es la eugenesia, lo que pone de manifiesto la necesidad de un manifiesto que sea respetado por científicos, estado y Gobiernos y que tenga en cuenta a la persona («*El gen*», de Siddhartha Mukherjee).

— La inteligencia artificial hará que vayamos de la medicina basada en la evidencia a la medicina basada en los algoritmos, para lo cual existen muchas barreras: el manejo de los «Big Data», la historia clínica electrónica, la protección de datos, sistemas informáticos no comunes, etc.

Pero poco a poco se va hacia la verdadera Medicina Personalizada, en la que cada persona tendrá un tratamiento distinto. En este aspecto hay que insistir en que este progreso debe ser absolutamente compatible con la Medicina Humanista, basada en la persona.

Como **conclusión**, señala el compareciente, las siguientes medidas para garantizar la integración de la medicina moderna en una medicina centrada en la persona, especialmente en el campo de la oncología:

— Garantizar el acceso y la equidad (a fármacos, tecnología y biomarcadores). Todo ello debería estar en la cartera de servicios de los hospitales.

— Acelerar el proceso de aprobación de fármacos y evitar la repetición de los IPT en las Comunidades Autónomas.

— Disponer de una financiación finalista para la innovación en biomarcadores.

— Desarrollar la investigación traslacional en los hospitales, en unidades transversales de biología molecular en la que participen los clínicos, y conectadas con centros de investigación básica.

— Posibilitar el flujo investigación-asistencia.

— Trabajo en red en toda España.

— Evaluar los resultados y la calidad.

— Asegurar la capacitación de los futuros médicos y de los actuales (formación).

— Desarrollar un sistema de información que sea universal y que garantice la explotación de los datos (historias electrónicas).

— Adecuar la Ley de Protección de Datos y elaborar normas éticas que protejan al individuo y que no sean un corsé para el progreso y el beneficio del paciente.

— Garantizar la sostenibilidad del sistema.

— Implicación de los profesionales en todas las esferas de gestión, participando de forma activa.

8.3. COMPARECENCIA DE D. FERNANDO MARTÍN SÁNCHEZ. PROFESOR DE INVESTIGACIÓN EN INFORMÁTICA BIOMÉDICA Y COORDINADOR DE ÁREA DE INVESTIGACIÓN CRONICIDAD, SALUD DIGITAL Y SISTEMAS DEL INSTITUTO DE SALUD CARLOS III.

El compareciente ajusta su exposición sobre el tema objeto de la Ponencia al siguiente **esquema**:

- 1) Concepto y evolución en Medicina de Precisión.
- 2) Aplicaciones: investigación, práctica clínica y salud de precisión.
- 3) Aspectos clave: medicina participativa, equidad y diversidad, informática médica (distinta de la bioinformática) y gestión de un proyecto en este ámbito.

Por lo que se refiere al primero de los puntos mencionados, el **concepto y la evolución de la Medicina de Precisión**, hace un repaso a los principales hitos hasta llegar a la generalización del concepto:

— En 1902, Archibald Garrod sugirió que las personas eran diferentes, no sólo en su fenotipo, sino también a nivel bioquímico.

- En 1953 tuvo lugar el descubrimiento de la estructura del ADN.
- En 1999, se acuñó el término de Medicina Personalizada por dos periodistas del Wall Street Journal.
- En 2001 se consiguió secuenciar por vez primera el genoma humano.
- A partir de 2008, se empezó a utilizar el término de Medicina de Precisión, acuñado por el periodista Clayton M. Christensen.
- En 2011, el profesor Keith Yamamoto dirigió el informe, «Hacia la Medicina de Precisión», proponiendo una nueva clasificación de las enfermedades mediante identificación de las causas comunes y una representación de estas nuevas identidades taxonómicas en nuevas patologías.

La tendencia se consolida con el proyecto de investigación de Medicina de Precisión del gobierno americano, a partir del 2015, «*All of us*», con el objetivo de «*construir un recurso para la investigación, robusto, que facilite la exploración de los determinantes biológicos, sociales y ambientales tanto de la salud como de la enfermedad*». El compareciente tuvo ocasión de participar en este proyecto como investigador durante su estancia en EEUU (2016-2017, Weill Cornell Medicine).

En cuanto a la cuestión terminológica, en origen, cuando se secuencian el genoma humano y se tienen unas expectativas muy grandes en que la Medicina Genómica va a conseguir descifrar las claves del cáncer y permitir desarrollar fármacos personalizados, se habla de «Medicina Genómica». Pero enseguida se ve que la cuestión es mucho más compleja que la lectura del genoma, porque hace falta integrar mucha más información, no sólo la de los genes. No sólo se trata de la Medicina Genómica.

Comienza a hablarse entonces de la «Medicina de Precisión», que incluye no sólo la información genética, también otra que puede ser determinante para la salud, como los hábitos de vida o el ambiente; y de la «Medicina Personalizada», dirigida a cada persona, término éste que, sin embargo, no gusta a la comunidad médica, que defiende que siempre ha sido su objetivo tratar a las personas, y prefiere el de «Medicina Individualizada», es decir, la que tiene en cuenta al individuo. Pero tampoco este término es satisfactorio, porque hacer una medicina para cada individuo sería demasiado ambicioso y poco sostenible. En el Reino Unido se acuñó como alternativa el término de «Medicina estratificada», con el mismo objetivo pero aplicable a grupos homogéneos que se pueden beneficiar de un tratamiento particular. En Europa se sigue utilizando preferentemente el término de «Medicina Personalizada», frente a las preferencias americanas —como, asimismo, del compareciente—, por el de «Medicina de Precisión». Pero sea cual sea la palabra que se utilice, la realidad designada es la misma. No importa cómo se llame, sino cómo se defina esta nueva forma de hacer medicina.

La Medicina de Precisión es, según definición de Thomas Wilckens, coordinador y fundador de «*Precision Medicine Insight*», un enfoque para descubrir y desarrollar medicamentos, vacunas o intervenciones que permitan la prevención de enfermedades y ofrecer resultados terapéuticos superiores para los pacientes, mediante la integración de «Big Data», clínicos, moleculares (multi-ómicas incluida la epigenética y microbiómica), información ambiental y de comportamiento para comprender las bases biológicas de la enfermedad.

De esta definición pueden extraerse algunas **características** importantes de la Medicina de Precisión:

- Es una medicina holística: el gen, interactuando con el ambiente da lugar al fenotipo.
- Requiere vistas longitudinales de datos individuales para la estratificación de los pacientes; no solo instantáneas estáticas del genoma y del estado clínico.
- Requiere un enfoque de pensamiento sistémico en el que se reconoce que múltiples agentes pueden afectar a la salud al mismo tiempo y de forma no determinista.
- Incluye investigaciones sobre individuos sanos y enfermos, con el fin de desarrollar enfoques preventivos basados en el modelado predictivo y la estratificación del riesgo de enfermedad.
- Se enfoca en prevenir y diagnosticar enfermedades, mediante una reclasificación o nueva taxonomía basada en causas genéticas y ambientales subyacentes.

En resumen, la Medicina de Precisión permite una medicina más segura, más eficiente, preventiva y predictiva, pero necesita abordar la complejidad y diversidad de la información de salud personal, más allá de la secuencia del genoma.

- Este nuevo enfoque de la medicina que es la Medicina de Precisión, puede aplicarse en 3 ámbitos: la investigación, la práctica clínica y la salud de precisión.

— En **investigación** el ejemplo más claro es Estados Unidos. El proyecto americano «*All of us*» pretende crear un repositorio masivo de datos genéticos, clínicos y ambientales de un millón de participantes. Ya hay 115 sitios reclutando información para este proyecto y más de 700.000 muestras en biobancos (10.000 diarios) y 40.000 personas voluntarias, de las que, 24.000 han completado el protocolo inicial. El objetivo es conocer mejor las causas de la enfermedad.

— Pero los datos genómicos obtenidos en los laboratorios deben integrarse en la **práctica clínica**; es decir, se trataría de utilizar la información que se conoce a través de las investigaciones del genoma. De ello, sólo hay algunas experiencias piloto en Estados Unidos y en Reino Unido. Se detuvo el compareciente en detallar la que él conoce directamente, la de Weill Cornell. Esta experiencia —en la que participaron personas expertas en bioinformática y en informática clínica— se basa en, a través de un test (exoma), secuenciar partes del genoma que codifican para proteínas (21.000 genes). Los datos del test que son relevantes clínicamente se almacenan en la historia clínica electrónica —de modo que cuando un médico acceda a la historia clínica del paciente disponga de la información para la toma de decisiones— y en la base de datos para investigación.

— El punto final de todo ello es la **salud de precisión**; es decir, de la salud de grupos de población, no sólo de una persona. Se trata de proporcionar a los pacientes opciones más informadas que incluyan factores determinantes de la salud tales como las exposiciones ambientales y datos socioeconómicos, basados en datos del mundo real. Y para ir desde la Medicina de Precisión hasta la Salud de la Población, es preciso extender nuestras fuentes de datos tradicionales basadas en la genética y la medicina clínica.

Entrando en el último de los aspectos del esquema señalado al inicio, resaltó el compareciente los **tres aspectos clave** para una Estrategia, Plan o Proyecto de Medicina Genómica, Medicina de Precisión o Medicina Individualizada:

— **El papel del participante** (que no paciente, porque hay personas sanas y enfermas). La Medicina Personalizada reconoce el valor de la salud participativa. Todos, sanos y enfermos proporcionan datos, ambientales y de comportamiento. La Medicina de Precisión no se enfoca sólo en datos genéticos y clínicos.

— Hay **distintas disciplinas** implicadas en la Medicina Personalizada. Una de ellas es la **informática médica**, diferente de la bioinformática (ambas constituyen comunidades científicas independientes). La informática médica procesa bases de personas que surgen de un número creciente de fuentes y contextos: en la investigación clínica, durante la práctica clínica, la historia clínica, los registros de enfermedad, nuevos sensores digitales, las apps, los datos ambientales, etc. ¿Y por qué es diferente? Porque los datos genómicos son datos que circulan por la red y se almacenan en bases de datos públicas; no así los datos de salud que son protegidos. Los informáticos médicos manejan distintos formatos de datos y tienen en cuenta la complejidad del cuerpo humano, como también la necesidad de preservar la intimidad.

La bioinformática se ocupa de los datos genómicos, de los datos de expresión de los genes y de la proteómica y la metabolómica, pero no se ocupa de los datos generados por el paciente, de los datos clínicos o de los datos de la epidemiología y de la salud pública.

Reino Unido ha creado diversas redes y organismos en *Health Informatics Research* y en Estados Unidos la informática clínica es una subespecialidad médica. Hay 60 centros de investigación traslacionales con núcleos de informática biomédica.

El problema es que el médico se encuentra delante de un paciente y la información le sobrepasa. Se necesita un soporte para integrar datos ambientales, genómicos, clínicos, etc., que dan soporte a la toma de decisiones.

— Por último, la **equidad y diversidad**: que no haya diferencias por razón de raza, capacidad económica, formación, etc. la mayor parte de los estudios se han hecho con personas del mismo origen o perfil, y existe, pues, el riesgo de «beneficiar» sólo a las «élites urbanas»: personas de raza blanca, alto nivel educativo, alto poder adquisitivo, formadas e interesadas en mejorar su salud, que tienen historia clínica y que pueden usar apps.

Hay que intentar que participen personas con otras tipologías, que normalmente no están integradas en la investigación: minorías étnicas, mujeres, personas de bajo nivel educativo e inmigrantes.

Finaliza el compareciente su exposición haciendo referencia, como **Conclusión**, a la gestión del proyecto de implantación de Medicina de Precisión, inspirándose en el proyecto australiano, donde el compareciente trabajó varios años y sus siete puntos:

— Centros de secuenciación, con un dimensionamiento apropiado, unos 10 ó 12 centros a escala nacional.

- Definir muy bien las aplicaciones clínicas, para intentar incentivar el uso de este conocimiento en el entorno de salud pública.
- Formar a los profesionales de la salud.
- Implicación del público y participación.
- Diversidad: tener en cuenta los aspectos éticos, legales, protección de datos y sociales.
- Gestión de información y de datos.
- Economía de la salud. Tener en cuenta el coste/eficiencia.

8.4. COMPARECENCIA DE D. JUAN CARLOS SÁNCHEZ ROSADO. RESPONSABLE DE IBM WATSON HEALTH.

Bajo el título de «Medicina de Precisión basada en el uso intensivo de los datos y la aplicación de tecnologías cognitivas», el compareciente pretende abordar en su intervención dos puntos clave para el tema objeto de la Ponencia: cómo la tecnología nos ha ayudado a afrontar el reto que tenemos y cómo sostener el sistema de salud.

Parte en su exposición de una premisa: las tecnologías, apoyadas en los Big Data, permiten reducir costes en área de salud, mejorar la asistencia e impulsar la investigación y la actividad económica.

Las tecnologías se aplican a un «ecosistema» fragmentado que es el de la salud y resultan de ayuda en tres áreas: para disminuir la demanda de servicios, para aumentar la productividad del sistema y su eficiencia y para generar valor y conocimiento.

El motor de todo ello son los datos; a partir de ellos se pueden entender los patrones de comportamiento de enfermedades, identificar nuevas dianas terapéuticas o indicaciones para fármacos, evaluar la calidad y el coste de la asistencia, disponer de alertas tempranas de eventos adversos, analizar adherencia, realizar análisis comparativos de coste-efectividad...

Todos estos datos de pacientes, combinados con datos de otro tipo y bien gestionados, en un entorno seguro, permiten extraer conocimiento y derivar de los mismos consecuencias. La plataforma básica para la transformación digital y la Medicina Personalizada son, pues, los Big Data.

Desde este planteamiento pasa el compareciente a exponer algunas experiencias de aplicación de la Medicina de Precisión para ayudar a los profesionales en la toma de decisiones, que ya están en marcha en España.

— En el ámbito psiquiátrico, en el hospital San Juan de Dios, de Madrid, en colaboración con la Universidad Politécnica de Madrid, se ha desarrollado un modelo de predicción de abandono para personas toxicómanas, con unos resultados del 88 % de acierto y un 2,9 % de falsos positivos. A partir de las historias clínicas y de los factores psicosociales se extraen datos que determinan que el tratamiento sea de un tipo, de otro o ninguno. Es un modelo experimental, realizado sobre 200 pacientes, que funciona, pero se necesitaría una cohorte mayor para poder validar el modelo y plantear aplicarlo en la práctica asistencial.

— Otro ejemplo de aplicación es en los tratamientos de cáncer. A partir del análisis molecular del tumor, y la identificación de las mutaciones que aparecen, el sistema busca en todas las bases de datos de publicaciones, revistas, y casos similares para identificar cuáles son las mutaciones que más probablemente causan el tumor, y qué tratamientos existen para esas mutaciones (aprobados o en investigación en ensayos clínicos). El oncólogo dispondrá, de esta forma, de una información mucho más precisa, basada en evidencias, para replicar el tratamiento personalizado a las mutaciones que presenta el tumor del paciente. Por eso es fundamental disponer de una base de datos con secuenciación del genoma de amplias cohortes de pacientes y a partir de ahí desarrollar soluciones que analicen los datos y ayuden a tomar decisiones.

En todo esto, el reto más complejo y costoso es disponer de un repositorio único, normalizado y seguro de los datos multidimensionales de pacientes (inclusive imágenes) para desarrollar aplicaciones analíticas.

Se refiere, a continuación, el compareciente, como ejemplo de experiencias internacionales en implantación de modelos de este tipo, al caso de Finlandia, que posee un programa con el fin de reducir costes, ayudar a digitalizar la asistencia sanitaria, acelerar la creación de nuevas empresas y aportar nuevas oportunidades de globalización. Es un modelo con beneficios a nivel nacional y mundial y que se basa en un marco jurídico determinado.

Es un modelo aplicable a España, según el criterio del compareciente, basado en la creación de una plataforma necesaria de Big Data sanitaria, pública y con autoridad de gestión pública, como servicio público puesto a disposición de los servicios sanitarios, universidades, investigadores...

BOLETÍN OFICIAL DE LAS CORTES GENERALES

SENADO

Núm. 341

13 de febrero de 2019

Pág. 75

Por lo que respecta al marco legal en que se encuadra este modelo en España, está formado por las siguientes normas básicas:

- El Reglamento europeo de protección de datos, que desplegará sus efectos a partir del 25 de mayo de 2018.
- La nueva Ley Orgánica de Protección de Datos, todavía en fase de tramitación parlamentaria.
- La Ley 14/2007, de 13 de julio, de investigación biomédica.

La seguridad jurídica es muy importante y de ahí la necesidad de clarificar determinados puntos confusos, tales como definir las políticas y procedimientos autorizados para el tratamiento de datos (por ejemplo con consentimiento informado, cuando sea necesario con fines de interés público, fines de investigación científica o histórica o fines estadísticos).

Para ello será preciso establecer las medidas técnicas y organizativas necesarias, tales como los requisitos de seguridad, los procedimientos de anonimización, la gestión de la toma de decisiones sobre los usos autorizados.

Termina el compareciente su intervención con la mención a que espera que la nueva ley Orgánica de Protección de Datos, en tramitación parlamentaria, clarifique aspectos relevantes para garantizar la seguridad jurídica, tales como:

- Interpretación más flexible del alcance del consentimiento para áreas de investigación o investigación en general.
- Interpretación amplia del concepto de investigación científica (incluyendo el desarrollo tecnológico y la demostración, la investigación fundamental, la investigación aplicada y la investigación financiada por el sector privado).
- El tratamiento sin consentimiento estará sujeto a las garantías adecuadas con medidas técnicas y organizativas para garantizar el respeto del principio de minimización de los datos personales (pseudonimización).

9. SESIÓN DEL 17 DE MAYO DE 2018.

9.1. COMPARECENCIA DE DÑA. MARÍA VICTORIA ÁLVAREZ MARTÍNEZ. RESPONSABLE DEL LABORATORIO DE GENÉTICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO CENTRAL DE ASTURIAS.

Explica la compareciente al inicio de su intervención que el enfoque desde el que aborda el tema objeto de la Ponencia es el de la clínica; es decir, de cómo afecta la genética a la práctica clínica.

A partir del punto de inflexión de 2001 con Bill Clinton, se produce un desarrollo del conocimiento y tecnológico que permite avanzar hacia el conocimiento de las enfermedades genéticas y los tratamientos adecuados al perfil farmacogenético de los pacientes.

Y a partir de este momento, la Genética —que hace referencia a un gen— se queda pequeña y se ve sustituida por la Genómica, que implica generación de grandes datos.

Brevemente hace la compareciente un repaso de los grandes hitos de la genética desde Mendel con sus guisantes hasta la publicación en las revistas *Nature* y *Science* del genoma humano completo. En este momento comienza el enorme desarrollo de la genética clínica, con el incremento de la capacidad diagnóstica y la posibilidad de los tratamientos personalizados y la atención a pacientes con enfermedades raras.

¿Qué se estudia en los test genómicos?

Las variaciones del genoma; en concreto, si un individuo es portador de variaciones genéticas duras (tipo mutación), que son causa de enfermedades hereditarias; o si lo es de variaciones genéticas blandas (polimorfismo), que hacen que dos individuos sean distintos pero que no están asociadas a enfermedades salvo bajo determinadas condiciones.

La información que proporcionan los test genómicos es importante para conocer la respuesta de un paciente a un fármaco; es decir, para aplicar la Medicina de Precisión, que está en función de determinados test farmacogenéticos.

¿Qué hace un laboratorio o consulta de genética en un hospital?

- A través de los test genéticos de diagnóstico, informa de:
 - La identificación de una mutación en un gen.
 - La predicción del desarrollo de enfermedades.
 - Diagnóstico prenatal ante la sospecha de una variación tipo mutación.
- Además hay test de pronóstico, que se utilizan como apoyo al diagnóstico clínico y que detectan determinadas variaciones tipo polimorfismo. Tienen un uso clínico limitado.
- Finalmente, está el test farmacogenético normalmente relacionado con la oncología.

Advierte, no obstante, la compareciente, del recelo o la precaución de los clínicos a la hora de solicitar y hacer test genéticos porque, efectivamente, algunos no están suficientemente contrastados.

En cualquier caso, los test genéticos ofrecen una ayuda importantísima tanto al diagnóstico, como al pronóstico y al tratamiento de determinadas patologías y contemplados en Fondos de Cohesión. Se hacen en hospitales o centros de referencia de unas Comunidades Autónomas para otras que carecen de esta posibilidad.

La base genética de patología humana. ¿Qué aporta hoy, en 2018, el estudio genético?

- Lo primero, el diagnóstico definitivo del individuo. Además, dependiendo del gen mutado y la mutación de que se trate, se puede ir hacia una Medicina de Precisión (tratamiento enfocado al defecto molecular).
- También el asesoramiento informado. El test genético requiere un consentimiento informado porque de la información que resulte derivan consecuencias para el paciente y para su familia, a la que también se puede ofertar la realización del test, incluso preimplantacional desde 2015 en el sistema sanitario público para enfermedades hereditarias. El escollo del diagnóstico genético presintomático es que no hay unidades multidisciplinarias que faciliten la realización de estos test cuando hay implicados varios especialistas, ni para realización ni para seguimiento.
- El tercer punto, novedoso, es el acceso a las nuevas terapias, según subtipos genéticos (de nuevo la Medicina de Precisión).

Hasta hace cinco u ocho años era fácil estudiar cuándo los individuos tenían la misma mutación de un gen. Pero no se abordaba el estudio de patologías heterogéneas cuando estaba implicado más de un gen mutado.

Hoy esto ha cambiado porque se ha optado por la secuenciación y el análisis masivo de genes; o se secuencian paneles de genes; o el exoma (todo). Esto tiene riesgos e implicaciones éticas: los hallazgos inesperados.

Hay que reformar el consentimiento informado para abarcar este supuesto y que el paciente pueda decidir si quiere o no conocer tales hallazgos.

Otros beneficios para el paciente son más resolución diagnóstica y la identificación de su patología (poner nombre a la enfermedad).

Además, el descubrimiento de enfermedades asociadas a nuevas mutaciones de genes y el desarrollo de la farmacogenética: desde el conocimiento de la genómica, a través de los test genéticos, se derivan nuevos fármacos y tratamientos para la misma enfermedad.

Ejemplifica la compareciente la secuenciación masiva de genes y su evolución en Asturias, donde ya se incluyen más de 80 pruebas genético-moleculares en la cartera de servicios.

Insiste además, la compareciente, en la necesidad de formación de los profesionales que se dedican a hacer test genómicos, sean de la especialidad que sean.

¿Cómo se desarrolla la Medicina de Precisión o Medicina Personalizada?

Desarrollando nuevas terapias individualizadas, en función del tipo de mutación de que se trate, que pueden pasar a formar parte de ensayos clínicos, y nuevos fármacos.

Menciona al respecto los trabajos de edición genética orientados a separar genes mutados con una especie de sistema «corta-pegar».

Gracias a estos avances, el tratamiento ya no va al nombre de la enfermedad sino al subgénero de mutación genética (por ejemplo, un fármaco llamado *spinraza*).

Las **connotaciones** del test genético no acaban en la aplicación de la terapia. El paso siguiente es el asesoramiento genético que necesariamente debe ir aparejado al test. El paciente necesita asesoramiento por personal especializado, sea neurólogo, cardiólogo, genetista,... pero el apoyo es fundamental cuando se confirma una enfermedad de origen genético.

El asesoramiento genético está legislado (Ley 14/2007, de 3 de julio, de investigación biomédica y Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización) y se reconoce la necesidad de un test genético y del consejo genético a los pacientes, el diagnóstico preimplantacional y el consentimiento informado.

Expresamente se dice en esta normativa que *«El proceso de consejo genético y de realización de análisis genéticos con fines sanitarios deberá ser efectuado por personal cualificado y deberá llevarse a cabo en centros acreditados que reúnan los requisitos de calidad que reglamentariamente se establezcan al efecto»*, así como que *«Los análisis genéticos incluidos en la cartera de servicios del Sistema Nacional de Salud deben tener validez analítica y clínica sustentada en la evidencia científica»* y deben *«haber sido valorados previamente en relación con las implicaciones éticas y sociales»*.

En cuanto a la necesidad de una especialidad de genómica, la opinión de la compareciente es afirmativa: se requiere una especialidad de genómica en el laboratorio, que colabore con los clínicos.

Hoy, que no existe esta especialidad, ¿quién hace estos test? Distintos profesionales (hematólogo, inmunólogo, neurólogo,...), lo que, a juicio de la compareciente, no tiene ningún sentido.

¿Y qué pasa en el ámbito privado? Porque hay una proliferación de laboratorios que hacen este tipo de test. Pero ¿cómo? ¿Con qué garantías? ¿Se hacen a menores? ¿Son test sin validez clínica? Hay, en definitiva, necesidad de una regulación general.

El objetivo fundamental debe ser siempre una atención sanitaria adecuada, segura y con calidad, al paciente que acude o necesita un test genético.

¿Cómo conseguirlo? Poniendo en marcha las siguientes actuaciones:

- Organizar laboratorios/unidad, incluyéndolos en el organigrama de los hospitales.
- Garantizar la formación del personal (laboratorio, consulta). Conocimiento del ámbito clínico.
- Unidades multidisciplinarias (genetistas, neurólogos, pediatras, psiquiatras, psicólogos).
- Garantizar la calidad y validez clínica de los resultados obtenidos. Acreditación de pruebas, personas. Revisión de las pruebas incluidas en cartera de servicios.
- Regular quién, cómo y cuándo hacer test genéticos. Mejora continua (nuevos equipos, nuevas prestaciones) para incrementar la capacidad diagnóstica y, por tanto, una adecuada atención en el SNS a los pacientes con patologías hereditarias o personalizar tratamientos en función de perfiles genéticos.

En el caso concreto de Asturias, reseña la compareciente, para terminar, tres actuaciones importantes:

- Nuevo equipo NGS (exomas). Nuevas prestaciones (neurología, pediatría).
- Apoyo constante de dirección del HUCA para la implantación de nuevas tecnologías.
- Organización en AGC.

9.2. COMPARECENCIA DE CARLOS CAMPILLO ARTERO. RESPONSABLE DE EVALUACIÓN CLÍNICA, DE SERVICIOS Y POLÍTICAS DE SALUD DEL SERVICIO BALEAR DE LA SALUD E INVESTIGADOR ASOCIADO DEL CENTRO DE INVESTIGACIÓN EN ECONOMÍA Y SALUD (CRES), UNIVERSITAT POMPEU FABRA DE BARCELONA.

«La Medicina Personalizada: de las poblaciones a los individuos, de la homogeneidad a la heterogeneidad». Bajo esta rúbrica —que engloba los conceptos clave de su exposición— y desde el punto de vista de la clínica, estructura el compareciente la presentación en **cuatro puntos**:

1. Medicina Personalizada: significado desde varias perspectivas
2. Avances y obstáculos
3. Retos regulatorios vigentes
4. Apuntes para una nueva estrategia

1. Medicina Personalizada: significado desde varias perspectivas.

Para abordar el tema objeto de la comparecencia, el compareciente explica diversos gráficos.

Un primer gráfico, sobre la tensión arterial con una población de una ciudad con individuos por encima y debajo de la media de la tensión arterial. Ésta es la visión simplista de la población con la que durante años se trabajó y se realizaron intervenciones para reducir la tensión arterial, con consecuencias para la seguridad y la efectividad, para la salud, en los costes (también de oportunidad), y la eficiencia.

Un segundo gráfico presenta una visión distinta, con la población de la misma ciudad, pero con reflejo de la diferente situación por barrios. Ello permite estudiar la influencia sobre tensión arterial de los estilos de vida y el nivel socioeconómico, por ejemplo.

Esta imagen, más precisa y estratificada que la anterior, cambia la intervención de la hipertensión arterial: solo se van a beneficiar determinadas personas, los que sean candidatos para el tratamiento. Cuando la imagen es homogénea, es decir, se actúa sobre toda la población, se dilapidan recursos porque las intervenciones son poco efectivas, poco eficientes y poco seguras, dado que se actúa en personas que se beneficiarán de la intervención y en otras que no se beneficiarán de ella.

Ahora, un mayor conocimiento nos permite actuar de otro modo.

A continuación, se refiere el compareciente a un ensayo clínico para tratar un tumor: se realizó una asignación aleatoria de pacientes en dos grupos, y fueron tratados con dos medicamentos y con distinto resultado que deriva de sus condiciones. Pero la información que nos aporta el ensayo clínico tradicional aporta un resultado medio. Todos los pacientes se tratan igual y se dan medicamentos que son seguros y efectivos para algunos pacientes, para otros son seguros pero no efectivos y para otros ni seguros ni efectivos.

El nuevo conocimiento que proporcionan los avances en Medicina Genómica nos permite discriminar unos y otros pacientes (los que responderán al tratamiento y en los que será seguro y los que no responderán o padecerán efectos tóxicos) y tratar a las poblaciones como no homogéneas.

El mismo ejemplo sirve para el cáncer de mama. Antes había uno o muy pocos tratamientos homogéneos para todas las pacientes, un tratamiento tóxico y menos efectivo que los actuales en algunos casos. Hoy hay marcadores que permiten distinguir, entre las enfermas tratadas, las que responderán o no, aquellas en quienes progresará o no la enfermedad, aquellas en quienes será tóxico el tratamiento o no, y la carga genética distinta en tumores que antes se pensaba que eran idénticos.

De la homogeneidad a la heterogeneidad, este cambio nos lo aportan los marcadores biológicos.

2. Avances y obstáculos

Hay muchas enfermedades y sólo para algunas hay un marcador biológico (sustancia cuya presencia o concentración en fluidos corporales se mide y nos permite saber si el paciente tiene o no esa enfermedad, si la va a padecer y si va a responder al tratamiento, su pronóstico).

Existen distintos tipos de marcadores con distintas funciones: de progresión, detección, diagnóstico, pronóstico, de predicción, de toxicidad y de respuesta.

Pero hoy por hoy no hay marcadores válidos cien por cien.

Hay tumores que expresan distintas mutaciones. Si la expresión de cada una de ellas puede ser atacada específicamente con distintos medicamentos, ese mismo tumor se puede tratar con diferentes medicamentos. Se pasa entonces de tratamientos secuenciales (un medicamento tras otro) a tratamientos simultáneos (administración simultánea de diferentes medicamentos en combinación), con lo cual, al atacar diversas vías metabólicas de los tumores, se evita la resistencia a los tratamientos, y que las células del tumor «escapen» al efecto de un solo medicamento; un paciente que no hubiera mejorado con un determinado medicamento aislado, mejora con dicha administración simultánea de varios medicamentos.

Otra innovación importante es la capacidad de tratar con un mismo medicamento diferentes tipos de tumores en diferentes localizaciones, porque mediante biomarcadores se detecta que comparten una misma diana terapéutica (por ejemplo, una mutación) a la cual se dirige específicamente el medicamento.

Actualmente se usan nuevos diseños de ensayos clínicos, como los diseños paraguas o los de cesto, que suponen un salto cualitativo importante, porque son más eficientes que los convencionales, ya que permiten seleccionar a los participantes en función de la respuesta a dichos marcadores y del potencial tóxico de los medicamentos en ellos, o estimar la eficacia de varios medicamentos usados en combinación, o la de un solo medicamento administrado a tumores diferentes que comparten la misma diana terapéutica.

Es otra consecuencia de la transición de las visiones homogéneas a las heterogéneas.

3. Retos regulatorios

¿Cómo se va a regular este cambio? Se va con retraso a ambos lados del charco (FDA y UE). El cambio llega tarde —dice el compareciente—, pero bienvenido sea.

Ilustra su opinión sobre cómo ha de ser la regulación de esta medicina que viene con la portada de un libro, del que es editor, que tiene en su portada la fotografía de una escalera, por referencia a la *escalera regulatoria*: el modelo vigente de la autorización de los medicamentos los somete a estándares regulatorios mucho más estrictos que los que regulan la autorización de los aparatos y dispositivos médicos, y éstos que los que regulan la de las pruebas diagnósticas y, por último, que las innovaciones en cirugía, que apenas están sometidas a regulación.

La regulación ha de cambiar necesariamente porque hablamos de marcadores en un contexto regulatorio laxo y obsoleto para los impresionantes avances de los últimos años.

La legislación de la FDA (desde hace pocos años) y la legislación europea (a partir de 2020) exigen tres nuevos elementos esenciales para que un marcador sea autorizado como prueba diagnóstica: validez técnica (que detecte lo que se pretende que detecte), validez analítica (capacidad de discriminar positivos y negativos, minimizando falsos positivos y sin falsos negativos) y utilidad clínica (que contribuya a mejorar los resultados últimos en salud).

Muchos marcadores utilizados carecen de validez o ésta es escasa o desconocida. Ha habido gran proliferación de kits diagnósticos para detectar enfermedades, muchas de ellas sin tratamiento, otras sin saber si los tratamientos son eficaces o tóxicos y de los cuales apenas se conoce su validez analítica y utilidad clínica; de ahí las dudas de su fiabilidad.

Por ejemplo, el test del PSA tiene numerosos resultados falsos positivos en relación con el cáncer de próstata en personas que no tienen la enfermedad o que, incluso teniéndola, ésta no progresará, y que, como consecuencia de las intervenciones que se hacen en función del resultado del test diagnóstico (biopsias y prostatectomías), padecen luego efectos perjudiciales como incontinencia o impotencia.

De ahí que sea tan importante conocer la capacidad discriminante del marcador, autorizarlos o no en función de ella y, más aún, autorizar y financiar aquellos con capacidad incremental o relativa elevada (esto es, respecto a la mejor alternativa ya disponible).

Otro ejemplo: abundan los marcadores de pre-eclampsia, pero los nuevos marcadores no aportan mucha más información (no tienen mucha mayor capacidad discriminante incremental) que los existentes, respecto de la mejor alternativa. De ahí la importancia de la discriminación incremental de los marcadores.

Plantea un reto en el Sistema Nacional de Salud: el aumento del coste del medicamento, con las consecuencias que de ello derivan para la sostenibilidad y la solvencia.

¿Va a ser el Sistema Nacional de Salud capaz de adaptarse a estos cambios?

Nos enfrentamos al reto de la fijación de precios de nuevos medicamentos con un nuevo ciclo vital: las indicaciones de algunos nuevos medicamentos aumentan con el paso de tiempo, cada una de ellas en diferentes subgrupos de pacientes y con distinta eficacia en cada uno de ellos. Nos encontramos en el tránsito de una visión estática (un medicamento-una sola indicación) a una dinámica.

Se trabaja hasta ahora con un precio único por indicación. Pero ahora se trata de medicamentos para poblaciones muy pequeñas por lo que no hay lugar a la negociación precio/volumen, sino al precio basado en valor: el precio tendrá que ser más elevado para medicamentos más eficaces y más seguros y el precio será menor para medicamentos menos eficaces y menos seguros. La teoría económica muestra que esta discriminación de precios es más eficiente desde el punto de vista de la sociedad que los precios únicos.

Es un debate importante éste del modelo de precios basado en el valor, que es un intento de dar respuesta a esa heterogeneidad que encontramos.

Respecto de la generalización de los test genómicos para toda la población, a juicio del compareciente, cada biomarcador debe analizarse en su debido contexto, con rigor y de forma individualizada. En Medicina Personalizada se ha avanzado mucho, pero menos de lo esperado.

4. Finaliza el compareciente la intervención con unos **apuntes finales** para la implantación de una **nueva estrategia** en España en el Sistema Nacional de Salud.

- No más, sino mejor regulación.
- Implantar medios para mejorar el cumplimiento del nuevo marco regulatorio.
- Fijación de precios, cobertura y reembolso (transparencia) y uso de la evaluación económica como criterio decisorio.
- Dotación de recursos.

- Vigilancia postcomercialización.
- Evaluación de la efectividad comparada (en condiciones de práctica clínica real, no experimental).
- Control de la utilización.
- Evaluación periódica y rendimiento de cuentas.

9.3. COMPARECENCIA DE DÑA. ASCENSIÓN CAMBRÓN INFANTE. PROFESORA EMÉRITA DE FILOSOFÍA DEL DERECHO DE LA UNIVERSIDADE DA CORUÑA.

Da comienzo a su intervención la compareciente afirmando que la ciencia es un recurso poderoso para mejorar las condiciones de vida del ser humano, pero también con una carga de peligrosidad que hay que controlar, porque los descubrimientos científicos y sus aplicaciones se pueden utilizar para supuestos beneficiosos o no tan buenos, como por ejemplo para la sola obtención de beneficios.

Se refiere la compareciente, a título de ejemplo, a las técnicas de reproducción asistida, que, si bien facilitan la posibilidad de descendencia a personas no fértiles, también automáticamente permiten que la infertilidad se catalogue como enfermedad y a partir de esa clasificación se reclame la «maternidad» como un derecho positivo.

A continuación, se pregunta la compareciente **¿cuándo alguien tiene un derecho?** Cuando lo tiene reconocido por una norma jurídica, con el correlato de los deberes de los demás, especialmente de la autoridad pública. Si de la maternidad se dice que es un derecho, entonces todas las mujeres en edad fértil tendrán derecho a beneficiarse de ese tratamiento (TRHA) y a que lo sufrague la sanidad pública o la privada.

Importante para el tema que se trata es la delimitación de los derechos individuales en el marco sanitario. Hay una constelación de implicaciones problemáticas que hay que precisar con rigor conceptual cuando se dice que algo es un derecho, o que alguien tiene un derecho.

También en el tema de la Medicina Personalizada. La declaración de la UNESCO sobre el genoma humano recoge todos los requerimientos que ha de tener la práctica de la genómica para proteger los derechos no sólo de las poblaciones sometidas a esas pruebas, sino también los de las generaciones futuras. Lo que no quiere decir que no se produzcan errores en los inicios de estas prácticas clínicas. Porque al tratar del desarrollo científico actual hay un aspecto de la ciencia que se obvia: con frecuencia se habla de «ciencia» como si se tratara del paradigma de Galileo y Newton². En la actualidad la relación entre ciencia y técnica es muy diferente a cuando el investigador no encontraba más obstáculos que los que limitaban su libertad. El investigador reivindicaba la libertad ante las dificultades que le oponían quienes defendían los dogmas de la Iglesia. Ese científico, que ideaba algo para ser útil, también ideaba a la vez el recurso y la técnica para obtener lo que buscaba (ya en tiempos de Galileo se dieron problemas con las patentes). Como sabemos bien el científico de nuestros días no investiga y produce en un contexto semejante.

Hoy ya no es así, porque desde hace muchos años los científicos, aun investigando en instituciones públicas, sus descubrimientos son financiados por entidades privadas que diseñan el objeto (fármaco o artefacto) y el medio por el que han de interesarse, atendiendo a la eficacia y rentabilidad del producto. Esta trama permea toda la investigación actual, priorizando los remedios que pueden ser más rentables y, con frecuencia, el coste para los usuarios, así como para los sistemas sanitarios públicos. De este proceder se derivan grandes riesgos de la medicina genómica que debe actuar garantizando los derechos de los sujetos que hayan de someterse a esas intervenciones.

Ejemplifica la compareciente sus afirmaciones con el ejemplo de dos investigaciones en la Universidad de Yale, que descubren los retrovirales para mejora de los enfermos de VIH. La investigación la financió la universidad, que no puede producirla pero, sí la patente. Luego traspasa la patente a la empresa *Bristol Myers Squibb* que la produce a un precio «político» distinto en cada país (inaccesible en muchos casos a los afectados de VIH), pagando a la propia universidad y a los dos investigadores un porcentaje anual de los beneficios.

¿A qué precio se venden los medicamentos? El precio de los medicamentos está en función de las negociaciones de los laboratorios con los responsables de los servicios de salud de cada país, sin que

² Por ejemplo, en este modelo: a) predomina el control absoluto del investigador sobre los medios; b) es el propio investigador el que traza las líneas de su investigación; c) se da una distinción total entre ciencia (conocimiento) y técnica (explotación).

se pueda producir el genérico de un fármaco sin la previa autorización de la Organización Mundial del Comercio.

Esta forma de funcionar está amparada por la Organización Mundial del Comercio y la Organización Médicos del Mundo. Si en algún país hay una situación de «emergencia», entonces este Organismo puede autorizar la producción del fármaco genérico, aunque para ello tenga que superar innumerables dificultades burocráticas y técnicas. Situación frecuente en países sin recursos económicos, ni instalaciones farmacéuticas o químicas para producir el producto.

En el actual contexto científico e industrial no se puede obviar la consideración de la delimitación y trama de las patentes respecto a la Medicina Personalizada, siendo éste uno de los aspectos problemáticos; sin poner la mirada muy lejos sobre el objeto de esta práctica médica, quienes hemos participado durante años en un Comité de Ética de Ensayos Clínicos, interpretamos el interés de las compañías farmacéuticas en la obtención de muestras de ADN no sólo de los pacientes que participan voluntaria y generosamente, también para obtenerlas de los tratados con placebos y, todos ellos sin darles información y sin solicitar su consentimiento.

Por otro lado, advierte la compareciente que con la actual investigación genética no se persigue la clonación de seres humanos sino, en esta primera fase, experimentar la eficacia de unos tratamientos todavía sin la necesaria experimentación con animales. Con el mapeo del genoma humano se ha llegado a la Medicina Personalizada pero, sobre su eficacia y/o seguridad todavía hay muchos problemas pendientes.

Por ejemplo, no está contrastado que la diana para corregir un tumor canceroso no afecte también a fragmentos del genoma sano, si la corrección introducida será transmitida a los descendientes. Estas investigaciones generan gran preocupación en la sociedad, interesada porque se apliquen los debidos controles sobre este tipo de ensayos clínicos y porque se cumpla la exigencia de contar siempre con el consentimiento informado quienes participan en ellos. Además, previamente al inicio del ensayo, al paciente se le ha de explicitar su finalidad y riesgos; es decir, no se deben solicitar muestras de ADN de pacientes que participan en otros ensayos clínicos sin informarles, o sin que se prevea algún beneficio para el donante.

Estos son aspectos relevantes si se piensa en cómo regular la obtención de muestras genéticas, cómo almacenarlas, tiempo y titular; sobre todo porque en caso contrario se deja desprotegidos a los sujetos sometidos a investigación en beneficio de intereses oscuros (de investigadores al servicio de la industria) y poco controlables por los particulares y por los centros de salud. Es decir, si la normativa que regule esta nueva práctica clínica omite estos aspectos dejará en la más absoluta indefensión a los pacientes (personas carentes de la necesaria formación) y sin recursos para defender sus intereses frente a entidades con enorme poder.

También la Medicina Personalizada lleva aparejados riesgos de discriminación. La investigación no se interesa por todas las enfermedades. Se centra e impulsa la búsqueda de soluciones para aquello que es más llamativo, como cáncer, diabetes, etc., descartando patologías como epidemias o infecciones que padecen colectivos muy numerosos en la Tierra, pero sin recursos y sin la necesaria protección pública de la salud.

Con esos objetivos se precisan determinadas dianas a las que se dirigen las investigaciones genómicas, con fuertes cargas discriminatorias respecto a concretos grupos poblacionales, normalmente los más desfavorecidos.

Por otro lado, este tipo de medicina va acompañada de múltiples incertidumbres, como por ejemplo, una vez identificado el gen sobre el que se aplicará la terapia ¿qué información se autorizará proporcionar a los familiares? ¿La detección de enfermedades insospechadas, a partir de una lectura genómica, es un efecto colateral para el individuo, su familia o incluso el grupo?

Por el resultado de un test de ADN se conocen muchas cosas, también acerca del estilo de vida, en este caso, por ejemplo, ¿se penalizará al paciente? Habrá de tenerse mucho cuidado tras una prueba con la interpretación de los resultados porque, no siempre, se desarrollan las enfermedades para los que uno tiene propensión. Y en otros supuestos, como una enfermedad hereditaria, el resultado de un análisis de ADN puede proporcionar un resultado diferente al esperado. También hay otras enfermedades que todavía no se detectan. E incluso, dos hermanos aun teniendo un genoma muy similar y un gen deletéreo, uno puede desarrollar una determinada patología y el otro no. Considero que la medicina genómica se mueve en un terreno personal y social muy delicado por lo cual es recomendable la prudencia con las conclusiones que puedan extraerse de las pruebas genéticas y, más rigor aún, con las posibles terapias.

En fin, a tenor de las esperanzas que genera esta nueva medicina y conscientes de las incertidumbres y riesgos que en esta fase la acompañan, recomiendo a las distintas fuerzas políticas presentes en el Senado la necesidad de alcanzar un acuerdo entre todas las fuerzas políticas para regular todos estos

aspectos polémicos, porque la Medicina de Precisión se acabará imponiendo y es necesaria una norma que de seguridad a los enfermos, así como a los demás actores implicados en el proceso.

9.4. COMPARECENCIA DE D. JOSÉ PALACIOS CALVO. JEFE DE SERVICIO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO RAMÓN Y CAJAL DE MADRID.

Al iniciar su intervención, el compareciente manifiesta su intención de realizar una presentación apegada al suelo, del día a día, y centrada en los retos en la incorporación de los nuevos biomarcadores en cáncer.

A continuación, afirma que hoy por hoy, en los servicios de Anatomía Patológica —de papel relevante en muchas enfermedades— se hace Medicina Personalizada: se utilizan ya los biomarcadores para el diagnóstico, el tratamiento y predecir la respuesta al tratamiento.

Por ejemplo en la patología mamaria, el patólogo hace el diagnóstico, analiza el ganglio centinela, determina los márgenes y luego los factores pronósticos y, en base a los resultados, se decide si se da o no terapia y qué tipo de terapia.

Hoy hay diversos biomarcadores testados para el cáncer de mama, y también para pulmón, colon, ovario, melanoma, linfomas, etc. Estos análisis se hacen en servicios de anatomía patológica y, para hospitales que no disponen de medios tecnológicos, se hacen en otro hospital.

¿Cuáles son los problemas para la incorporación de nuevos biomarcadores? Es difícil la implantación de nuevos biomarcadores en la actividad cotidiana, pero es de vital importancia asegurar su incorporación y esto ha de ser una prioridad en nuestro sistema de salud.

Los principales problemas, a juicio del compareciente, son:

- El primero de ellos es la indicación, para lo cual las sociedades científicas (por ejemplo SEAP y SEOM) elaboran guías de consenso.
- La calidad de las determinaciones. Requiere la implantación de un sistema de garantía de calidad, como el desarrollado por la SEAP, que se irá actualizando según las pruebas aumenten.
- Necesidad de estandarización y armonización de pruebas, para garantizar la homogeneidad de resultados entre centros.
- Adecuado manejo de las muestras de tejido. A diferencia de otras pruebas genéticas, los biomarcadores en cáncer se realizan sobre muestras tisulares extirpadas, no repetibles, lo que requiere que se realicen en el contexto clínico-patológico adecuado.
- Correcto diagnóstico. En el mundo emergente de la Medicina Personalizada el primer biomarcador es un buen diagnóstico y la tasa de errores en enfermedades complejas es alta. Hay que intentar que los diagnósticos sean cada vez mejores.

Una herramienta fundamental para mejorar la Medicina de Precisión es la patología digital, que mejora la precisión y reproducibilidad de las mediciones sobre tejidos, permite la cuantificación de biomarcadores y el desarrollo de métodos computacionales de ayuda a la decisión diagnóstica y de algoritmos para la predicción del pronóstico y respuesta al tratamiento (patología cuantitativa computacional).

En cuanto a la tecnología, no hay una más adecuada. Han de convivir diferentes técnicas para determinar distintos biomarcadores; las tradicionales, como la inmunohistoquímica, con la secuenciación masiva de nueva generación.

Infraestructuras y personal cualificado. Se debe evitar la fragmentación de los procedimientos en múltiples servicios para no comprometer el diagnóstico final y el resultado debe incorporar el diagnóstico anatomopatológico y el resultado de todos los biomarcadores, independientemente de la técnica utilizada.

La incorporación de nuevos biomarcadores y tecnologías puede generar inequidad. Pero se deben implementar sistemas para los hospitales que no pueden hacer biomarcadores: a través de centros de referencia (sistema francés) o a través de la industria farmacéutica (España), que ofrece plataformas de diagnóstico. Son plataformas con financiación externa porque el sistema público no ha sido capaz de dar respuesta a esta necesidad, con los inconvenientes que ello conlleva (selección de plataformas con criterios no bien definidos, bases de datos no compartidas, que no revierten en la sanidad pública...).

Las **recomendaciones** del compareciente para una Estrategia estatal de Medicina Personalizada de Precisión son las siguientes:

- Marco Regulatorio para la introducción de nuevos biomarcadores.

BOLETÍN OFICIAL DE LAS CORTES GENERALES

SENADO

Núm. 341

13 de febrero de 2019

Pág. 83

- Centros de referencia acreditados y adecuadamente dotados.
- Sistemas de información que permitan la incorporación de los datos a la historia clínica y que permitan compartir la información.
- Formación específica incluida en los programas MIR.
- Formación continuada y áreas de capacitación específica.
- Trayectorias de formación híbrida para los profesionales.

Y, en fin, refuerza las ideas expresadas a lo largo de su intervención con las **conclusiones** que se indican:

- La especialidad de Anatomía Patológica es central para el diagnóstico y tratamiento del paciente oncológico por lo que toda estrategia de Medicina Genómica en esta área debe contar con su participación.
- En el momento actual, la determinación de biomarcadores en cáncer necesita de múltiples técnicas (morfológicas, inmunohistoquímicas moleculares) cuya realización depende de un adecuado procesamiento de los tejidos en el servicio de Anatomía Patológica y cuya interpretación siempre se debe poner en el contexto del diagnóstico morfológico.
- Se debe considerar la implantación de la Patología Digital como una estrategia para potenciar la Medicina de Personalizada y de Precisión, ya que mejorará los diagnósticos y permitirá una mejor evaluación de biomarcadores basados en técnicas morfológicas.
- La implementación de nuevos biomarcadores en cáncer es un proceso difícil que no cuenta con una regulación específica.
- La determinación de biomarcadores en el Sistema Nacional de Salud debe siempre realizarse en servicios de diagnóstico. La fragmentación de las pruebas y procedimientos entre distintas especialidades redundará en un manejo inadecuado de las pruebas y los pacientes.
- Es necesaria la creación de «centros de referencia» designados por la Administración sanitaria para la determinación de los biomarcadores que requieran de técnicas de mayor complejidad. Estos centros deberán estar adecuadamente dotados y se deberán establecer los apropiados mecanismos de derivación de muestras y retorno de la información.
- Es necesario integrar los resultados derivados de la determinación de biomarcadores en bases de datos comunes para poder evaluar su impacto en el Sistema Nacional de Salud.
- La aplicación de la Medicina Genómica es multidisciplinar y requiere trabajo en equipo. Sus resultados se deben discutir en los distintos comités de tumores, que deben incorporar nuevos interlocutores.
- Los servicios de Anatomía Patológica necesitan regular la incorporación de personal formado en otras disciplinas biomédicas (biología, bioinformática, etc.).
- La formación del especialista en Anatomía Patológica debe integrar los nuevos conocimientos en Patología Genómica y Molecular, por tanto el programa de residencia debe aumentarse a cinco años, tal como ha sido propuesto en el nuevo Programa de la Especialidad y tal como ocurre en la mayoría de los países europeos.

10. SESIÓN DEL 29 DE MAYO DE 2018.

10.1. COMPARECENCIA DE DÑA. LAURENCE LWOFF. SECRETARIA DEL COMITÉ DE BIOÉTICA (DH-BIO) DEL CONSEJO DE EUROPA.

En su exposición, la compareciente aborda las razones que han llevado al Consejo de Europa a estudiar todas las cuestiones que suscitan el desarrollo de la genética y la genómica, en el marco de la protección de los derechos humanos y a través del Comité de Bioética.

La actividad del Consejo de Europa en este campo responde a un doble propósito:

- Proteger al individuo y sus derechos contra aplicaciones inadecuadas de la medicina.
- Promover el progreso para generaciones futuras, lo que exige la búsqueda de sinergias, encontrar el equilibrio entre protección y progreso.

La convención marco en este ámbito es el **«Convenio para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la biología y la medicina»** (conocido

también como Convenio sobre derechos humanos y biomedicina), de 4 de abril de 1997, del que España es parte desde 1999 —aunque no ha ratificado los Protocolos adicionales—.

Centrado así el marco jurídico del tema objeto de la Ponencia, pasa la compareciente a explicar el enfoque del Consejo de Europa y las consideraciones preliminares que guiaron su trabajo, sobre todo, en cuanto a capacidad de análisis del genoma humano.

En primer lugar, un reconocimiento de la importancia que el desarrollo de la genética y la genómica tienen para el avance de la ciencia, especialmente, su papel clave en el progreso para la salud humana. El conocimiento del genoma —cuya secuenciación ha ido disminuyendo en coste y aumentando en rapidez en los últimos años— ha permitido conocer mejor el vínculo entre genes y enfermedad, desarrollar nuevas terapias, anticiparse y adoptar medidas de prevención.

El éxito de la Medicina Personalizada depende de las posibilidades de acceso y compartición de datos de salud de enfermos y personas no enfermas, y entre países, cuestión que ha suscitado gran preocupación, porque se trata de datos con carácter personal particularmente sensibles, puesto que son datos sobre salud y, además, son datos inalterables y permanentes, individuales (del enfermo) y compartidos (de su familia) y parte de esos datos también son predictivos.

Hay un cambio de escala en la generación de datos masivos (Big Data), que cada vez son más importantes en los campos de investigación y la clínica, que generan además el problema de su almacenamiento y que ponen muchos intereses en juego (para las empresas aseguradoras, por ejemplo).

Y además, no se trata solo de la obtención y el almacenamiento de los datos. Esos datos hay que analizarlos e interpretarlos para dar resultados para la salud de la persona. En opinión de la compareciente, existe un desfase entre el análisis y la interpretación de esos datos: se conoce el gen que ha mutado, pero, en muchos casos, no se puede actuar, no hay terapia para el enfermo.

Y a partir de ahí, del reconocimiento del progreso que supone la genómica pero al mismo tiempo de inquietud, por los riesgos que supone ¿cuáles son los **desafíos** en el campo de los derechos humanos?

- Las implicaciones para la vida privada y la autonomía de la persona, (el enfermo y su familia).
- El riesgo de discriminación en función de la genética.
- La confianza, basada en el consentimiento. La persona tiene que consentir en dar sus datos y compartirlos y el progreso no puede ser suficiente para obviar este consentimiento.
- El riesgo de conocer datos predictivos.
- La aparición de resultados inesperados.
- La confidencialidad de datos, para lo cual la anonimización es la mayor garantía.
- El acceso del ciudadano a sus propios datos y a saber sobre la utilización de los mismos.
- Posibilidad de dar consentimiento a la recolección y compartir datos.

Todos estos puntos preocupan al Consejo de Europa, preocupaciones que también comparten los Estados que colaboran con sus trabajos.

Pero existen, además, otras preocupaciones. Por ejemplo, en relación con los menores. ¿Es posible realizar un test genómico a niños? Existe un problema en este punto, porque unos países lo permiten, otros con determinadas condiciones (el fin prevalente del menor). O con las pruebas prenatales (no invasivas) o las pruebas biológicas.

Lo importante —insiste la compareciente— es poner los derechos humanos en valor, siempre por encima de la investigación, aunque hay una línea difusa que cada vez hace más difícil la defensa de la autonomía de la persona.

El Consejo de Europa ha elaborado **herramientas jurídicas** importantes para crear el marco jurídico adecuado que permita la investigación pero con respeto a la autonomía y la privacidad de la persona, cuyo consentimiento ha de requerirse en todo caso:

- Convenio de Oviedo sobre derechos humanos y biomedicina.
- Protocolo adicional sobre pruebas genéticas para fines médicos.
- Recomendación 6/2018 sobre la investigación de equipos biológicos de origen humano.
- Recomendación 8/2016 sobre el procesamiento de datos relacionados con la salud con fines de seguro, incluidos los datos resultantes de pruebas genéticas.

Todos estos instrumentos forman un corpus jurídico que contiene los principios de referencia para responder a los desafíos mencionados, en el ámbito europeo.

Concretamente, el Convenio de Oviedo contiene una serie de **principios relevantes** que no se pueden desconocer:

1. Primacía del ser humano por encima del interés de la sociedad o la ciencia.
2. Respeto de la privacidad sobre los datos de salud y derecho a conocer —o no saber— cualquier información sobre su salud.
3. No discriminación debido a la herencia genética.
4. Pruebas genéticas predictivas solo con fines médicos o de investigación médica.
5. Asesoramiento genético apropiado.
6. Debate público: promoción y consulta a los ciudadanos.

En el dominio de la **clínica**, se recogen asimismo otros principios:

1. El análisis genético solo como parte de un seguimiento médico individualizado: plan de análisis en acceso directo - Oferta privada/Impacto en el sistema de salud.
2. Consentimiento libre e informado: importancia de la información previa apropiada.
3. Protección de menores: análisis diferido hasta la mayoría de edad, excepto en caso de riesgo para su salud o su equilibrio (enfermedades genéticas, por ejemplo).

Y en el de la **investigación**:

1. Consentimiento libre e informado, con una información lo más precisa posible.
2. En el momento del muestreo.
3. Posibilidad de tomar decisiones y oponerse a cierto tipo de investigación.
4. Posibilidad de contactar personas y volverlas a informar.
5. Retorno de la información, sobre la base de una política claramente establecida.
6. Acuerdo para los flujos transfronterizos y el intercambio de datos entre países con acuerdos que garanticen la protección de los datos y la confidencialidad.
7. Evaluación ética de proyectos de investigación.
8. Gobernanza de biobancos.
9. Transparencia.
10. Asegurar el acceso a las personas que lo necesiten, a todas y únicamente a éstas.
11. Participación e información del público, para ganarse su confianza, para que pueda entender el sistema y que pueda entender la importancia de ciertos datos para beneficiar al conjunto de la salud humana y la población en general.

Un aspecto relevante y que, a nivel internacional, actualmente está siendo muy debatido es el de la **modificación del genoma**.

En los últimos años, se han desarrollado determinadas técnicas de edición genómica como la tecnología CRISPR-Cas9, una técnica que se desconocía cuando se elaboró el Convenio de Oviedo, específica, barata y fácil de utilizar. Si bien la aplicación de estas técnicas va a mejorar el conocimiento de los vínculos entre genes y enfermedades, al tiempo, suscita la preocupación de intervenir y controlar el genoma humano, así como del uso de prácticas abusivas e inadecuadas, sobre todo, cuando se trata de modificaciones susceptibles de transmitirse a las generaciones futuras.

El artículo 13 de la Convención de Oviedo prevé que una intervención que tenga como objetivo modificar el genoma humano tan solo se puede realizar por razones preventivas, diagnósticas o terapéuticas, y solamente si no pretende introducir una modificación en el genoma de la descendencia. Es decir, que la modificación del genoma humano es posible, pero solo con fines médicos, ya sea para investigación, o en el campo de la clínica.

No se permite modificar el genoma de un individuo o grupo de individuos para darles características particulares y mejorar sus capacidades (físicas, cognitivas, etc.). Porque ello va en contra de la dignidad humana y presenta enormes implicaciones éticas.

Termina la compareciente su exposición con la mención de sus **conclusiones** en cuanto a genética y genómica.

— Existe un consenso a nivel europeo sobre la importancia de los progresos actuales y potenciales para la salud humana gracias al desarrollo de la genética y de la genómica. Pero importantísimo, dentro

de una perspectiva del desarrollo de la Medicina Personalizada, asegurar la equidad de acceso a todos los desarrollos y progresos.

— Al tiempo, hay una serie de preocupaciones a las que hay que poder responder, porque nos enfrentamos a un desarrollo que necesita una generación y un intercambio masivo de datos que son, además, con carácter privado, lo que exige una reflexión sobre cómo proteger al individuo y su vida privada (contra la estigmatización y la discriminación), cómo trabajar con transparencia y con una división de las responsabilidades que consiga la confianza de la población.

— Se abren ciertos desafíos por el desarrollo de la investigación, como la posibilidad de modificar el genoma humano prohibida por el artículo 13 del Convenio de Oviedo.

— El Consejo de Europa ofrece un marco jurídico de referencia y un foro de discusión a nivel internacional para reflexionar entre Estados sobre todos estos desafíos que se plantean a los derechos humanos y para desarrollar un Plan de Acción Estratégica.

10.2. COMPARECENCIA DE D. RAMÓN CACABELOS GARCÍA. CATEDRÁTICO DE MEDICINA GENÓMICA DE LA UNIVERSIDAD CAMILO JOSÉ CELA DE MADRID Y PRESIDENTE DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MEDICINA.

Las tres grandes preguntas que se hace el ser humano, de dónde venimos, quiénes somos, adónde vamos, hoy pueden responderse gracias a la genómica. Con esta afirmación contundente inicia su exposición sobre el tema objeto de la Ponencia el compareciente.

Sabemos cómo ha evolucionado nuestra especie, nuestro cerebro y con cierto nivel de sofisticación nuestro genoma; sabemos también que la enfermedad nace del desequilibrio de nuestro genoma con la naturaleza. A lo largo de la vida envejecemos, envejecen nuestro físico y nuestro cerebro, nuestro genoma. Y hay un componente, el emocional, en nuestra especie, que tampoco se puede obviar. Hoy, gracias a la genómica, penetramos en un montón de enigmas, tanto en el cerebro como en otras áreas de la vida humana. A partir de aquí:

¿Dónde estamos en genómica? ¿Qué beneficios aporta?

Para saber en qué momento se encuentra hoy la genómica, el compareciente hace un breve repaso por su historia, desde que, aproximadamente en 1850, Darwin anticipó la evolución de las especies, pasando por Mendel, que estableció las primeras leyes de la genética, hasta el descubrimiento del ADN con Watson y Crick y, ya en el año 2000, el desafío de cartografiar el genoma humano.

¿Qué sabemos?

A partir del primer borrador del genoma humano se han ido aprendiendo muchas cosas sobre dónde están los genes que forman el genoma, cómo se organizan, cómo el desarreglo de esta armonía del genoma con la naturaleza da lugar a la enfermedad; sin olvidar los factores medioambientales y también sin olvidar el ADN mitocondrial, que también es causa de salud y enfermedad.

Nuestro genoma acumula la historia de la humanidad, la evolución de nuestra especie en interacción con el medio ambiente. Somos el producto de todo ello (no hay genes «basura»).

Además, nuestro genoma es dinámico, extremadamente responsivo, no es una estructura rígida.

Hoy la genómica ha superado la genómica puramente mendeliana: sólo de un 5 % a un 10 % de las enfermedades responde a la genética mendeliana de sí o no (enfermedades monogénicas). El resto, más de un 80 %, (enfermedades poligénicas) se rige por una regla probabilística, y cuantos más defectos genéticos haya, la enfermedad aparece más pronto, responde peor al tratamiento y tiene una evolución más rápida. Esta es la regla de oro de la enfermedad, que es el resultado de los defectos genéticos más interacción del medio ambiente más el paso del tiempo más la epigenética.

¿Cómo se puede aplicar la genómica? ¿Qué beneficios aporta?

La medicina tradicional y actual ha ido estableciendo una serie de enfermedades y tratamientos a partir de un fenotipo externo; es decir, si hay síntomas, hay enfermedad. Si no hay síntomas, no la hay. Pero esta ecuación no siempre se cumple. Es un error partir de este axioma y esto es lo que va a revertir la

Medicina Genómica del futuro, porque va a permitir predecir enfermedades para, profilácticamente, evitarlas e interceptar su curso. Este es el primer gran reto de la Medicina Genómica en la práctica clínica del futuro.

El segundo gran reto que se nos presenta es identificar los biomarcadores fiables de una enfermedad cuando hay síntomas que permitan los tratamientos adecuados.

El tercer reto son los tratamientos personalizados, adaptados a la persona, no por protocolo, como se aplican actualmente.

Y en fin, hay aún otro reto más. Sólo conocemos el 10 % de las causas de enfermedades. La Medicina Genómica, gracias a las ciencias satélites (transcriptómica, epigenética, proteómica, metabolómica) nos va a permitir entender por qué enfermamos; mientras no entendamos los principios moleculares de la enfermedad, difícilmente vamos a poder crear biomarcadores fiables y difícilmente vamos a poder implantar tratamientos etiopatogénicos.

Todo ello redundará en la Medicina y el enfermo, sin distinguir especialidades. Pero como los recursos son limitados, se invierte en investigar sobre todo el corazón, la cabeza y el cáncer, que son la causa del 90 % de morbi-mortalidad.

¿Cómo tiene que operar la Medicina Genómica del futuro?

Hay que entender el impacto de los factores ambientales sobre nuestro genoma, entender los mecanismos moleculares por los cuales expresamos un fenotipo de salud o de enfermedad, e intervenir de forma personalizada para modificar ese fenotipo e intentar revertirlo a un criterio de normalidad. Y en este punto es esencial el diagnóstico predictivo.

La gran revolución de la Medicina Genómica, para el compareciente, se encuentra, sin duda, en la **epigenética**, que explica la interacción de nuestro genoma con el medio ambiente. Nuestra genómica es modificable a través del medio ambiente, de la nutrición y de la farmacogenética.

La epigenómica (o la epigenética) consiste en modificaciones mínimas en el ADN (cromatina, metilación y micro DNA) para corregir la expresión de proteínas, sin alterar para nada su estructura, pero restaurando la expresión de la proteína. La epigenética consiste en alteración del ADN. La metilación del ADN se puede transmitir a generaciones futuras. Esta es la gran revelación de la genómica.

Ilustra el compareciente sus afirmaciones con el caso del tratamiento, desde un punto de vista genómico, epigenómico y farmacogenómico de la enfermedad de Alzheimer. El cerebro empieza su deterioro mucho antes de la manifestación de la enfermedad. Por eso, no hay que tratar el síntoma (es el método de la medicina tradicional que sigue valiendo para las enfermedades infecciosas, por ejemplo) sino abordar la causa: qué pasa en nuestro genoma, en nuestro epigenoma y en el medio ambiente para que se produzca la enfermedad y qué es lo que tenemos que tratar. Aquí entra en juego la farmacogenética, que actúa sobre determinados genes; pero se hace habitualmente sin un conocimiento genético del paciente, por lo que los tratamientos pueden ser resistentes e ineficaces. Hay que saber que entre los pacientes hay metabolizadores ultrarrápidos, normales, intermedios, pobres y ultra pobres. Y según sean, así será la respuesta al tratamiento. Esta es la razón que explica la resistencia a los fármacos. También es distinta la respuesta según la raza. Por ejemplo, los orientales son todos buenos metabolizadores. Los europeos no tan buenos y hoy los africanos son pobres. En los países nórdicos sólo el 2 % son pobres. Es decir, que la raza se ha ido adaptando también el medio ambiente.

En España el 50 % de los pacientes son metabolizadores normales, el resto, pobres, lentos o ultrarrápidos. Los metabolizadores pobres o ultrarrápidos no responden a los fármacos y de ahí que no funcionen algunos tratamientos y aumente el gasto farmacéutico inútilmente. Conociendo esta información, ya se pueden adaptar y adecuar los tratamientos a los pacientes.

Otros ejemplos en la misma línea son la relación del gen APOE 4 con el Alzheimer, la demencia y otras múltiples patologías; o también el TOMM40.

A continuación, dedica unos minutos el compareciente a desmentir algunas ideas arraigadas en la población que no son ciertas, como, por ejemplo, que la Medicina Genómica es cara; al contrario, la estadística en farmacología es un error, conduce a situaciones absurdas y aumenta el gasto farmacéutico por los tratamientos erróneos o dañinos; y, en cambio, es fácil y barato analizar determinados genes para adecuar tratamientos al perfil genómico de cada uno.

Otra falacia es que lo natural es siempre lo bueno. Ni todos los alimentos naturales ni ultragénicos (a medio camino entre fármaco y elaboración nutricional) son siempre útiles, ni tiene sentido darlos a granel.

Otro ejemplo son productos biotecnológicos para tratamientos de Parkinson, con una diferencia del 200 % al 300 %, según el metabolismo y la condición genética de cada uno, que modifican la respuesta a fármacos, nutriólicos y alimentos.

En definitiva, hay evidencias más que sobradas para ir introduciendo de forma gradual la farmacogenómica y la Medicina Genómica con grandes beneficios y no es excesivamente caro. Ya se ha publicado una guía divulgativa de farmacogenómica, hay más de 10.000 publicaciones al año de Medicina Genómica. Ya está ente nosotros y es una realidad.

Aparte de las clínicas, la genómica tiene otras muchas utilidades: lucha contra la criminalidad, mejorar la fertilización in vitro, identificación de fallecidos, desarrollo de animales transgénicos, generación de tejidos, desarrollo de vacunas, desarrollo de fármacos epigenéticos,...

Todo ponderado en una relación coste-beneficio adecuada. El ahorro estimado de la aplicación de las técnicas genómicas, sobre 100.000 casos es de 180 a 240 millones de euros, y en 200.000, de 360 a 480 millones de euros. Este es el ahorro en tratamientos.

Hoy la Medicina Genómica ya se puede aplicar y es el único instrumento en el que el protagonista es el ciudadano; el médico pasa a ser más instructor y profético.

10.3. COMPARECENCIA DE D. JAVIER SANCHO SANZ. DIRECTOR DEL INSTITUTO DE BIOCOMPUTACIÓN Y FÍSICA DE SISTEMAS COMPLEJOS (BIFI) DE LA UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA.

De la dedicación del compareciente a la investigación de las proteínas surge su interés por la medicina y su personalización, tema que desarrolla en su exposición con arreglo a un esquema de cuatro puntos: por qué es necesaria una Medicina Personalizada y por qué conviene basarla en estudios genómicos; la personalización de las terapias, en sus dos caras, de mejora del diagnóstico y de mejora de los tratamientos; qué se puede hacer en un país como España en este campo tan vasto que es la Medicina Personalizada; y, finalmente, cómo se produce ahora el desarrollo de fármacos.

¿Por qué es necesaria una Medicina Personalizada?

Porque cada persona es distinta, porque estamos contruidos con 3.200 millones de instrucciones, que son los pares de bases de nuestro ADN. Una parte de ellas, el ADN codificante, consiste en 21.000 genes distintos y cada uno de estos genes contiene la información con la que se fabrica una proteína. Las proteínas son los agentes que hacen tareas específicas en nuestro organismo y con estas 21.000 proteínas construimos nuestras células y las células nos construyen a nosotros.

A pesar de que todas las personas tenemos una información genética muy parecida, hay un 0,15 % en la que cada persona se diferencia de la secuencia estándar de la especie humana. Esas variantes hacen que algunas de nuestras proteínas sean distintas y que seamos más o menos sensibles a desarrollar las enfermedades y que seamos más o menos sensibles a los fármacos para su tratamiento.

Además, las personas estamos colonizadas por multitud de microorganismos, en número incluso superior al de células humanas. De modo que, otra fuente de diferenciación genética, aunque no humana, entre las personas es ese conjunto de bacterias de nuestro cuerpo, no todas patógenas, muchas de ellas incluso necesarias para nuestra salud.

A todo esto hay que añadir que a lo largo de la vida desarrollamos otras mutaciones, normalmente poco favorables, y que se suelen traducir en la aparición de enfermedades.

Así que somos esencialmente distintos y, por eso, hay medicamentos que nos sirven a todos, otros que sirven a la mayoría, y hay enfermedades para las que va a ser necesario desarrollar varios medicamentos. Incluso, en algunas, a lo mejor hay que desarrollar medicamentos específicos de cada persona.

¿Por qué los estudios genómicos nos van a ayudar? Porque son los que van a identificar las diferencias que tenemos, y a proporcionar el conocimiento que debe guiar la práctica clínica.

Las dos caras de la personalización de las terapias.

Tenemos que ser capaces de diagnosticar mejor y de curar mejor.

— Comenzando por lo primero, para poder diagnosticar mejor debemos conocer la singularidad de cada paciente y para esto, por un lado, es preciso secuenciar el genoma de forma fácil y barata, lo que ya es posible, de forma razonablemente rápida y con precios muy asequibles. Pero, ¿cuál es el problema? Que no sabemos interpretar la información que obtenemos, no sabemos predecir qué consecuencias tiene. Hay mutaciones o variantes que hablan por sí mismas, pero hay otras que no. Y esto plantea un problema

a los profesionales clínicos, quienes, tras hacer un análisis genético, disponen de una interpretación fiable en tan solo un 80 por ciento.

— Y en cuanto a la segunda cara de la Medicina Personalizada, la información genética obtenida nos permitiría evitar los tratamientos innecesarios, dolorosos y costosos que no tienen efectividad. Pero no se estaría resolviendo el problema que se quiere resolver, que es curar a quienes están enfermos. Porque si resulta cada vez más evidente que para una misma enfermedad hay conjuntos de pacientes que responden bien a los fármacos que existen y otros que no, la conclusión que hay que extraer es que hay que desarrollar nuevos fármacos que respondan a las necesidades de cada grupo, clasificado según técnicas analíticas.

Hay dos grandes tipos de fármacos: por un lado, los compuestos orgánicos sencillos (aspirina, ibuprofeno, etc.), y por otro, una nueva familia de fármacos, cada vez más importante: los productos biológicos, normalmente proteínas (insulina, enzimas y anticuerpos monoclonales, que pueden proporcionar terapias específicas para líneas tumorales muy concretas). Estos nuevos fármacos son más caros y más complicados de producir, pero en esencia representan una ampliación de nuestra paleta terapéutica para combatir enfermedades de forma precisa.

De modo que el problema analítico de conocer la variación genética que porta cada persona está esencialmente resuelto: las técnicas de secuenciación son eficaces y baratas; pero el problema de la interpretación no está suficientemente bien resuelto: descubrimos muchas variantes y la mayoría de las veces no sabemos precisar si van a causar enfermedad o en qué combinación la van a causar. Y nos queda una gran tarea, una vez que se logre la precisión en el descubrimiento de las variaciones y en la interpretación de las mismas: disponer de tratamientos para cada persona, según sus necesidades.

Ante este reto ¿qué es razonable hacer?

Hay dos opciones para el compareciente:

No hacer nada y esperar a que los descubrimientos y los avances nos alcancen e intentar aplicar todo lo que se descubra.

Formar parte de este esfuerzo y aprovechar sus ventajas:

- La aplicación inmediata de los nuevos descubrimientos.
- El enorme impacto económico del descubrimiento, producción y venta de fármacos.
- El orgullo de sentirse una sociedad moderna que hace cosas importantes.

Lo cierto es que a nivel científico-técnico —dice el compareciente— España no está descollando todo lo que podría descollar. Tenemos un buen sistema que absorbe los descubrimientos, participamos en los descubrimientos científicos en un plano de igualdad y de competencia en todo el mundo, pero no estamos siendo líderes de casi nada.

¿Cómo se produce el desarrollo de fármacos?

Tradicionalmente, los fármacos son el producto de la empresa farmacéutica. Las grandes empresas farmacéuticas descubrían el principio activo, lo mejoraban, lo ensayaban en animales, en personas, lo fabricaban y lo vendían. Desempeñaban o llevaban a cabo la labor completa del desarrollo de un fármaco.

La labor antigua de la empresa farmacéutica, que consistía en hacerlo todo, ha sido sustituida en buena medida por una labor de externalización de las necesidades del proceso y de compra del valor que se genera en las distintas etapas. Y el resultado es que, al final, el producto es propiedad de estas compañías farmacéuticas, que lubrican el proceso poniendo dinero donde hace falta y se quedan con el producto. Y, por lo tanto, pueden decidir el coste al que se ofrece el producto a quien lo compra, ya sea el Sistema Nacional de Salud o los ciudadanos.

El desarrollo de fármacos no tendría que ser tan caro, porque en nuestro país y en otros países desarrollados los agentes clave que descubren los principios y que prueban su eficacia están pagados por el Estado. Su trabajo pertenece a la sociedad. Si se desarrollan cosas que tienen mucho valor, sin dejar de ser lícita, eficaz y normal la relación de intercambio del investigador con las empresas farmacéuticas, que ahora mismo son los agentes que producen nuevos fármacos, también podría hacerse una contribución

más directa al desarrollo de fármacos que complementara la que ahora está siendo llevada a cabo por dichas empresas farmacéuticas y que permitiera, idealmente, acelerar el proceso y abaratar los costes.

La pregunta es: ¿podemos conseguir con otra organización y sin un coste exagerado producir nuevos fármacos de forma más rápida y más barata? ¿Somos capaces de mejorar este proceso compitiendo, en el mejor de los sentidos, con el modelo actual, que es una evolución de un modelo antiguo donde todo lo hacía la empresa farmacéutica que ahora tiene un papel más de conductor del proceso?

Después de plantear esa incógnita que no despeja el compareciente, pasa a citar, a modo de resumen de su intervención, tres aspectos más que considera de importancia:

— Uno, mejorar la información y la formación de los profesionales sobre Medicina Personalizada. Es importante y no muy costoso, ya sea mediante la incorporación de asignaturas específicas en los planes de estudio, o dando una visión distinta de las materias ya existentes en las universidades, o incorporando unidades de bioinformática en los servicios de los hospitales, por ejemplo.

— El segundo, que la interpretación genética es necesaria, pero no se hace con suficiente precisión, y esto dificulta su aprovechamiento. Los programas que se utilizan para interpretar las mutaciones genéticas son programas destinados a proporcionar una respuesta rápida ante cualquier mutación y esto desaprovecha la información estructural. Las mutaciones suelen tener como consecuencia un cambio en una proteína, que es un objeto 3D, tridimensional, a diferencia del ADN que, grosso modo, es un objeto 2D o 1D, monodimensional. Y poner en contexto tridimensional el cambio introducido por la variación genética exige más tiempo de computación y se presta menos a la automatización. Las herramientas de predicción han primado la rapidez y la generalidad a hacer el uso máximo y total de la información que nos proporciona la mutación de la proteína. Las técnicas basadas en la física y la biología necesitan ser pulidas para poder mejorar la precisión de las predicciones de los datos genéticos.

— Por otro lado hay enfermedades que son complejas, resultado de la interacción de muchos genes y es necesario mejorar la modelización celular, tratar de entender por qué mutaciones distintas en genes muy distintos al final confluyen y conspiran para producir una enfermedad; lo que necesita integrar mucha información y un análisis de Big Data, incluso sin saber exactamente dónde está la información valiosa, para poder interpretar las variantes genéticas.

— Y, finalmente, si el descubrimiento de los principios activos y la prueba de eficacia terapéutica tienen lugar en centros que, en esencia, son centros públicos de investigación y de salud, ¿es necesario que el proceso de generación de fármacos, que se basa principalmente en estos pilares, siga siendo una tarea exclusiva de la empresa farmacéutica, que en buena medida ha externalizado todas estas actividades y hace un uso de los profesionales de la medicina para llevar a cabo los ensayos clínicos? Creo que no, pienso que es posible competir en esa actividad y que la inversión más importante que habría que hacer no sería en recursos técnicos o humanos, sino en organización. No es fácil, pero es posible.

Con este mensaje posibilista finaliza el compareciente su exposición.

10.4. COMPARECENCIA DE D. JORGE SIERRA GIL. PRESIDENTE DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA (SEHH).

La **hematología o hemoterapia** es definida por el compareciente como una especialidad transversal clínico-biológica que va desde el laboratorio diagnóstico, morfológico y con técnicas avanzadas, genéticas, e inmunofenotípicas, pasando por la clínica, con enfermedades benignas y malignas y todo lo que está relacionado con la trombosis y la coagulación, la transfusión, el trasplante de médula ósea y la terapia celular.

El hematólogo, continúa el compareciente, siempre ha estudiado las células y, a la vez, ha puesto los tratamientos. Es decir, que ha sido pionera en esta forma de ver la medicina que ahora han incorporado otras especialidades.

A continuación, expone el compareciente algunos datos sobre las enfermedades hematológicas:

La enfermedad más frecuente en el mundo, la anemia ferropénica de origen carencial, es hematológica.

En cuanto al cáncer hematológico, que supone entre un 8 % y un 10 % del conjunto de los cánceres, es el tipo de cáncer en el que se han producido más avances y más mejoras en la supervivencia.

Cada año en Europa se diagnostican 188.000 casos nuevos de cáncer hematológico. No hay datos de España y la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia ha comenzado un registro prospectivo de datos mínimos esenciales de todas las hemopatías graves, incluidos los cánceres hematológicos.

- La prevalencia del cáncer hematológico en Europa es de 483.000 personas.
- 100.000 personas mueren cada año en la Unión Europea por cáncer hematológico pero se ha avanzado mucho en su curación.
- El gasto generado en Europa por las enfermedades hematológicas malignas y benignas es de 23.000 millones de euros al año, lo que indica que, aunque los cánceres hematológicos son cuantitativamente poco frecuentes, son muy relevantes.

La hematología en España tiene más de sesenta años de historia y ha sido, a decir del compareciente, pionera en la Medicina Genómica y Personalizada, afirmación que sustenta en los siguientes datos:

- La hematología fue el primer cáncer o la primera neoplasia en la cual se asoció una alteración cromosómica específica (el cromosoma 9-22, cromosoma Filadelfia, en el año 1972).
- También en hematología se detectó por primera vez el valor de la enfermedad molecular después del tratamiento (en el caso de la leucemia linfoblástica).
- En la hematología se hizo el primer tratamiento dirigido a una diana molecular en el año 1987, es decir, hace 30 años ya.
- Y también donde se hizo la primera vacuna anticancerosa, el primer tratamiento con un anticuerpo monoclonal para la leucemia mieloide crónica con imatinib.
- Los anticuerpos monoclonales conjugados empezaron en hematología.
- Últimamente las células CAR-T suponen una revolución conceptual y una posibilidad de curar algunos tumores en fase refractaria a todos los tratamientos previos.

Y ya en la clínica:

- La inmunoterapia hematooncológica: todos los pacientes que necesitan un trasplante de médula ósea tienen un donante, de no familiares o de familiares, y entre estos últimos ya se pueden hacer con solo 50 % de compatibilidad.
- Se tratan enfermedades hematológicas o deficiencias inmunes con terapia génica desde hace años.
- Ahora se extiende a la hemofilia, una enfermedad que afecta mucho a la calidad de vida de los pacientes y que supone un gasto farmacéutico enorme.

En cuanto a las alteraciones moleculares en el cáncer, afectan a muchas vías celulares proliferativas, fundamentalmente de señalización, de diferenciación celular, y son, sobre todo, aspectos relacionados con la metilación del ADN y de factores que inhiben la muerte celular programada. Hay anticuerpos monoclonales, solos o conjugados, con toxinas o radiaciones, inhibidores de tirosina quinasas, agentes hipometilantes, inhibidores de histonas de acetilasas, inhibidores del proteosoma, y fármacos que favorecen la apoptosis (muerte celular programada) y que interfieren en la interacción entre la célula cancerosa y el nicho celular.

El paradigma del efecto antitumoral es el de las células CAR-T. En la terapia con **células T CAR** se aíslan los linfocitos T (un tipo de célula inmunitaria) del paciente y se inserta un gen que da lugar a un receptor que hace que esos linfocitos se unan a las células cancerosas y las destruyan con una potencia muy superior a la de un linfocito normal.

Todas estas técnicas han revolucionado el tratamiento de las enfermedades hematológicas, de lo que ofrece el compareciente los siguientes datos:

- Se ha pasado en unas pocas décadas de curar solo a un 15 % o 20 % de los niños con leucemia linfoblástica aguda, al 90 %.
- El linfoma de Hodgkin hace 30 años se curaba en un 30 % de los casos y ahora se cura en el 85 %.
- La leucemia linfoblástica aguda tipo Burkitt hace 20 años en el adulto era mortal de necesidad, y ahora se cura en un 60 %.
- La leucemia promielocítica aguda tenía una supervivencia de alrededor del 15 % o 20 % y ahora se cura en más del 90 % de los casos.

- La leucemia mieloide crónica ha pasado de ser una enfermedad con una supervivencia media de tres años a cronificarse en casi en el 90 % de pacientes.
- La leucemia linfoblástica, Filadelfia positiva, se cura en más del 60 % de los pacientes.
- Se ha prolongado la supervivencia de los linfomas, de la leucemia linfática crónica, del mieloma y se han incorporado nuevos anticuerpos monoclonales para las enfermedades proliferativas B.

Tras ejemplificar sus afirmaciones con diversas gráficas, el compareciente pasa a preguntarse por las medidas necesarias para el acceso óptimo a la Medicina Personalizada: a través de la **concentración** de la muy alta tecnología de muy elevado coste. Pese a ello, los hospitales han de disponer de equipos de diagnóstico molecular masivo de menor complejidad que los anteriores ya que ello facilita la investigación traslacional y clínica de los profesionales. En los hospitales deben apoyarse las estrategias de innovación, que surgen de identificar las necesidades de los pacientes.

Asimismo, se ha de trabajar en la **estandarización** de los estudios y técnicas (que no es lo mismo que centralización) y acordar guías y protocolos. Es importante que crezcan los bancos de material biológico en los hospitales, para estudios actuales y futuros que permitan relacionar hallazgos biológicos con datos clínicos. Por otra parte en nuestro país ha de mejorar el acceso a fármacos innovadores. En ese sentido, la disponibilidad de los fármacos en nuestro medio ha de ser más rápida, después de que sean aprobados por la EMA y con menos filtros para su uso. También, hemos de atraer ensayos clínicos en sus primeras fases. Se ha de trabajar todavía más en modelos de riesgo compartido, con nuevas modalidades de reembolso. Finalmente, lo ideal sería que el paciente en su tarjeta sanitaria dispusiera del presupuesto del tratamiento de su enfermedad y que éste tuviera libre acceso al hospital y facultativo que quisiera.

¿Cómo debería ser la hematología dentro de 10 años? Debería cumplir los siguientes requerimientos:

- Pruebas genómicas para detectar la predisposición a enfermedades hematológicas graves desde el nacimiento, con la prueba del talón.
- Utilizar la terapia de precisión como estrategia generalizada, sin necesidad de quimioterapia o radioterapia en la mayoría de los casos.
- Las enfermedades agresivas se deberían transformar en crónicas y tener en cuenta la calidad de vida de los enfermos y la sostenibilidad del sistema.
- Debería limitarse la realización de trasplantes hematopoyéticos como tratamiento del cáncer hematológico, ya que tiene todavía un riesgo de mortalidad significativo. Esta modalidad de tratamiento probablemente permanecerá para tratar enfermedades que necesiten la sustitución de la médula ósea o del sistema inmune, de otras células de origen hematopoyético y como estrategia de terapia génica.
- El futuro requiere ampliar el abordaje ágil y multidisciplinar, que tenga en cuenta la telemedicina y que se aproveche de ella.
- Deberá tenerse en cuenta cada vez más la opinión de las organizaciones de pacientes, cada vez más informados e involucrados en los procesos asistenciales.
- Todo ello exige que el período de formación sea suficiente, como mínimo de 5 años, como defiende la Asociación Europea de Hematología.

Para acabar, resume el compareciente brevemente su exposición:

- La hematología ha sido pionera en el descubrimiento y aplicación de la Medicina Genómica y personalizada, así como en la inmunoterapia.
- La hematología española tiene un gran prestigio internacional.
- En ningún campo como en la hematología se ha visto que la Medicina Personalizada y adaptada al riesgo se ha traducido en avances tan espectaculares en el pronóstico de los pacientes.
- Hay cánceres hematológicos que se tratan y curan sin necesidad de quimioterapia.
- Las terapias dirigidas tienen un alto coste y el número de agentes comercializados es creciente.
- Es necesario diseñar nuevos modelos de financiación, de riesgo compartido con la industria y tener mayor presupuesto en salud, acorde a la media de lo que supone este presupuesto en los países de la Unión Europea.
- Y por último, los hematólogos, por su trayectoria y experiencia, han de participar desde un principio en todas las iniciativas políticas que se impulsen relacionadas con la Medicina de Precisión.

11. SESIÓN DEL 26 DE JUNIO DE 2018.

11.1. COMPARECENCIA DE D. ASIER URRUELA MORA. PROFESOR TITULAR DE DERECHO PENAL DE LA UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA.

El compareciente centra su intervención en el tema del **xenotrasplante**, es decir, las potencialidades derivadas de las posibilidades abiertas por el trasplante de órganos, tejidos y células animales en seres humanos, que plantean la necesidad de considerar la aplicación en estas esferas del principio de precaución.

Comienza recordando algunos aspectos científicos del xenotrasplante.

En las últimas décadas se han obtenido excelentes resultados en el campo de la salud mediante el recurso a los trasplantes de órganos procedentes de donantes humanos (alotrasplantes), lo que ha conllevado la generalización de dicha técnica. Pero, a pesar de que España es un país líder mundial en la esfera del trasplante de órganos procedentes de seres humanos, las necesidades de órganos para trasplantes exceden con mucho las posibilidades abiertas por la donación.

Desde la década de los noventa del siglo pasado se ha abierto una importante expectativa científica vinculada a la posibilidad más viable de obtener órganos, tejidos y células de animales para su trasplante en seres humanos. Es lo que se conoce como el xenotrasplante.

El primer dilema que se nos plantea es **qué especie animal** es la que debe ser priorizada como fuente de órganos para trasplante en seres humanos. Inicialmente se pensó en recurrir a los primates superiores no humanos, pero se descartó esa posibilidad porque las posibilidades de obtener un número importante de órganos de primates no humanos son escasas, dado que se crían difícilmente en cautividad; porque, probablemente, acabaríamos con muchas especies de primates, algunos en peligro de extinción; y, además, porque el riesgo de transmisión de patologías de los primates superiores al ser humano es muy importante por la cercanía filogenética de las dos especies.

Se acudió entonces a la utilización de cerdos como fuentes de órganos, tejidos y células para trasplantes, porque tenemos una tradición secular de utilización de material procedente del cerdo en nuestra alimentación sin que se hayan detectado graves problemas de salud pública. Aunque ello no consigue evitar ciertos problemas y, en primer lugar, el rechazo de un órgano, de un tejido o de una célula que proviene de un cerdo, por la razón contraria, esto es, porque el cerdo está distanciado del hombre en la escala filogenética.

Para hacer frente a este primer problema, lo que se produjo fue generación de cerdos transgénicos, cerdos modificados genéticamente, a través de los cuales se han conseguido superar ciertas fases de rechazo hiperagudo de un xenoinjerto procedente del cerdo.

Otro problema importante es la posibilidad de transmisión de enfermedades infecciosas propias del cerdo al ser humano, que no está descartada de forma absoluta (xenosis y xenozoonosis).

Las expectativas científicas más sólidas actualmente en el xenotrasplante se ubican, sobre todo, en el **trasplante de células**: «islotes pancreáticos» o «de Langerhans» para los enfermos de diabetes tipo uno y células fetales porcinas para los de Parkinson y de Huntington.

En los trasplantes de tejidos el riesgo vinculado a transmitir enfermedades vía xenotrasplante de células y tejidos es menor que en el caso de los órganos. Los órganos plantean mayores problemas de transmisión de enfermedades que pueden cruzar la barrera interespecies.

A continuación, el compareciente se dispone a explicar cómo se produce la aplicación de **dos principios clave**, los principios de **responsabilidad** y de **precaución**, a esta esfera científica novedosa, como es la de los xenotrasplantes.

¿Cuál es el origen del principio de **responsabilidad**, en boga en las aplicaciones modernas de la genética, de la biotecnología y, en general, de los nuevos desarrollos científicos? Hans Jonas puso de manifiesto que la ética tradicional en materia de responsabilidad se enfrentaba, sobre todo, a problemas científicos donde el impacto y las consecuencias de un desarrollo científico eran mensurables. Pero ahora se juega en un contexto científico en el que el impacto de nuestras acciones no solo puede generar consecuencias nocivas para nuestra generación, sino que puede generar consecuencias nocivas para las generaciones futuras, algunas irreversibles.

Por lo tanto, es necesario establecer principios nuevos para gestionar consecuencias de desarrollos científicos cuyo impacto nos es muy difícilmente mensurable en el momento actual: los principios de responsabilidad y de precaución.

Hans Jonas resumía el principio de responsabilidad en la máxima *in dubio pro malo*. En caso de duda, siempre hay que prestar oídos al peor pronóstico antes que al mejor, porque las apuestas se han vuelto

demasiado arriesgadas para jugar; es decir, no hay que ir a la hipótesis más beneficiosa, hay que ser favorable a las hipótesis menos riesgosas, menos peligrosas.

Esta ética de la responsabilidad se ha plasmado en el principio de **precaución**, que nace en la doctrina alemana de los años setenta del siglo pasado, bajo el concepto del *Vorsorgeprinzip*, aplicado, sobre todo, al derecho medioambiental para tratar de actuar frente a desarrollos científicos que pueden poner en peligro a medio y largo plazo la naturaleza, sin que esas consecuencias sean totalmente mensurables en el momento de adoptar las decisiones.

Desde ese marco teórico, el principio de precaución ha conseguido positivizarse, no solo en la legislación alemana, sino en la de los distintos países europeos continentales y en organismos internacionales como Naciones Unidas o la Unión Europea.

El proceso de aplicación del principio de precaución debe ser abierto, informado y democrático, y debe integrar a las partes potencialmente afectadas. Debe, asimismo, conllevar un examen del conjunto de alternativas, incluyendo la no acción. Por lo tanto, el principio de precaución que se aplica en contextos de incertidumbre científica exige diferenciar dos momentos: el primero, el del conocimiento y valoración de los riesgos; y un segundo momento, de gestión de dichos riesgos, que compete a las instancias políticas y jurídicas.

¿Cómo hay que gestionar la esfera del xenotrasplante desde la perspectiva del principio de precaución? En un primer momento, en la década de los noventa, los distintos organismos nacionales e internacionales, dado que los riesgos a asumir eran muy elevados frente a los beneficios potenciales, propusieron unas medidas tan exigentes para pasar los ensayos clínicos que llevaban *de facto* a una moratoria en el paso a la fase de ensayos clínicos en el xenotrasplante.

¿Cuál es el debate que se plantea en la actualidad? El principio de precaución no puede llevar a la paralización de una actividad en un momento y por siempre. Lo que exige es una reevaluación constante de los datos científicos y ver cuáles son las conclusiones que de manera activa hay que adoptar.

En el ámbito del xenotrasplante el debate actual es: ¿sigue siendo válido un criterio de moratoria en el paso a la fase de ensayos clínicos o sería más recomendable admitir ciertos niveles de ensayos clínicos en los ámbitos en los que el xenotrasplante puede ser más prometedor?

Un documento emitido por el Consejo Nacional de Salud y de Investigación Médico australiano, titulado «*Xenotrasplante, una revisión de los parámetros, riesgos y beneficios*», constataba, en el año 2009, que ya se habían producido ensayos clínicos con seres humanos en países como Nueva Zelanda, Estados Unidos, México, Rusia, Alemania, Francia e, incluso, probablemente en otros países sin haberse registrado de manera efectiva.

Específicamente en Australia, en el año 2004, su Consejo Nacional de Salud y de Investigación Médica recomendó una moratoria de cinco años para el paso a la fase de ensayos clínicos en materia de xenotrasplante. Pasados esos cinco años, en el año 2009, ese mismo Consejo Nacional Australiano recomendó superar el criterio de la moratoria y admitir ciertos ensayos clínicos, eso sí, profundamente regulados, controlados y bajo parámetros de investigación estrictos.

Y en el ámbito de los tejidos y las células —en los que los ensayos clínicos y preclínicos son más prometedores—, en Nueva Zelanda se hicieron dos ensayos clínicos que se superaron con relativo éxito científico.

La idea es que la gestión del principio de precaución sea dinámica, pero que haga frente a la situación científica y a las evidencias científicas actuales. Y lo que puede ser, en un momento dado, un criterio de moratoria prudente y aceptable puede ser, en otro posterior, un criterio susceptible de revisión y que conduzca a admitir ensayos clínicos en un determinado ámbito.

Para concluir, explica el compareciente por qué inciden la genómica y las biotecnologías modernas en el ámbito de los xenotrasplantes: porque los cerdos que se van a utilizar para trasplantes de órganos, tejidos y células son cerdos modificados genéticamente a los que se les va a tratar de inactivar ciertas regiones para que no expresen determinados virus que puedan contagiar a los pacientes.

11.2. COMPARECENCIA DE D. FRANCISCO JAVIER SÁNCHEZ CARO. PROFESOR HONORARIO DE LA ESCUELA NACIONAL DE SANIDAD Y EXDIRECTOR DE LA UNIDAD DE BIOÉTICA Y ORIENTACIÓN SANITARIA DE LA COMUNIDAD DE MADRID.

La exposición del compareciente se centra en dos temas sobre los que pivota y se ajusta al siguiente esquema: establecimiento del problema, propuesta de solución y explicación detallada de cada uno de ellos.

1.º El primer problema que plantea el compareciente, en el ámbito de la reproducción humana asistida, es el del **test directo al consumidor**, que se lleva a cabo actualmente **sin indicación previa** y fuera, en este momento, de cualquier marco legal. Debido al ciberespacio, cualquier persona lo solicita a través de Internet a las empresas que lo ofertan, se lo envían a través de un kit, se lo hace, lo reenvía y después le mandan la solución. El problema es esta facilidad para realizarlo y la dificultad para mantener la indicación médica, estrictamente requerida tanto por el Convenio de Oviedo como por la Ley de Investigación Biomédica.

La propuesta de solución que propone el compareciente respecto de este problema es un enfoque más amplio de la medicina preventiva, que permita esa realización de pruebas sin necesidad de constatar una indicación absoluta. Siempre bajo control médico, pero sin necesidad de esa indicación tan rigurosa que se exige actualmente. De esta forma se daría viabilidad a este problema dentro del cauce adecuado.

Y esta es la explicación detallada:

- El acceso a los análisis por el consumidor de manera masiva.
- Los fines sanitarios: bien en materia de asistencia o bien en materia de investigación, distinguiendo la condición de estado de afectado (diagnóstico), la de no afectado (predicción) y la de portador de una variante genética (terapéutico).
- Interesan los test predictivos de enfermedades poligénicas (no las monogénicas que tienen un tratamiento correcto), que están unidas a un determinado estilo de vida y que son de difícil contextualización científica en el momento actual (cáncer, enfermedades neurológicas o cardiovasculares, etc.).
- La detección de la susceptibilidad o la disposición, que es lo que se busca aquí en este tipo de enfermedades, es un mero riesgo estadístico. Y este riesgo estadístico, en principio, no justificaría las cuestiones que actualmente se plantean.

Habría que exceptuar —y lo exceptúa, la Orden del Ministerio de Sanidad 2065/2014— los cánceres BRCA1 y BRCA2 y el cáncer de ovario cuando hay antecedentes, herencia, etc., que también son susceptibles de determinación y de tratamiento; pero no con carácter general el resto.

— Las limitaciones de este test directo al consumidor sin la mediación médica, que está verdaderamente generalizado, derivan del Convenio de Oviedo. Científicamente, estos test son de vacua utilidad, si bien son susceptibles de llevarse a cabo, en el campo de la reproducción humana asistida, en virtud de la libertad de prescripción, que está sujeta a la *lex artis* (estado actual de la ciencia, guías y protocolos).

Desde el punto de vista teórico se ha combatido el que sea necesaria la indicación médica con el argumento de que la autodeterminación física es suficiente para que una persona, sin indicación médica, pueda solicitar los test genéticos que tenga por conveniente, sea en el marco sanitario o fuera del marco sanitario; opinión con la que no se muestra conforme el compareciente porque, en primer lugar, no hay ninguna libertad absoluta y todos los derechos pueden ser susceptibles de ponderación en el campo concreto en que se planteen; y, en segundo lugar, porque estamos en el ámbito donde se puede causar un enorme daño personal (en los aspectos psicológicos, por desconocimiento) y social (por discriminación o estigmatización).

Y, además, porque es necesaria una información previa, y esa información debe ser rigurosa, porque no estamos en un ámbito terapéutico; estamos en lo que podríamos denominar la «medicina satisfactiva», que requiere un grado de información tan brutal y un consejo genético riguroso que no se podrían dar, en ningún caso, en este tipo de situaciones.

En cuanto al ciberespacio, habría que hacer un esfuerzo de regulación, sino internacional, al menos, en el ámbito de la Unión Europea.

2.º La segunda cuestión, siguiendo el mismo esquema, es el problema de la **necesidad de fijar nuevos criterios en materia de información y otros derechos de los pacientes** en relación con las pruebas genéticas que dan lugar a una cantidad ingente de información. La secuenciación completa del genoma humano individual y las secuenciaciones parciales masivas plantean controversias a la hora de decidir el alcance de la información, así como el contenido de otros derechos que desbordan las previsiones del Convenio de Oviedo y de la Ley de investigación Biomédica.

Dado que tales cuestiones eran desconocidas en el momento de elaborarse ambas normas, la propuesta del compareciente es la actualización de la Ley de Investigación Biomédica en la medida en que afecta a varios derechos de los ciudadanos, conciliando dos intereses: la protección de los individuos y el avance de la investigación.

Esta secuencia masiva requiere:

- Fijar nuevos criterios de comunicación a los afectados a partir de guías y documentos consensuados por las sociedades científicas y las instituciones.
- Establecer de antemano ese alcance estandarizado de la información.
- Adaptar los modelos de consentimiento informado, para incorporar, entre otros aspectos, una advertencia de las limitaciones y dificultades para interpretar toda la información que se obtenga.
- Revisar los plazos de cancelación, que son cinco años.

Por otro lado, ya está en vigor el Reglamento europeo de protección de datos, que no ha podido trasponerse todavía a una ley propia, pero es de aplicación directa; es deseable que se tramite con prontitud la legislación nacional y que aborde la resolución del problema específico de la protección de datos sanitarios.

En cada uno de los derechos —precisa el compareciente— habría que hacer una matización:

- En el del ciudadano, transparencia para proteger su intimidad en la protección de la salud que, naturalmente, causará nuevas tensiones. ¿Hasta qué extremo debemos introducirlo en el marco de la prestación del Sistema Nacional de Salud?
- El alcance de la propia información, todos los resultados, los de impacto remoto, los hallazgos inesperados, los problemas que eso plantea en el diagnóstico preconcepcivo prenatal, pues puede dar lugar a la selección embrionaria, el diagnóstico genético preimplantacional y a las prácticas eugenésicas o de aborto.
- En el derecho a la protección de datos el problema es lo contrario: hay una avalancha de datos y dificultades para el anonimato.

En cuanto al consentimiento informado: existen distintos enfoques para la solución de este problema. Existe, por una parte, el modelo norteamericano, que se orienta a listar las variantes concretas, patogénicas o previsiblemente patogénicas; y, por otro, hay un modelo europeo que fija criterios sustantivos. Ninguna de las dos soluciones es adecuada a juicio del compareciente, sino que había que armonizarlas en la Ley de Investigación Biomédica; es decir, sería conveniente poder armonizar la libertad de pacto con el intervencionismo absoluto.

Termina el compareciente su exposición sobre el tema objeto de la Ponencia con la mención de una última cuestión problemática: la Guía GEN del Sistema Nacional de Salud, que deja todo el sistema privado fuera de este marco; un ámbito que, a su juicio, también debería ser regulado.

11.3. COMPARECENCIA DE D. ESTEBAN SOLA RECHE. CATEDRÁTICO DE DERECHO PENAL DE LA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA (SANTA CRUZ DE TENERIFE).

El compareciente parte, en su exposición, de la fragmentada e incompleta regulación del tratamiento de datos genéticos, así como de dos de sus características, compartidas en entornos más amplios: el carácter personal de los datos y su utilidad con fines de investigación biomédica, para, a partir de aquí, enfocar la cuestión desde el derecho a controlar por la persona titular de los datos el conocimiento de los mismos por los demás; es decir, hasta qué punto terceras personas pueden tener, conocer, acceder y utilizar datos que pertenecen a un sujeto en cuestión.

Con el amparo del derecho a la intimidad, reconocido como derecho fundamental en la Constitución española de 1978, se protege especialmente en el Código Penal el control por la persona concernida de sus datos personales, reveladores, entre otras cosas, de su origen racial o de su salud, y, por tanto, de los datos personales genéticos. A estas alturas, en este momento y en este contexto, afirma el compareciente que merece que se plantee una reforma legislativa de los delitos contra la intimidad en el Código Penal en relación con la consideración del especial tratamiento que tendrían que tener los datos genéticos.

En el Código Penal se ha mantenido una concepción clásica de la vulneración del derecho a la intimidad, basada en la idea del apoderamiento de los soportes de esa información (papeles, cartas y mensajes de correo electrónico en la versión moderna de las cosas). Pero el apoderamiento sin más no constituye un atentado contra la intimidad, sino que lo es en la medida en que viene condicionado a la idea de poder conocer cosas que el titular de esa información no ha autorizado a conocer. En opinión del compareciente, más que proteger el apoderamiento de aquello que da soporte a la información, lo que tiene

que ser considerado como la verdadera vulneración de este derecho es o debería ser el acto no consentido de averiguación de la información contenida en el soporte; es decir, el esfuerzo intromisorio que alguien lleve a cabo para ver qué información obtiene de eso.

Esa perspectiva podría resolver algunas cosas problemáticas. Por ejemplo, en relación con los biobancos, con los tratamientos de datos genéticos con fines de investigación biomédica, el acceso a la información por empresas con interés en la salud de sus clientes (seguros, entidades de crédito, etcétera).

El derecho a la intimidad es un derecho disponible, en el sentido de que el consentimiento legitima la averiguación de las informaciones. El problema es la falta o ausencia de esa autorización o consentimiento. Es decir, se concede valor a cuál sea la voluntad del titular de la información. Pero las regulaciones en la materia están muy fragmentadas y realmente tienen que acabar de ser comprendidas desde la perspectiva de lo más general, que es, desde luego, el Código Penal, que viene a ser algo así como la Constitución negativa: tenemos el reconocimiento de un derecho en la Constitución y su protección se contiene en el Código Penal. Se trataría de que hubiera un marco seguro de actuación para profesionales (sanitarios, investigadores) y ciudadanos.

Se pregunta entonces el compareciente si puede, anónimamente, solicitar a un laboratorio de análisis clínicos privado una muestra de sangre sobre los parámetros habituales de una exploración de estado de salud. Sin duda, el hacerlo anónimamente también puede implicar que lo haga sobre el sujeto en cuestión o sobre una tercera persona porque no se produce ahí la extracción.

Por ejemplo, parece claro y legítimo, que una persona pueda traer una muestra para ver si su hijo, menor de edad, consume drogas. Podrían discutirse los límites, pero en cierto modo, podría entenderse hasta como una actitud responsable. Pero ¿y si se trata de la averiguación de la afectación por el virus de inmunodeficiencia humana de un tercero? ¿Sería igualmente legítimo? ¿Y para averiguar su ADN? Por ejemplo, para comprobar si realmente una persona es pariente a los efectos de una herencia. O, por ejemplo, porque puede interesar a determinada compañía con intereses mercantiles —una compañía aseguradora o una entidad crediticia— para saber si llevar a cabo o no una operación con una persona, que tiene una predisposición para un padecimiento de una enfermedad que lo haga invalidante.

En esta línea, convertir en el eje de todas las conductas constitutivas de delito, no tanto el soporte, cuanto la identificación de quién hace la averiguación no consentida, va la propuesta del compareciente. ¿Cómo se hace? Con una reglamentación y acreditación de centros para la realización de pruebas genéticas, con procedimientos de aseguramiento del origen de la muestra y del consentimiento de su análisis por parte del titular de la misma. No necesariamente con el resto de los análisis de carácter clínico, pero sí con los del tipo genético por sus importantes peculiaridades.

La reglamentación que tendría que incorporarse a partir de una cobertura más general, propia de la legislación penal, pasa por la trazabilidad de las personas de las que proceden las muestras, que han consentido en su análisis; de tal forma que no se pueda acceder a la información derivada de las mismas sin el consentimiento.

A juicio del compareciente, en momentos en los que el interés informativo y una mal entendida transparencia vienen emancipándose de otro tipo de valores, debe saberse si esa información de origen genético se ha obtenido o no legítimamente y si la persona concernida ha autorizado a ello.

Entre otras cosas, porque el propio sujeto puede tener también el derecho a no saber; y para que los profesionales de la actividad sanitaria tengan un marco seguro de actuación.

11.4. COMPARECENCIA DE DÑA. MARÍA DEL MAR ESPAÑA MARTÍ. DIRECTORA DE LA AGENCIA ESPAÑOLA DE PROTECCIÓN DE DATOS.

Empieza su intervención la compareciente haciendo una mención de las normas que son de aplicación cuando se habla de los derechos de las personas en un escenario en el que el objeto de análisis es el genoma humano; a saber:

— La Constitución española, que recoge, en su artículo 43, el derecho de las personas a la protección de la salud y que, en una regulación inicial, se plasmó en la Ley 14/1986, de 25 de abril, General de la Sanidad, uno de cuyos principales objetivos es el respeto a la dignidad de las personas, poniendo al servicio de las mismas la estructura del Sistema Nacional de Salud, con el máximo respeto hacia el derecho a la intimidad y libertad del ser humano.

— La Ley orgánica 15/1999, del 3 de diciembre, de protección de datos, que califica los datos relativos a la salud de los ciudadanos como especialmente protegidos en relación a la protección de los derechos humanos y biomedicina.

BOLETÍN OFICIAL DE LAS CORTES GENERALES

SENADO

Núm. 341

13 de febrero de 2019

Pág. 98

— El Convenio de Oviedo, del 4 de abril de 1997, que expresa principios generales en los que el bienestar del ser humano debe prevalecer sobre el interés exclusivo de la sociedad y de la ciencia, sentando la base general del consentimiento libre e informado como requisito de cualquier intervención sobre una persona en el ámbito de la sanidad.

— La 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, que pone de manifiesto la importancia de los derechos humanos respecto de las aplicaciones de la biología y la medicina.

— Finalmente la Ley 14/2007, de 3 de julio, de investigación biomédica, que, en línea con las normas ya mencionadas, pretende regular la investigación con garantías para los derechos fundamentales de las personas y, al igual que las anteriores, se sustenta sobre los principios de la protección de la integridad, la dignidad y la identidad del ser humano en el contexto de cualquier investigación biomédica; y establece la autonomía de la persona como el fundamento del que se derivan los derechos como el consentimiento y la obtención de información previa, el derecho a la protección de datos personales, el derecho a no ser discriminado, la obligación de confidencialidad por parte de cualquier persona que acceda a la información de carácter personal, el principio de gratuidad de las donaciones de material biológico, los estándares de calidad y seguridad o la trazabilidad de las células y tejidos humanos.

Tras este repaso normativo, la compareciente centra su intervención en las novedades que se han suscitado sobre la investigación biomédica por la aplicación, desde el 25 de mayo de 2018, del Reglamento General de Protección de Datos; así como las novedades recogidas en el Proyecto de Ley Orgánica de Protección de Datos, en tramitación en el Congreso de los Diputados, que adapta nuestro ordenamiento jurídico a dicho Reglamento.

El nuevo Reglamento europeo no altera el régimen jurídico vigente en nuestro país hasta la fecha de su entrada en vigor, en cuanto que, con carácter general prohíbe el tratamiento de los datos genéticos, con determinadas excepciones y, entre ellas, el consentimiento expreso del paciente y el tratamiento con fines de investigación científica.

Lo que sí supone un cambio del Reglamento sobre la normativa anterior es en la interpretación y aplicación del principio de finalidad cuando la investigación se funde en el consentimiento y, también, cuando la Ley permite exceptuarlo.

Así, el ámbito de la investigación se amplía, en cuanto que:

- Incluye la financiada por el sector privado.
- Admite expresamente la pluralidad de registros para obtener información.
- Y permite extender el consentimiento a áreas de investigación que ni siquiera hubieran podido determinarse cuando se prestó inicialmente.

Por otro lado, el Reglamento General de Protección de Datos ha incluido los datos genéticos entre las categorías especiales de datos que anteriormente estaban incluidos en los datos de salud y ahora reciben un tratamiento específico y singularizado.

Tales datos genéticos se definen como «los datos personales relativos a las características genéticas heredadas o adquiridas de una persona física que proporcionen una información única sobre la fisiología o la salud de esa persona, obtenidos en particular del análisis de una muestra biológica de tal persona».

En el caso de investigaciones biomédicas sobre el genoma humano, el Reglamento General de Protección de Datos determina las causas de la licitud del tratamiento basándose en el consentimiento de los interesados (que habrá de ser resultado de una manifestación de voluntad libre, específica e inequívoca) y en el interés público. Además, reconoce la posibilidad de que el interesado pueda dar su consentimiento para distintos fines de investigación científica, incluyendo partes de proyectos de investigación o fines estadísticos.

En ambos casos, el Reglamento General de Protección de Datos incluye el principio de transparencia como la exigencia de proporcionar información relativa al tratamiento de los datos de forma fácilmente accesible y comprensible para los interesados, en un lenguaje sencillo y claro; información que debe incluir la identidad del responsable del tratamiento y los fines del mismo.

A los principios de protección de datos ya existentes, el Reglamento añade el principio de *accountability* o responsabilidad proactiva de los responsables, que deben abordar su obligación de poder demostrar en todo momento la licitud de los tratamientos que llevan a cabo; demostración que se ha de hacer mediante un soporte documental de las acciones y decisiones tomadas en cada momento.

La que puede ser considerada como la primera medida de proactividad a tener en cuenta en los tratamientos de datos personales que sean necesarios para la investigación biomédica es la elaboración de un registro de actividades de tratamiento. En aquellos casos en los que se esté utilizando la información con fines de investigación biomédica se deberá tener en cuenta si la información se usa con finalidades afines a aquellas con las que los datos fueron recabados inicialmente o, si las finalidades fueran distintas, se deberá detallar la base jurídica del tratamiento.

Además de los fines de tratamiento, el registro de actividades también requiere que se incluyan los datos de contacto del responsable y del delegado de protección de datos, una descripción de las categorías de interesados y las categorías de datos personales que se vayan a utilizar en el tratamiento o en la investigación que esté asociada a dicho tratamiento, y quiénes son los destinatarios de los datos que se recogen y tratan.

Otras de las medidas de proactividad que el Reglamento General de Protección de Datos exige a los responsables son la protección de datos desde el diseño de cualquier dispositivo o sistema de información y la protección de datos por defecto.

Partiendo del registro de actividades de tratamiento, el cumplimiento del Reglamento se basa en un enfoque de riesgo, y no de medidas de seguridad «tasadas», que parte de un análisis previo de los riesgos existentes con el objetivo de reducirlos a mínimos aceptables en los que sea posible garantizar los derechos y libertades de las personas.

Una de las consecuencias más importantes del análisis de riesgo es la de apreciar si es necesario llevar a cabo otra de las principales medidas de responsabilidad proactiva, como es la evaluación de impacto en la protección de datos personales, que es obligatoria cuando sea probable que un tipo de tratamiento —en particular si utiliza nuevas tecnologías—, por su naturaleza, contexto o fines entraña un alto riesgo para los derechos y libertades de las personas.

Con carácter general, la realización de evaluaciones de impacto será una práctica habitual en la investigación biomédica, por cuanto conlleva un tratamiento a gran escala de una categoría especial de datos, que son los datos genéticos, si bien no necesariamente deberá realizarse una por cada proyecto de investigación, ya que una única evaluación puede abordar una serie de tratamientos que entrañen riesgos similares.

Las evaluaciones de impacto van a tener una especial relevancia en la investigación biomédica ya que facilitarán a los promotores de la investigación y, especialmente, a los comités de ética un análisis detallado y riguroso sobre los riesgos para la protección de datos personales y las medidas para minimizarlos.

Por lo que se refiere a la figura del delegado de protección de datos, su designación es obligatoria cuando el tratamiento lo realice una autoridad u organismo público, así como cuando las actividades principales del responsable consistan en el tratamiento a gran escala de categorías especiales de datos personales, como son los datos genéticos.

El papel del delegado de protección de datos —punto de contacto entre la autoridad de control y el responsable del tratamiento— es el de informar y asesorar al responsable en la toma de decisiones relativas a los tratamientos de datos personales que lleva a cabo y supervisar el cumplimiento del Reglamento General de Protección de Datos, pero no es responsable de los posibles incumplimientos del Reglamento.

La presencia del delegado de protección de datos en el comité ético que decide sobre la licitud de una investigación biomédica podría ser de ayuda a la hora de evaluar o diseñar un proyecto de investigación, en línea con la idea de protección de datos desde el diseño.

Esta figura puede ser tanto una persona física como una persona jurídica o conformar un grupo de trabajo y requiere al menos tres componentes en lo que a conocimientos y experiencia se refiere: conocimientos jurídicos, tecnológicos y de negocio. En el contexto de las investigaciones biomédicas, cabría preguntarse acerca de la necesidad de un desarrollo específico, ya que, además de los conocimientos antes mencionados, podrían ser necesarios otros conocimientos como los de índole ética o relativos a disciplinas relacionadas con la medicina y la salud.

Abordando otra cuestión, se refiere la compareciente a los flujos transfronterizos de datos a países no pertenecientes a la Unión Europea, que carezcan de un adecuado nivel de protección, que puede paliarse mediante la adopción, por parte de cada entidad que pretenda realizar transferencias internacionales de datos, de determinadas garantías jurídicas, entre las cuales el propio Reglamento General de Protección de Datos incluye un marco de posibilidades flexible:

- Instrumentos jurídicamente vinculantes y exigibles entre las autoridades u organismos públicos (convenio internacional).

- Normas corporativas vinculantes (BCR).
- Cláusulas tipo de protección de datos adoptadas por la Comisión.
- Cláusulas tipo de protección de datos adoptadas por una autoridad de control y aprobadas por la Comisión.
- Códigos de conducta y certificaciones que contengan compromisos vinculantes y exigibles para aplicar garantías adecuadas, incluidas las relativas a los derechos de los interesados, por el responsable o el encargado del tratamiento en el tercer país.
- Cláusulas contractuales «ad hoc» entre exportador e importador de datos.
- Acuerdos administrativos entre autoridades públicas (memorandos de entendimiento).

Pero la principal novedad del Reglamento respecto de las transferencias internacionales de datos es la supresión, con carácter general, de la exigencia de autorización por parte de la Agencia Española de Protección de Datos. De este modo los flujos transfronterizos de datos van a poder realizarse con mayor flexibilidad.

Por otra parte, el Reglamento establece una serie de supuestos en los cuales se permite la realización de las transferencias internacionales de datos a entidades no establecidas en lugares reconocidos como de protección adecuada y sin que se aporten las garantías adecuadas:

- Cuando se cuente con el consentimiento explícito del interesado.
- Por razones importantes de interés público establecidas por el Derecho de la Unión o de los Estados miembros.
- O para proteger los intereses vitales del interesado o de otra persona, incluida la integridad física o la vida, si el interesado no está en condiciones de dar su consentimiento.

Con relación a la disociación de la información de manera que no sea posible identificar a las personas, el Reglamento define la pseudonimización y el cifrado como recursos para garantizar la seguridad de los datos personales y, en consecuencia, su necesaria confidencialidad. Sin embargo hay que tener en cuenta que las posibilidades de reidentificación de los interesados dependen de la información que exista en otras fuentes; por lo tanto, en ningún caso se puede garantizar el «riesgo cero» y a las medidas de pseudonimización es necesario añadir otras garantías jurídicas y organizativas que fortalezcan la protección de los derechos y libertades de las personas.

Por otra parte, cuando la información objeto de estudio es el genoma humano, debe garantizarse la trazabilidad de los resultados de la investigación, teniendo en cuenta los beneficios que finalmente pueda obtener el sujeto fuente. Por lo tanto, el recurso de la pseudonimización permite un grado mayor de confidencialidad para los proyectos de investigación, pero esto no excluye la necesidad de establecimiento de otras garantías técnicas y organizativas que aseguren en el contexto de las investigaciones biomédicas los derechos y libertades de las personas.

Como conclusión, afirma la compareciente que, en términos generales, el Reglamento General de Protección de Datos se configura como una herramienta flexible de cumplimiento, permitiendo la convivencia de garantías para los derechos y libertades de las personas con el desarrollo de la investigación biomédica.

12. SESIÓN DEL 18 DE SEPTIEMBRE DE 2018.

12.1. COMPARECENCIA DE DÑA. ANA PATIÑO GARCÍA. CATEDRÁTICA DE GENÉTICA EN PEDIATRÍA Y DIRECTORA DE LA UNIDAD DE GENÉTICA CLÍNICA DE LA UNIVERSIDAD DE NAVARRA.

El objetivo de la genómica es —para la compareciente— un objetivo de oportunidad y una necesidad para el desarrollo de la medicina que se tiene que hacer a la mayor brevedad posible. El objetivo de la genómica es analizar y considerar la variabilidad genética individual para mejorar la eficacia de la prevención, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades.

Para una implantación de la genómica o Medicina Personalizada, según la experiencia de la compareciente, son necesarios varios procesos: ante una «alerta» (consejo pre-test, indicación de unas pruebas) se desencadena una «acción» (entrada de muestras en el laboratorio, realización de pruebas, entrega de resultados, elaboración de un informe por los profesionales y facturación del servicio), que trae como consecuencia una «reacción» (interpretación de los resultados, intervención en el diagnóstico, prevención, tratamiento y consejo).

¿Qué cuellos de botella y puntos críticos —se pregunta la compareciente— existen en cada uno de estos procesos, a nivel del profesional de la salud?:

- Respecto de la **entrada de muestras**, los registros han de ser universales, con eficacia y calidad suficiente. Habrán de estar validados por profesionales inter/intra laboratorio, y cumplir con normas y estándares de calidad (Normas ISO15189/ISO9001).
- En cuanto la **realización de las pruebas**, el coste ya no es tan elevado; al contrario, es rentable si se hace adecuadamente, lo que exige centralizar la tecnología y crear una red de centros expertos.

La obtención del dato no es difícil. Hay que tener profesionales formados y que con un mínimo de inversión se rentabilicen los recursos.

- El **acceso a las pruebas** debería ser universal, para lo que habría que priorizar la necesidad, evaluar el coste-beneficio de los posibles escenarios, y no discriminar en cobertura y seguridad. No hay que perder de vista los aspectos éticos, legales y sociales; y, en fin, el almacenamiento de datos (seguro y con capacidad suficiente).
- En cuanto a la **priorización de las necesidades**, hay tres escenarios principales, con distinto nivel de evidencia: la medicina preventiva, (momento en el que la genómica es menos rentable, aunque ayuda a rentabilizar los dos siguientes), el diagnóstico y el tratamiento.
- Lo más importante es la **interpretación de los resultados**, la categorización de las variantes, ver qué se hace con los hallazgos incidentales que aparezcan en la lectura genómica. Es preciso un entrenamiento en este aspecto y de ahí la importancia de la especialización.
- Otra cosa importante es la relevancia y trascendencia de los **hallazgos**, que es diferente según sean somáticos o hereditarios, y requieren una actuación distinta.
- A nivel de los profesionales de la salud, es clave el **consentimiento informado**, porque va a condicionar la actuación y comunicación de resultado y el uso de los datos.

Después de este análisis de los puntos críticos de la implantación de una medicina genómica, la compareciente vuelve a su afirmación inicial de que la práctica de la genómica, especialmente en el momento de la medicina preventiva, ahorra enormes costes, al evitar el desarrollo de patologías o el debut en un estadio temprano gracias al seguimiento de acuerdo al riesgo genético.

Hay muchos ejemplos de países en que ya se hace, en distinta medida, genómica, en sistemas semejantes o distintos del nuestro, por lo que se puede aprender de estas experiencias.

En algunos escenarios de Estados Unidos, por ejemplo, la implantación se inicia con un proyecto piloto, que poco a poco se va extendiendo para hacer un proyecto definitivo, de modo que los pequeños programas que se pueden ir haciendo grandes según los resultados, se van corrigiendo errores y de este modo se van implantando de forma acertada programas de genómica.

Los retos de la genómica, siguiendo el proyecto americano, son hoy:

- La integración de la genómica y sus datos en las historias de los pacientes.
- Mejorar el conocimiento sobre los beneficios de la medicina genómica.
- Transmitir a los pacientes los beneficios de participar en proyectos de Medicina Genómica.

Y las propuestas:

- Usar los recursos de almacenamiento de datos ya disponibles.
- En formación, generar material educativo, reuniones, módulos *on line*.
- En comunicación a la sociedad, utilizar los medios audiovisuales, involucrar activamente a pacientes y asociaciones y formar a los pacientes.

A nivel institucional y central, la implantación de la genómica requiere actuar en los cuellos de botella o puntos críticos mencionados, en el siguiente sentido:

- Compromiso institucional para una estrategia de salud más un plan financiero de sostenibilidad.
- Estrategia de asistencia más investigación.
- Existencia de una red público-privada multidisciplinar.
- Formación de todos los agentes involucrados.

- Estándares de calidad y buenas prácticas.
- Cómo se genera, mantiene, comparte y analiza la información.
- Inversión en bioinformática, personal y recursos.
- Implicar a todos los agentes: profesionales, pacientes, empresa, sociedades...

Como mensaje final, la compareciente hace una serie de recomendaciones, que se transcriben a continuación:

- Creación de una red de centros expertos y una relativa centralización en función de los recursos, habitantes y necesidades. Evitar la atomización y el monopolio, que es igual a pérdida de calidad.
- Sistema que asegure la calidad: ISO15189/ISO9001, por ejemplo.
- La genómica no es cara y es muy rentable si se utilizan bien los recursos y se establecen prioridades.
- La interpretación es más difícil y más sensible que la obtención del dato.
- La formación (especialidad en Genética) y la multidisciplinaridad se hacen imprescindibles.
- La asistencia ha de venir de la mano de la investigación.

12.2. COMPARECENCIA DE D. IGNACIO HERNÁNDEZ MEDRANO. NEURÓLOGO DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO RAMÓN Y CAJAL DE MADRID.

Comienza el compareciente su exposición con la metáfora del traductor de Google; no es perfecto pero funciona suficientemente bien y por eso se usa. A la tecnología no se le exige que sea perfecta, sólo suficientemente buena. Lo importante no es cuánto falla la máquina, sino cuánto falla el humano y si somos capaces de mejorarlo.

Las máquinas no funcionan igual que la mente humana, que a partir de un conjunto de datos establece una hipótesis para determinar lo que apriorísticamente le parece correcto. La tecnología no razona, funciona a base acumular datos, dando, a partir de los datos acumulados, respuestas correctas sin saber exactamente por qué. A esto se llama inteligencia artificial. Y al procedimiento por el que las máquinas aprenden se llama aprendizaje automático (*machine learning*).

Esto moldea lo que pasa hoy en nuestro mundo y tiene que ver, no tanto con la mayor potencia de las máquinas, como con la acumulación de datos, que no es lineal, sino exponencial. Y sobre esta exponencialidad de los datos, las respuestas de las máquinas son cada vez más acertadas.

Un hecho curioso, si se comparan las tendencias lineales con las exponenciales, es que éstas son llamativamente planas; parece que no «tiran». Pero las tendencias lineales se convierten en exponenciales a partir de un determinado momento, cuando hay un detonante, un «gatillo» que actúa como catalizador y las acciona.

Es un hecho —para el compareciente— que la exponencialidad no se ve venir. Puede llegar algo que cambie las reglas de juego y lo lineal se convierte en exponencial y no nos damos cuenta. En este sentido, las tendencias exponenciales son bastante contra intuitivas.

Para ilustrar sus explicaciones el compareciente acude a diversos ejemplos: la tecnología «Kodak» cedió paso a la digital, por el efecto «gatillo» del archivo de compresión de imagen *jpg*, que fue su catalizador; el «Ford» no parecía que fuera a poder ser un sustituto del coche de caballos porque era mucho más lento y más caro hasta que llegó su catalizador, que fue el petróleo; la telefonía móvil frente a la analógica; o trabajar «en la nube», a partir de los archivos ADSL, que han llevado a abandonar el disco duro.

Ocurre continuamente. Nos adaptamos pronto y bien a la nueva tecnología pero olvidamos que el presente una vez fue el futuro inalcanzable, lo que pone de manifiesto la capacidad de adaptación del ser humano, pero su incapacidad por comprender el cambio. Es el precio.

Así funciona la tecnología exponencial. Y esta tecnología nos va a cambiar la vida, aunque no lo veamos venir ni lo podamos anticipar.

Hoy, la NASA y Google trabajan estas tecnologías, para impactar en el mundo, en su cofundación de la «Universidad de la Singularidad».

Antes de abordar el tema concreto de la medicina, el compareciente recurre a otro ejemplo que le sirve de término de comparación: la aparición de UBER, Car2go y las plataformas de acceso compartido frente al sector del taxi, al que le está costando adaptarse a la exponencialidad, al salto tecnológico exponencial.

Se pregunta entonces el compareciente: ¿son un poco los médicos como los taxistas? ¿Le cuesta al sector de la sanidad adaptarse a la nueva medicina que va a venir? ¿Al sesgo que va a tomar la salud en el futuro, al sesgo tecnológico?

Centrándose, a partir de aquí, en la tecnología, el compareciente afirma que la tecnología más rompedora de todas es la de los grandes datos, los Big Data. Y esa tecnología no es que vaya a venir, sino que ya está aquí. Llevamos años «nadando» en grandes datos.

También el conocimiento médico es inflacionario. Es lo que llama el compareciente «la inflación de la ciencia». Hay un conocimiento excesivo para poder ser gestionado por humanos; sólo las máquinas van a poder hacerlo, no va a ser opcional.

A partir de los datos, se puede hacer un análisis predictivo (*machine learning*). Un caso pionero de éxito espectacular fue el de la policía de Berlín, que a partir de los datos de los crímenes habidos en Berlín podían anticipar en qué lugar y qué delitos se cometerían en los siguientes meses. Era análisis predictivo basado en el *machine learning*.

Hoy ya existe el análisis predictivo basado en Big Data en muchos ámbitos; no es futuro, es presente y es importante porque:

- No puede hacerlo el humano, porque se dejaría llevar por sus preferencias y por sus limitaciones.
- No sabe por qué, es un sistema «caja negra», en la que ves lo que entra y ves lo que sale, pero no sabes por qué.
- Presenta un crecimiento brutal, porque el *machine learning* duplica su capacidad cada dos meses.

¿Cuáles son los riesgos en los que se puede incurrir con los sistemas automáticos? La inequidad.

Inequívocamente, en este mundo con ordenadores capaces de hacer predicciones de todo, lo importante será hacer bien la pregunta, es decir, acotar con acierto la pregunta que se quiere que la máquina responda.

En el ámbito de la salud la pregunta será: ¿Cómo curo enfermedades?

Nada genera a diario tantos datos como un hospital; datos con los que trabaja el *machine learning*.

Y ¿dónde están esos datos? Hay tres capas de bases de datos, para el compareciente:

- Genómica.
- Historia clínica.
- Sensores.

La **genómica** es la primera gran capa de bases de datos; es la «reina». Es absolutamente explosiva. Hace quince años nadie lo hubiera dicho que el genoma estaría hoy para todo el mundo, por una caída drástica del precio, ocasionada por un catalizador que es la secuenciación de nueva generación. Hoy el genoma se ha hecho accesible para todos.

Y ¿qué surge de ahí? Curar enfermedades o afrontarlas de otra forma. Es la Medicina de Precisión. Pero también consumo de precisión (la cosmogenómica, la nutrigenómica), a veces de dudosa ética, con la finalidad del cuidado del cuerpo, la cosmética, etc.

El *market place* o el *Apple Store* de la genómica es «Helix». Además, entre las cincuenta mejores empresas del mundo, según la *MIT Technology Review*, tres son de genómica.

Por lo que se refiere a la privacidad, un tema también candente, ya existen empresas para encriptar el genoma de forma segura.

El genoma ha causado un fuerte impacto para los próximos años no sólo en términos de lectura, sino también de edición o «corta-pegar». Es la tecnología Crisp-R y las nuevas terapias génicas, que consisten en cambiar algún gen y curar la enfermedad. Aparecen en cascada y su crecimiento es exponencial. Han supuesto pasar de «alquilar» la salud a «comprarla».

En cuanto a los **sensores**, el genoma no se entiende sin ellos. En el tema de los sensores estamos todavía en la fase inicial, el 1.0. Pero los sensores de salud ya no son tan rudimentarios, está a punto de caer el 2.0. La apuesta al respecto del compareciente son los tatuajes, quien, para una mayor comprensión de este punto, recurre a un símil con la comunicación. La comunicación hoy ha cambiado: ya no es discreta, es continua. Y va a pasar lo mismo en la salud: no podremos salir de casa sin nuestros sensores de salud.

El patrón ha cambiado radicalmente. Y es bueno porque vamos a estar más comunicados; pero también es malo porque vamos a estar obsesionados, porque vamos a un mundo de sanos hipocondríacos.

Todo esto está muy cercano —dice el compareciente—, porque estamos dando datos a las *learning machine* para que aprendan. Ya el ordenador ve mejor que el oftalmólogo el fondo de ojo. Ya la máquina diagnostica retinopatías, de forma autónoma. Esto ya no es futuro, es presente. Es la inteligencia artificial que está aquí, pero los humanos somos primates y no lo vemos.

BOLETÍN OFICIAL DE LAS CORTES GENERALES

SENADO

Núm. 341

13 de febrero de 2019

Pág. 104

A continuación, el compareciente se refiere a dos proyectos propios, de inteligencia artificial, en el campo de la salud:

- «Mendelian», sobre las relaciones genotipo-fenotipo, para el diagnóstico de las enfermedades raras.
- «Savana», sobre la historia clínica para investigación biomédica.

En el avance de la inteligencia artificial, a la empresa le sigue el Gobierno. La inteligencia artificial en salud ha llegado a Estados Unidos, a Gran Bretaña y a otros países cuyos gobiernos han impulsado proyectos de Medicina Genómica o Medicina de Precisión para todos los ciudadanos.

La genómica es, en opinión del compareciente, como la nueva informática: los ordenadores en los años 80 eran máquinas enormes que ocupaban una habitación y que sólo una persona podía utilizar; luego pasaron a ser baratos y a democratizarse y a ser utilizados por todo el mundo; ha «disrumpido» a todas las industrias y hoy está todo en Internet.

También en genómica llegaremos al ADN con naturalidad, estará también en la calle y en la opinión pública.

Esto tiene muchos alcances. ¿Cuánto queda para que un médico sea condenado o enjuiciado al menos por no consultar con la *machine learning*? —se pregunta el compareciente—. En su opinión, ese momento está muy cerca.

Para concluir su exposición, el Sr. Hernández Medrano lanza otra idea, a partir de una imagen de un masai, ataviado con sus ropas típicas y rodeado de vacas, manejando un teléfono móvil.

Casi todos los grandes de algo no tienen ese algo, tienen datos:

- La compañía de taxis más grande del mundo no posee taxis (*Uber*).
- El proveedor de hostelería más grande no posee inmuebles (*Airbnb*).
- La compañía telefónica más grande no tiene infraestructura de telecomunicaciones (*Skype*).
- Los grandes almacenes más grandes no tienen inventario (*Amazon*).
- El poseedor más popular de media no produce contenido (*Facebook*).
- Los bancos que más rápido crecen no tienen dinero de verdad (*Paypal*).
- El proveedor de cine más grande del mundo no tiene cines (*Netflix*).
- Los mayores vendedores de software no programan sus aplicaciones (*Google* y *Apple*).

Hemos pasado de una economía de cosas a una economía de datos y la salud no va a ser distinta. Tenemos una gran oportunidad que deberíamos aprovechar y hay que hacer un esfuerzo por adaptar nuestro sistema de salud a la tecnología. Hay que entender que tener un buen sistema de salud hoy es tener un buen sistema de salud digital.

Los países que lo han visto se están adaptando a marchas forzadas (Gran Bretaña, Arabia Saudí, Corea, China, Israel).

En un futuro próximo, será igual cómo sea el hospital, que «no pinta nada», da igual el enfermo, el paciente tendrá su información a través de un dispositivo, sin necesidad de ser activada.

Para la mayor parte de la población mundial el proveedor de salud será, simplemente, o nada menos, que la conexión a los datos.

El debate será ¿Qué papel jugará la interfaz humana? Esto sí que de verdad va a transformar el sistema sanitario, concluye el compareciente.

12.3. COMPARECENCIA DE D. JORDI FAUS SANTASUSANA. ABOGADO ESPECIALISTA EN DERECHO FARMACÉUTICO.

La Medicina de Precisión y la terapia génica ofrecen posibilidades de curación inimaginables hace años; pero también plantean retos éticos, jurídicos y médicos de gran calado. A analizar dichos retos dedica su intervención el compareciente. Dejando de lado temas ya tratados en otras sesiones (tales como la privacidad o los Big Data), centra su exposición en cinco puntos:

1. Autorización de comercialización de los medicamentos para terapia génica.
2. Fabricación y gestión del tratamiento de este tipo de productos.
3. Acceso de los pacientes a este tipo de terapias.

4. Selección de productos para su financiación por parte del Sistema Nacional de Salud.
5. Cuestiones prácticas: el flujo económico y la gestión administrativa de las terapias.

1. Autorización de comercialización de los medicamentos para terapia génica.

Estos productos son medicamentos de uso humano cuya evaluación de seguridad, eficacia y calidad corresponde a la Agencia Europea de Medicamentos y su autorización de comercialización a la Comisión Europea. En España, en relación con esta cuestión, estamos —a criterio del compareciente— en buenas manos, porque la participación de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en los procedimientos y comités de la Agencia Europea es de un altísimo nivel.

Para productos sofisticados existe, incluso, un sistema de autorización condicionada (cuando no se puede cerrar el círculo de la investigación y no se puede completar todo el análisis para autorizar el fármaco).

El ponente considera que no hay que prever necesidades de intervención específica en este ámbito.

2. Fabricación y gestión del tratamiento.

En el ámbito de la terapia génica, la línea entre producto y tratamiento es difusa, lo cual obliga a intensificar la colaboración entre las administraciones, los hospitales y la industria.

La fabricación de estos productos comprende procesos críticos que exigen monitorización muy estricta y es preciso afinar en la regulación de estas actividades.

Algunos hospitales comienzan ya a fabricar este tipo de productos y se generan una serie de interrogantes que habrán de despejarse por todos los agentes implicados, de forma que, sin perjudicar la investigación, se garantice la seguridad y la eficacia de sus productos y se respete, asimismo, el entorno normativo.

Y —se pregunta el compareciente— ¿qué va a ocurrir con los tratamientos académicos? La normativa tiene que alinearse con todas estas cuestiones y exigir rigor al Gobierno porque si existe confusión normativa, el paciente será el más perjudicado.

El Tribunal de Justicia de la Unión Europea ha determinado que el artículo 5.1 de la Directiva 2001/83/CE, que exige de obtener una autorización de comercialización para los productos fabricados in situ por los servicios de farmacia, sólo aplica cuando no existe un producto equivalente autorizado.

Se debe exigir por ello rigor y finura en la normativa, incluso en la de segundo o tercer grado, de desarrollo. Acompaña el compareciente sus afirmaciones de algunos ejemplos de situaciones donde ciertas normas no han sido completadas conforme a sus previsiones, generándose con ello inseguridad a nivel de los profesionales, de la industria y de los pacientes. Destaca en este sentido el Real Decreto-Ley 16/2012, que abrió la puerta al fraccionamiento y otras manipulaciones de medicamentos, condicionado a que se respetasen unas guías que siguen sin haber sido aprobadas; o la regulación sobre la sustitución de medicamentos, que desde hace muchos años sigue generando polémica en torno a su aplicación o no a la farmacia hospitalaria, y donde se ha llegado a confundir el concepto de sustitución con el concepto de selección del medicamento por parte de los hospitales.

En la reglamentación de la terapia génica conviene evitar situaciones de este tipo que pueden tener efectos perjudiciales sobre los pacientes.

3. Acceso de los pacientes a este tipo de terapias.

El acceso de los pacientes a los medicamentos de terapia génica es un reto importante, dada la expectativa y demanda social. El Real Decreto 1015/2009 es una norma adecuada que contempla la intervención de profesionales, la farmacia y gerencia hospitalaria (CC. AA.) y la AEMPS, para que los pacientes puedan acceder a estos tratamientos incluso antes de que estén disponibles con carácter general.

El ponente considera que sería conveniente que se aprobasen algunas guías ilustrando los criterios que deberían seguirse para valorar el acceso a estas terapias, lo cual facilitaría la equidad en el acceso. Además, considera que en caso de dudas sobre acceso, la evaluación de seguridad debe primar. Si existen dudas acerca de eficacia, pero no se plantean riesgos de seguridad, es normal que el paciente presione para recibir el tratamiento. Obviamente existen condicionantes económicos y administrativos para administrar estas terapias, y será necesario garantizar un equilibrio entre éstos y los derechos de los pacientes a acceder a estos tratamientos.

4. Selección de productos para financiación por parte del Sistema Nacional de Salud.

Estas terapias generan problemas económicos al Sistema Nacional de Salud porque tienen un coste elevado. Será necesario diseñar nuevos modelos de financiación para este tipo de terapias, nuevas fórmulas alternativas a los tradicionales. Por ejemplo, sistemas de pago diferidos o condicionados a los resultados.

Un efecto positivo más de estas terapias es el enorme conocimiento de resultados en salud que proporcionan, que revierte en el sistema y puede abaratar el coste a largo plazo.

Por otro lado, el ponente señala que, en su experiencia, las compañías farmacéuticas se muestran generalmente abiertas a considerar nuevas formas de financiación para estos productos.

5. Cuestiones prácticas: flujo económico y gestión administrativa de las terapias.

Es una realidad que las terapias génicas no están disponibles ni en todos los países ni, en un mismo país, en todos los hospitales, lo cual complica la gestión del tratamiento. El compareciente entiende que los sistemas de compensación de flujos económicos son actualmente complejos y que convendría revisarlos para asegurar que no sean un obstáculo que dificulte el acceso al tratamiento.

Por otra parte, los pacientes —y sus familias— se enfrentan a la enfermedad y al impacto económico de estas terapias. Si no se pueden recibir en su lugar de origen, es posible que tengan que realizar desplazamientos de residencia, estancias largas fuera de casa y todo ello va a tener un coste. Sería conveniente estudiar la forma de ayudar a los pacientes que necesiten recibir las terapias génicas en esta situación con desgravaciones fiscales o medidas similares.

El compareciente termina su exposición sobre el tema objeto de la Ponencia reiterando la importancia de considerar en primer lugar los intereses de los pacientes al abordar la reglamentación aplicable a estos productos.

13. SESIÓN DEL 2 DE OCTUBRE DE 2018.

13.1. COMPARECENCIA DE DÑA. CHRISTIANE WOOPEN. PRESIDENTA DEL GRUPO EUROPEO DE ÉTICA EN CIENCIA Y NUEVAS TECNOLOGÍAS (GEE) Y DIRECTORA DEL CENTRO DE ÉTICA, DERECHOS, ECONOMÍA Y CIENCIAS SOCIALES DE LA SALUD DE COLONIA (CERES).

La compareciente da inicio a su intervención haciendo referencia al intenso debate que existe en torno a la genómica, en la que se han depositado grandes esperanzas, y al caos terminológico que existe para hacer referencia a esta realidad: Medicina Personalizada, Medicina Genómica, Medicina de Precisión, Medicina Individualizada...; cada una de estas denominaciones tiene diferentes connotaciones, pero todas ellas tienen una cosa en común: que sitúan a la persona en el centro; es decir, un enfoque biológico.

Gracias a este tipo de medicina, se esperan progresos en salud y en investigación. Respecto de lo primero, gracias a la Medicina Personalizada se producirá una mejora en el diagnóstico, y se pondrán tratamientos diferenciados a los pacientes. Para la investigación, la Medicina Personalizada supone un gran reto desde el punto de vista metódico porque ya no se necesita disponer de grandes cohortes de pacientes, sino que la estratificación permite tener grupos más reducidos.

Con las «gafas de la ética», de una vida lograda y plena de un individuo con objetivos en su vida particular y que también participa en la vida social, el genoma está en el centro del interés y hay un reconocimiento de su papel en numerosos documentos internacionales: la Declaración de la UNESCO de noviembre de 1997 sobre genoma y derechos humanos o el Convenio de Oviedo. El genoma humano es el legado de la humanidad desde el punto de vista simbólico.

Esta gran importancia que se da al genoma humano entraña un peligro: que se interprete genoma como el «programa» del ser humano. Pero cada uno escribimos una historia con nuestra vida y esa historia no siempre depende del genoma.

A continuación, la compareciente pasa a exponer los siete retos éticos que plantea la Medicina genómica, que son:

1. Patologías.
2. Autodeterminación del individuo.

3. Privacidad. Protección de datos.
4. Relaciones padres-hijos.
5. Justicia y solidaridad.
6. Cambios de paradigma.
7. Recomendaciones del Consejo de Ética alemán.

1. Patologías.

En cuanto a las patologías, el cáncer es una enfermedad genómica causada por una mutación en los genes. Pero, ¿de dónde viene esa mutación? La explicación no termina en el genoma, porque el genoma solo es una parte; también importan el estilo de vida, los factores ambientales y otros condicionantes.

Actualmente ya es posible secuenciar el genoma humano en su totalidad y, a través del genoma, se puede conseguir también un perfil de riesgos para el futuro del ser humano. Es como el «oráculo de Delfos», que predice el destino del ser humano.

Detectado el riesgo de padecer una enfermedad, surgen de inmediato una serie de preguntas: ¿A partir de qué momento se puede considerar que una persona está enferma? ¿A quién se paga el tratamiento y desde cuándo? ¿Estamos en el punto del diagnóstico o en el tratamiento? ¿Se paga a todos el medicamento o solo a aquellos que tienen un determinado porcentaje de riesgo de padecer la enfermedad? ¿O solo a la persona que ya la está padeciendo? Estos interrogantes son importantes desde el punto de vista de la financiación del tratamiento por el sistema de salud. Son decisiones normativas que hay que tomar y que no tienen una base científica. Hay indicadores que no son síntomas de enfermedad sino factores de riesgo de una enfermedad que puede o no desarrollarse posteriormente. ¿Hasta qué punto se pueden cubrir también los gastos de ese tratamiento preventivo?

Los datos sobre la salud no dependen solo de lo que nos diga la Medicina Genómica. Hay otras ciencias ómicas (metagenómica, epigenómica, proteómica, transcriptómica,...) que facilitan datos que se pueden convertir, mediante la inteligencia artificial, en paradigmas de los que extraer consecuencias para la salud y de otro tipo (para los seguros, por ejemplo).

2. Autodeterminación y privacidad.

Desde el punto de vista ético, la autodeterminación es un bien muy elevado, pero difícil de llevar a la práctica en el sector de la medicina.

A la hora de dar asistencia sanitaria a un paciente, hay que valorar varios aspectos y respetar también su autodeterminación. No se le puede engañar ni obligar, tiene que tener la posibilidad de elegir. Es la cuestión del poder de decisión del paciente, su derecho a saber o no saber los riesgos para la salud, y también la posibilidad y la capacidad de entenderlo y valorarlo.

¿Qué significa, para el individuo, el tener riesgo de padecer una enfermedad? La valoración puede variar entre dos personas. De ahí la importancia de que un diagnóstico genómico vaya acompañado de un asesoramiento.

Al mismo tiempo, tiene que haber una capacidad de tomar decisiones cuando se trata de proteger la autodeterminación de personas que ya no pueden decidir sobre el futuro de su vida —por ejemplo, pacientes de Alzheimer— o que aún no tienen esa capacidad —por ejemplo, los niños—.

Y todo esto se sitúa en un contexto muy complejo. Porque no solo estamos hablando del estado físico, sino también del psíquico y del entorno sociocultural.

La autodeterminación es, pues, un punto central si se quiere tener en cuenta la ética en la Medicina genómica.

En Alemania existen distintas disposiciones sobre el diagnóstico genético y la praxis clínica que contemplan el derecho a saber o no saber. La ley alemana contiene información muy detallada sobre el alcance del diagnóstico genético (enfermedades u otras consecuencias para la salud) sobre cualquier característica genética.

También el artículo 12 de la Declaración de Oviedo del Consejo de Europa, que circunscribe los test predictivos a fines relacionados con la salud, lo que, a juicio de la compareciente, quizá sea demasiado limitado, porque si cada persona tiene derecho a saber todo lo que quiera sobre su genoma, aunque no tenga que ver con su salud, no hay razones para no hacerlo.

En el caso de un diagnóstico prenatal, por ejemplo, esto es especialmente importante, porque a través de un test no invasivo, en sangre, se puede conocer el genoma del no nacido.

La opinión de la compareciente es que podrían hacerse clusters de información, grupos de datos, sobre los cuales informar al paciente para que, a partir de ahí, tome sus propias decisiones.

Los diagnósticos, además, hay que contextualizarlos en la vida del paciente y la del médico. El asesoramiento debe ir en ambas direcciones.

También hay que tener en cuenta la autodeterminación de los familiares en cuanto al manejo de la información y las consecuencias del diagnóstico génico para los hijos o hermanos de un paciente.

En Alemania, de hecho, hay sentencias de tribunales sobre este aspecto.

3. Protección de datos.

Para explicar la relevancia de este tema, pone la compareciente dos ejemplos, en relación con los seguros de vida y en relación con la empresa.

— Si una persona dispone de un test genético que le dice que tiene riesgo de padecer una enfermedad degenerativa y mortal, ¿tiene que comunicárselo al seguro? ¿Puede el seguro solicitar un estudio genético? ¿Puede negarse a asegurar al portador de ese gen? ¿Puede retener esos datos?

— De cara a una empresa, ¿tiene un trabajador que dar a conocer su perfil genético o no? Porque ello podría tener repercusión en su contratación o salario.

En Alemania, ni los seguros ni las empresas pueden pedir un examen genético y, si existe, solo lo pueden utilizar a partir de determinadas cuantías.

4. Relación entre padres e hijos.

Es normal que conozcan la situación genética de sus hijos; no así el del marido, que queda salvaguardado por la autodeterminación del individuo. La autodeterminación no existe, en cambio, en el ámbito prenatal, porque los padres pueden saber todo sobre este ser no nacido hasta el momento del nacimiento, en que la cosa cambia, porque ya entra en juego su autodeterminación.

Un tema aparte que habría que tratar también de forma detallada es el del conflicto durante el embarazo y la intervención en el no nacido en estos casos.

5. Justicia y solidaridad.

Hay que preguntarse si, una vez que se conozca el perfil genético de una persona, hay que pensar más en una responsabilidad social que individual.

Es decir, dependiendo de los riesgos para la salud que arroje un test genético, ¿debería una persona cambiar su estilo de vida o adaptarlo para que no tenga mayores consecuencias? Y si no lo hace, ¿por qué la sociedad tiene que asumir los costes?

Desde un punto de vista ético, hay que dar mayor importancia a la libertad que a la salud; es decir, que la sociedad tiene que respetar cierto comportamiento no saludable de algunos individuos. La solución no pasa por negarles la asistencia sanitaria o los tratamientos, sino por persuadirlos, a través de campañas, para que cambien su estilo de vida pero no «castigar» a determinadas personas por su genoma.

6. Los cambios de paradigmas que tienen lugar por las tecnologías de las ómicas están dando un giro al enfoque de la medicina, que pasa de la enfermedad a la salud, de la terapia a la prevención. El asesoramiento en temas de salud se está convirtiendo en vital, también en cuanto a estilos de vida. El paciente se convierte en una especie de cliente o usuario del sistema de salud y ello conlleva un cambio en la relación médico-paciente. Y además, el sistema de salud es un sistema integrado, una red con diferentes niveles, que sitúa al individuo —ya no paciente— en el centro.

7. Recomendaciones. Podrían hacerse muchas, sobre distintos aspectos, que necesitan de una pronta regulación. De entre ellas, se refiere, para terminar, la compareciente, a la introducción de un perfil profesional de asesor genético —que no tiene por qué ser médico—, al derecho del médico o del paciente a informar o no a sus familiares y a los test directos al consumidor.

13.2. COMPARECENCIA DE D. ÁNGEL CARRACEDO ÁLVAREZ. CATEDRÁTICO DE MEDICINA LEGAL DE LA UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA (A CORUÑA) Y MIEMBRO DE LA REAL ACADEMIA GALLEGA DE CIENCIAS.

El compareciente enfoca su exposición sobre Medicina Personalizada desde el punto de vista de la genética, de la vida real y del problema traslacional.

Desde este punto de vista, la Medicina Personalizada no es algo nuevo, sino que existe desde los orígenes de la Medicina, que siempre intentó personalizar tratamientos para la curación de enfermedades. En los años 50, empezó a utilizarse el término de Farmacogenética, para determinar personas que presentan reacciones a fármacos en función de sus características genéticas, lo que motivó el nacimiento de una especialidad. En los años 80, con los proyectos genoma, se empezó a hablar ya no de Farmacogenética, sino de Farmacogenómica, para indicar que no solo son las características hereditarias las que condicionan la respuesta a fármacos, sino que son también la expresión de los genes, esto es variaciones a nivel no solo del ADN sino del ARN que condiciona la respuesta a los fármacos. Más recientemente se introdujo el término de Medicina Personalizada, en la idea de que no sólo existen marcadores genómicos; puede haber marcadores de otro tipo y es necesario integrarlos. Ya mucho más recientemente se introdujo el término de Medicina de Precisión, equivalente al anterior, que se utiliza sobre todo en el ámbito anglosajón, y que pone el acento en que no se trata tanto de ajustar el tratamiento a una persona, sino a grupos de personas. E incluso, uniendo ambos términos, se oye hablar de Medicina Personalizada de Precisión.

El boom actual de la Medicina Personalizada se debe al problema que se le plantea a la industria farmacéutica y que es el siguiente: para que un fármaco se apruebe, hace falta que sea más eficaz y menos tóxico que lo que ya hay y hoy se ha llegado a unos niveles de más del 55 % de eficacia que no se consigue superar con facilidad, con lo que resulta muy difícil introducir, producir y aprobar nuevos fármacos. De ahí el interés de la industria farmacéutica por determinar grupos con biomarcadores en los que el fármaco sea eficaz. Esto es, estratificar la enfermedad en grupos en los que los fármacos sean más eficaces.

La falta de eficacia de los medicamentos en algunas personas se debe a la complejidad de la enfermedad y a su heterogeneidad. De ahí la necesidad de estratificar la población y para eso se necesitan los biomarcadores, que no necesariamente son genéticos (por ejemplo, la glucosa es un biomarcador de diabetes).

La toxicidad, en cambio, depende más de las diferencias individuales de la persona, de variantes (polimorfismos) en enzimas metabolizadoras, proteínas transportadoras o variación individual en las dianas. Y de ello dependen los efectos secundarios (y algo también la eficacia). Y precisamente el de la reacción adversa a los medicamentos es un problema grave de salud, que representa entre la cuarta y sexta causa de muerte en los países desarrollados; además del enorme coste que tiene en morbilidad y tratamientos asociados.

A continuación se refiere el compareciente a la división, para los genetistas, de las enfermedades en mendelianas (enfermedades hereditarias, que son raras, un 7 % de la enfermedades) y comunes (que son casi todas).

Todas, unas y otras, son heterogéneas. La identificación de este tipo de enfermedades, a través del gen causante, es importante —para el enfermo y la familia— porque, una vez que se saben las causas, se pueden, en ocasiones tratar y, en su caso, predecir. Y porque va a haber cada vez más fármacos para este tipo de enfermedades huérfanas, con un alto coste, pero a los que los enfermos han de poder acceder.

El problema de la genética clínica comienza con el diagnóstico. En España hay diferencias y desigualdad en el diagnóstico genético, entre territorios y hospitales del mismo territorio; y tampoco existe la especialidad en Genética Clínica, lo que ha creado un caos desde el punto de vista organizativo y formativo, al que hay que poner remedio. España —afirma el compareciente— está retrasada en el diagnóstico y también en el asesoramiento genético en relación con los países de nuestro entorno.

En el caso concreto de Galicia —comunidad a la que pertenece el compareciente—, el Servicio Gallego de Salud ha optado por la centralización de los diagnósticos, lo que garantiza, por lo menos, la equidad y permite especialización del personal, mayor eficacia y menor coste.

La implementación de la Medicina Personalizada mediante biomarcadores tiene tres fases:

1. Investigación.
2. Validación y aprobación regulatoria.
3. Traslación, muy importante, porque tiene que ver con la vida real.

1. Investigación.

La enfermedad es heterogénea y hay que identificar a los distintos grupos mediante biomarcadores. Casi todos los biomarcadores de Medicina Personalizada descubiertos hasta el presente son genómicos pero pronto habrá muchos más y el futuro pasa por la integración de los mismos junto con los datos clínicos. La Medicina Personalizada afecta a todas las enfermedades, de forma transversal, aunque el cáncer sea de momento el máximo beneficiario de ella.

Los biomarcadores genómicos se pueden encontrar en línea germinal o en línea somática. Esta última se ha beneficiado de grandes proyectos de secuenciación del genoma del cáncer como el Consorcio Internacional del Genoma del Cáncer en el que participó España con un notable éxito.

La mayor parte de los biomarcadores de estratificación de la enfermedad común y respuesta a los medicamentos no han sido descubiertos por estudios de secuenciación de genomas, sino por estudios de asociación de genomas completos. No se trata de leer todas las letras del «libro de la vida», de secuenciar todo el genoma, sino de escoger determinados grupos de personas y ver si determinadas variaciones, denominadas SNPs, están asociadas al efecto adverso o a la enfermedad.

Este tipo de estudios requiere de consorcios y estructuras centralizadas, que necesitan ser mantenidas y suelen estar insuficientemente dotadas. En España existe, desde hace más de quince años, una estructura centralizada que utilizan todos los investigadores españoles, el «Centro Nacional de Genotipado» (CEGEN, www.cegen.org, hoy dependiente del Instituto de Salud Carlos III).

Los estudios de asociación de genomas completos (GWAS) están siendo clave en la identificación de genes relacionados con enfermedades y han favorecido la aparición de consorcios nacionales e internacionales para prácticamente todas las enfermedades, algunos de enorme dimensión (con más de un millón de pacientes, como el PGC («*Psychiatric Genome Consortium*»), en el ámbito de la psiquiatría, en el que participan grupos de investigación españoles y tendrá una importante consecuencia en Medicina Personalizada en Psiquiatría.

Los estudios masivos de secuenciación de genomas están siendo muy importantes en la identificación de biomarcadores. El más prometedor de todos estos proyectos, a fecha actual, es la iniciativa europea «Un millón de genomas en 2022», del que forman parte la mayoría de los países europeos, incluida España.

2. Validación y aprobación regulatoria.

La identificación de los biomarcadores es el primer paso. Pero luego los fármacos tienen que aprobarlos los organismos reguladores, los biomarcadores tienen que ser validados por las Agencias (EMA en el caso de Europa) e incluir las recomendaciones en la ficha técnica. Hoy un tercio de los medicamentos tienen ya, en la ficha técnica, indicaciones de biomarcadores y en qué dosis hay que administrarlos.

En muchos de ellos, el biomarcador es obligatorio; en otros es aconsejable o recomendable.

3. Traslación.

Por último, es necesario trasladar los biomarcadores validados —y no solo aquellos promocionados por la industria—. Una correcta traslación de lo que ya hay reduciría —a juicio del compareciente— en un 20 % los efectos adversos de los medicamentos y aumentaría en un 10 % su eficacia. En cualquier caso los estudios de coste-eficacia son esenciales a la hora de la traslación.

En ocasiones, el problema de la traslación en el sector público es un problema de no contar con la estructura u organización necesarias para realizar análisis de Medicina Personalizada con calidad y rapidez suficientes.

Tenemos diferentes modelos en el país, tampoco es igual el acceso a las pruebas y además hay que formar a los profesionales y a los pacientes. En este sentido, es fundamental hacer un esfuerzo decidido por la educación, para no estar en manos de las comercializadoras o de los «charlatanes».

4. Conclusiones.

Para terminar, el compareciente expone, a modo de conclusiones, una síntesis de su intervención:

- La Medicina Personalizada mediante biomarcadores (actualmente la mayoría genómicos) es una realidad (30 % de los medicamentos tienen indicaciones de biomarcadores) y afecta de forma transversal a todas las enfermedades.

- La estratificación de la enfermedad afecta a la enfermedad rara (genética en su mayoría) y a la enfermedad común.
- Para la primera y para cumplir los objetivos del IRDiRC es necesario que se cree ya la especialidad de Genética clínica y que se organice el diagnóstico en términos de equidad.
- La identificación de biomarcadores tiene tres fases: investigación, validación y aprobación reguladora y traslación.
- Para la primera es necesario apoyar la presencia de España e iniciativas internacionales como el Consorcio Internacional del Genoma del Cáncer, el PGC (Consorcio del Genoma de Enfermedades Psiquiátricas) o la iniciativa europea de «Un millón de genomas para el 2022». También es necesario mantener infraestructuras de las que las más importantes son el CEGEN, CNAG, BNADN y el INB.
- Para la validación es necesario que los biomarcadores descubiertos se sometan a aprobación reguladora (en nuestro caso por la EMA) y aquí tienen un papel importante la Agencia Española del Medicamento y las sociedades científicas.
- Para la traslación adecuada hace falta formación de los profesionales y organización. Este reto es mayor que los anteriores porque tenemos más retraso y muchos problemas estructurales que nos limitan (enseñanza en las Facultades, formación de especialistas, organización de la genética, etc.).

13.3. COMPARECENCIA DE D. FIDEL ÁNGEL CADENA SERRANO. FISCAL DE SALA JEFE DE LA SALA SEGUNDA DEL TRIBUNAL SUPREMO. MIEMBRO DEL COMITÉ DE BIOÉTICA DE ESPAÑA.

El compareciente centra su exposición en la intervención genética en humanos, desde la perspectiva que le permite su condición de miembro del Comité de Bioética de España, no desde el punto de vista jurídico.

Parte de la idea general de que la Medicina Personalizada, predictiva y de investigación científica tiene que ser promovida, si bien no de forma absoluta, sino con una serie de límites.

Se suele decir en la moderna bioética que si la medicina del siglo XX era igual para todos, porque se aplicaban los mismos protocolos a todos los enfermos con una la misma enfermedad, la medicina del siglo XXI, en cambio es «personalizada», ya que cada uno es tratado según su dolencia de acuerdo con la pauta personal que mejor consiga la terapia y mejor consiga la obtención de la salud.

La terapia genética —o génica— está absolutamente consolidada en el ámbito de la investigación —afirma el compareciente— tanto en adultos como en línea germinal. Es, indudablemente buena cuando el propósito sea la curación de enfermedades y debe ser promovida desde el artículo 20.1 de la Constitución española, que reconoce la libertad de creación científica, estableciendo solo los límites del respeto a los derechos individuales y a la dignidad del ser humano.

A título de ejemplo, se refiere al protocolo aprobado en el año 2017 en Estados Unidos para la leucemia linfoblástica, a partir de cuya aplicación, cada uno puede ser objeto de tratamiento con sus propias células enriquecidas en un laboratorio, que vencerán a las cancerosas. No se aplican, pues, protocolos genéricos para tratar al enfermo. Esto es Medicina Genómica o Personalizada en adultos.

En la medida en que esto es un avance y supone una mejora de la salud y un beneficio para el individuo y para el Estado, nadie puede negarse; además, desde el punto de vista de los presupuestos de un Estado, con la Medicina Genómica se pueden acortar tratamientos y ahorrar recursos que se pueden dedicar a curar otras enfermedades y a otros pacientes.

La terapia génica, así entendida, tiene posibilidad de aplicarse en relación con muchas enfermedades: diabetes, cáncer, SIDA, fibrosis quística...

El problema viene cuando estas técnicas no se aplican a la curación de enfermedades sino a mejorar cualidades del ser humano. Es el «culto al cuerpo», muy arraigado en nuestra sociedad y puesto de manifiesto, por ejemplo, en las operaciones de cirugía estética o el uso de sustancias para mejorar las prestaciones físicas, los tatuajes... De ahí que sea necesario poner límites, porque no es malo que la terapia génica se utilice para mejorar el ser humano, pero no se puede admitir que la terapia génica se utilice para modificaciones sustanciales, permanentes e irreversibles, en la identidad del ser humano, que desvirtúen su esencia. El hombre es fin en sí mismo y nunca instrumento.

Y esto es más grave todavía —señala el compareciente— en línea germinal, porque la posibilidad de mejorar las cualidades del individuo choca con la idea de que quien recibe esas mejoras es un ser humano que todavía no ha nacido. El filósofo y sociólogo Habermas afirma que aceptar esto supondría modificar completamente las relaciones entre padres e hijos, porque hasta ahora los padres han determinado el sí de la existencia, pero no el cómo. Crear las cualidades o condiciones físicas del sujeto a través de la terapia

génica de forma irreversible alterando su genoma puede afectar a la vida del mismo. Y pone un ejemplo: mejorar la memoria o el conocimiento de forma absoluta puede no ser beneficioso, porque ello impediría el olvido y revertiría negativamente en la salud psíquica y física del sujeto.

¿Las **Declaraciones internacionales** cómo tratan este problema?

— El Convenio de Oviedo de 1997 crea como principio básico el respeto a la dignidad del ser humano, que es fin en sí mismo y nunca instrumento. Los artículos 11, 12 y 13, del capítulo dedicado al genoma humano, permiten solo las intervenciones en terapia génica que modifiquen el genoma humano por razones diagnósticas o terapéuticas —esto es, razones de salud— y sin consecuencias en la descendencia.

— También la Declaración Universal de la ONU de 1997, sobre el genoma humano, va en la misma línea: establece la dignidad humana como soporte fundamental de todos los derechos e indica que no puede ser modificada caprichosamente la identidad del ser humano de acuerdo con la ingeniería genética al uso. El genoma humano es un patrimonio no del individuo, sino de toda la humanidad y el ser humano tiene que seguir siendo ser humano, con todas sus identidades.

— La Carta de Derechos Humanos de la Unión Europea (aprobada en Niza y ratificada en Lisboa en 2007) también sitúa a la dignidad humana en el centro de este tipo de actuaciones; en el artículo 3, en relación con la medicina biogénica, además de requerir el consentimiento libre e informado para todas las intervenciones quirúrgicas, prohíbe las prácticas eugenésicas —y particularmente las que tengan por objeto la selección de las personas—, que el cuerpo humano o partes del mismo se conviertan en objeto de lucro y la clonación reproductora en los seres humanos.

— En España, la Ley de reproducción asistida de 2006 y la Ley de investigación bioquímica de 2007, sientan los mismos principios: intervenciones genéticas sí, incluso en fase germinal, pero solo con el fin de detectar y eliminar enfermedades graves que no puedan ser objeto de tratamiento postnatal y que puedan serlo en fase germinal; enfermedades graves, que tendrá que determinar la Comisión Nacional de Reproducción Asistida. Sí a la ingeniería genética si tiene por fin eliminar taras o enfermedades, nunca con el fin de seleccionar el género humano y crear seres enriquecidos genéticamente.

En el ámbito interno, la perspectiva constitucional es la misma y en el Código Penal, los artículos 159 a 162, regulan determinadas conductas que son constitutivas de delito; la primera de ellas, manipular genes humanos con fines distintos de los terapéuticos.

¿Cuál es la posición, en estas cuestiones, de los **Comités de bioética**?

Todos los Comités de bioética en el Derecho comparado europeo distinguen entre una terapia génica somática en adultos y otra terapia en seres que no han nacido y se encuentran en fase embrionaria. La primera está en la libertad del individuo porque se utilizan sus células para combatir su enfermedad, aunque no se admite la utilización de la terapia génica para modificar la especie seleccionándola.

En cuanto a la terapia génica en línea germinal, las posiciones son más restrictivas; solo se admite su utilización con fines de curar enfermedades graves y nunca para llevar a cabo una mejora de las cualidades que se separen de la identidad propia del ser humano para crear seres perfectos mediante un enriquecimiento genético que, además de romper el principio de igualdad, no es seguro que procure la felicidad.

En el ámbito de la investigación en línea germinal destacan, en la genética molecular, dos autores: David Baltimore, premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1975 y Paul Berg, premio Nobel de Química en 1980. Ambos ponen el énfasis en que se vaya con cuidado y solicitan una moratoria en el uso de las líneas germinales en seres humanos hasta que se tenga claro cuáles son los límites que los científicos no pueden rebasar. Lo advertía también Laín Entralgo, diciendo que, al menos desde el descubrimiento del hacha de sílex, en el Paleolítico, el hombre sabe que no todo lo que se puede hacer se debe hacer. Ésta es la línea bioconservadora, de mantenimiento de la identidad y la dignidad humana, que permite respetar la identidad de cada uno y la diversidad del ser humano.

Frente a estos, otros autores, como Bostron o Katherine Hache, nos trasladan al transhumanismo, para los cuales nuestro cuerpo es una prótesis, un apéndice de una máquina y podría modificarse para eliminar aspectos indeseados y no necesarios de su condición (sufrimiento, enfermedad, vejez e incluso su condición mortal); con fines, por tanto, distintos de la salud. Estas posiciones no son aceptadas hoy por ningún Comité de bioética.

La posición del compareciente, para concluir, se resume en un sí a la investigación científica, sí a la genética y sí a la Medicina Personalizada, pero con límites en la terapia germinal y con límites cuando la terapia sea con fines de modificar cualidades esenciales del ser humano, lo que nos llevaría no a un transhumanismo o posthumanismo, sino a un mundo deshumanizado.

13.4. COMPARECENCIA DE D. FRANCISCO MUÑOZ CONDE. CATEDRÁTICO DE DERECHO PENAL DE LA UNIVERSIDAD PABLO DE OLAVIDE DE SEVILLA.

La intervención del compareciente versa sobre la regulación de los delitos de manipulación genética en el Código Penal (Título V del Libro Segundo, artículos 159 a 162). Con los antecedentes de los proyectos de 1992 y de 1994 y la Ley de reproducción asistida de 1988 —recurrida ante el TC, cuyo fallo de 1997 fue tenido en cuenta en la redacción de las posteriores leyes de reproducción asistida e investigación biomédica— los delitos de manipulación genética se introdujeron por vez primera en el Código Penal de 1995, en un momento en que estos delitos eran casi —a decir del compareciente— «ciencia ficción».

Hoy, tras 22 años de vigencia de esta normativa, no hay aplicación jurisprudencial de la misma, lo que quiere decir que en esta materia el Derecho penal ocupa un lugar secundario, tal como se deriva del principio de intervención mínima que limita su intervención sólo a los casos de los ataques más graves a los bienes jurídicos más importantes, y siempre en la medida en que para la protección de esos bienes jurídicos no sea suficiente con los medios que brindan otras ramas del Ordenamiento jurídico.

Pero, aunque sea en último lugar u ocupando un lugar secundario en la regulación de la manipulación genérica, esa legislación penal existe, como lo demuestra la tipificación de algunos delitos relacionados con la misma en el vigente Código Penal, y, por tanto, hay que conocerla, aunque sea sólo destacando los aspectos y los problemas interpretativos más importantes que la misma plantea.

Como ya se ha indicado, de acuerdo con el principio de intervención mínima, en el Código Penal se penalizan aquellos comportamientos que suponen un atentado muy grave a los bienes jurídicos que pueden ser lesionados o puestos en peligro por la manipulación genética ilegal. Así, por ejemplo, en los artículos del Código Penal relacionados con esta materia, se castigan comportamientos tan graves como utilizar la manipulación genética para fines que, en principio, no sean reproductivos; la creación de armas biológicas o exterminadoras de la especie humana; y la clonación reproductiva. También se tipifica la inseminación artificial de una mujer sin su consentimiento, que en realidad no es un delito de manipulación genética, sino más bien un delito contra la libertad de la mujer.

Fuera de esta regulación quedan algunas conductas prohibidas, como es el arrendamiento de útero o la gestación subrogada, que no son penalmente sancionables —no son delito—, que plantean problemas de muy diverso tipo (filiación, territorialidad, nacionalidad, etc.), ajenos al Derecho penal.

A continuación, el compareciente pasa a examinar algunos de los tipos penales mencionados, comenzando por el **artículo 159**, que determina que *«Serán castigados con la pena de prisión de dos a seis años e inhabilitación especial para empleo o cargo público, profesión u oficio de siete a diez años los que, con finalidad distinta a la eliminación o disminución de taras o enfermedades graves, manipulen genes humanos de manera que se altere el genotipo»*.

Como se deduce del tenor literal de este artículo, la manipulación de genes humanos, la «alteración del genotipo», se prohíbe sólo cuando no se lleva a cabo con fines terapéuticos, (eliminación o disminución de taras o enfermedades), por tanto, no entra en el ámbito de prohibición de este delito la manipulación genética que se lleva a cabo, por ejemplo, para evitar una enfermedad hereditaria. Ahora bien, en la medida en que se trata de una intervención que puede tener cierto riesgo cuando la finalidad terapéutica no se lleve a cabo conforme a la ley o se lleve a cabo de forma profesionalmente incorrecta, en el apartado 2 de este mismo artículo se castiga la imprudencia grave con una pena de seis a quince meses de inhabilitación especial.

A la luz de este artículo, se plantean problemas cuando la alteración del genotipo, manipulación, se hace con fines de investigación, problema que la STC de 17 de junio del 1997 resolvió distinguiendo entre vida y persona y deduciendo de esta distinción que, en tanto no hay anidación del embrión fecundado en el útero materno, la intervención en el mismo carece de relevancia penal.

El siguiente delito contenido en este capítulo del Código Penal, el del **artículo 160 apartado primero**, la utilización de la manipulación genética para producir armas biológicas o exterminadoras de la especie humana, se comenta por sí solo. Es evidente que esa posibilidad existe y, de llevarse a cabo, podría dar lugar a un delito de genocidio o contra la humanidad, tipificados en otro lugar del Código Penal (por ejemplo arts. 607, 4.º y 607 bis 5.º).

Más interesante, desde el punto de vista de su importancia práctica, es el **apartado segundo** del mismo **artículo 160**, que castiga a quienes manipulen óvulos con fines distintos a la procreación humana. El problema reside en que, para que la fecundación tenga éxito, hay que implantar un número de óvulos y sólo alguno o algunos de ellos dan lugar a la reproducción. El Código Penal no resuelve qué hacer con los que se desechan. En cambio, la Ley 14/2006 de 26 de mayo, sobre técnicas de reproducción asistida prevé que se congelen los pre-embiones que no se utilicen, con consentimiento de los titulares, en unos determinados plazos, transcurridos los cuales, se destruyen o se destinan a la investigación.

Es un tema muy discutible, por las derivaciones que tiene (células madre, etc.), que realmente no tiene todavía una regulación específica. A juicio del compareciente, en principio se podría permitir la investigación con finalidad terapéutica —no ya reproductiva—, aunque la legislación que lo regule no tendría ninguna relevancia penal.

El **apartado tercero** del mismo **artículo 160** contempla el delito de clonación: «*Con la misma pena de prisión de uno a cinco años se castigará la creación de seres humanos idénticos por clonación u otros procedimientos dirigidos a la selección de la raza*». Es decir, que la clonación que consiste en una reproducción selectiva, en cuanto que supone una eliminación de la identidad propia del individuo, está totalmente prohibida.

Sin embargo hay otra clonación, la terapéutica, que plantea igualmente el problema anterior y que no tendría por qué estar prohibida, a la luz del precepto transcrito. Curiosamente, no se dice expresamente nada acerca de la selección del sexo, lo cual no es irrelevante, porque hay enfermedades hereditarias condicionadas con el sexo, respecto de las cuales podría justificarse una clonación terapéutica. En todo caso la selección de sexo como tal, no constituye delito, sino solo una infracción administrativa.

En este punto, y en general en el tema de la regulación jurídica de la manipulación genética, nos encontramos con el problema de la relación de las infracciones constitutivas de delitos con las que son simples infracciones administrativas. La regulación administrativa de esta materia es sin duda un aspecto importante, principalmente porque es ella la que se ocupa del control de las clínicas que realizan tales manipulaciones genéticas, que indudablemente se están convirtiendo en un gran negocio que de algún modo hay que regular y controlar, no sólo para evitar que el afán de lucro desmedido pueda conducir a que se realicen manipulaciones genéticas rechazables e incluso constitutivas de algunos de los delitos mencionados anteriormente, sino también para evitar el «aventurerismo científico» sin límites, en el que en aras del progreso y el avance científicos se lesionen bienes jurídicos tan importantes como la identidad genética, la salud e incluso la propia dignidad del ser humano.

Otro aspecto a tener en cuenta es que no todos los delitos que se pueden cometer en este ámbito están directamente relacionados con la manipulación genética misma. Así, por ejemplo, en esta materia, en la que la confidencialidad es tan importante, cabe hablar también de otros delitos como el descubrimiento y revelación de secretos. ¿Hasta qué punto se puede conocer la identidad del donante de un óvulo cuando es un tercero? Por razones de filiación está expresamente prohibido que se pueda revelar la identidad del donante biológico, lo que podría entrar dentro del ámbito del delito tipificado en el art.195, 5 del Código Penal.

Toda esta materia debería regularse, en opinión del compareciente, en una ley penal especial, que pueda ser modificada, si fuera necesario, de forma más ágil que el Código Penal.

Y, a tales efectos, subraya algunas cuestiones que pueden incidir en la normativa futura.

— En primer lugar, hay que tener en cuenta la evolución científica, que cada día es mayor y más rápida, y no dejar la legislación tan «cerrada» que o no permita acoger nuevos avances tecnológicos.

— La libertad debe ser máxima y sólo debe utilizar el Derecho penal en la medida que sea estrictamente necesario.

— Es necesario tener una legislación administrativa que complete la penal y sirva de referencia y base de la misma. Esta legislación administrativa debe ser suficientemente detallada, dejando claros los controles administrativos que sean necesarios, para evitar que la manipulación genética se lleve a cabo clandestinamente o sin tener en cuenta los procedimientos establecidos en la normativa administrativa.

Hay otras cuestiones específicas que pueden tener alguna relevancia penal, que, aunque interesantes, entran de momento en la «ciencia ficción».

Por ejemplo: ¿incidirán la manipulación genética y las alteraciones genéticas en la responsabilidad penal de un individuo? Un individuo con determinadas alteraciones que le pueden llevar a cometer delitos violentos, cuando con una investigación genética se demuestre que está condicionado a realizar este tipo

de hechos, que es lo que en la terminología lombrosiana se llamaba «un delincuente nato», ¿podría alegrar algún tipo de atenuante que le exima o al menos atenúe su responsabilidad penal por el delito cometido?

¿Puede ser que algún día lleguemos a descubrimientos que nos permitan, tocando un gen, evitar que ese individuo llegue a convertirse en un psicópata violento? Prever todo esto, sin tener en cuenta la evolución que este individuo va a tener desde su nacimiento hasta que llegue a cometer un delito, hoy parece ciencia ficción, pero no hay por qué excluirlo.

Como tampoco hay que excluir ya, sino que está en el Código Penal desde la reforma del 2015, la posibilidad —que se ha impuesto en casi todos los países del mundo— de los bancos genéticos de las personas condenadas por delitos violentos. Este es un tema importante, que tiene que ver con la intimidad genética de un individuo, pero que está muy estrictamente en el artículo 129 bis para que no pueda producirse una intromisión en la intimidad sin ningún tipo de límites: *«Si se trata de condenados por la comisión de un delito grave contra la vida, la integridad de las personas, la libertad, la libertad de identidad sexual, de terrorismo o cualquier otro delito grave que conlleve un riesgo grave para la vida, la salud o la integridad física de las personas cuando de las circunstancias del hecho, antecedentes, valoración de su personalidad o de otra información disponible, pueda valorarse que existe un peligro relevante de reiteración delictiva, el juez del tribunal podrá acordar la toma de muestras biológicas de su persona y la realización de análisis para la obtención de identificadores de ADN e inscripción de los mismos en la base de datos policial. Únicamente podrá llevarse a cabo el análisis necesario para obtener los identificadores que proporcionen exclusivamente información genética reveladora de la integridad de la persona y de su sexo. Si el afectado se opone o se opusiera a la recogida de las muestras, podrá imponerse su ejecución forzosa mediante el recurso a las medidas coactivas mínimas indispensables para su ejecución, que deben ser, en todo caso, proporcionadas a las circunstancias del caso y respetuosas con su dignidad».*

Esta es una necesidad policial muy discutida, porque constituye realmente, un ataque a la intimidad más sagrada del ser humano, la de su ADN, por ello, únicamente se admite en relación con sujetos que no solo han cometido delitos muy graves, sino que tienen la posibilidad de reiteración. No cabe duda de que el ADN es un dato fundamental para que la policía, en caso de investigación de un delito de violación, asesinato, etcétera, pueda localizar a este individuo a través del banco de datos policiales.

Dentro de los delitos graves en los que esta posibilidad está permitida, habla el Código Penal de los delitos contra la integridad física, entre los que pueden estar las violaciones en determinadas circunstancias, además de los asesinatos u homicidios. En un delito de este tipo, sí puede o debe recabarse y tenerse en cuenta la información genética, pero en la investigación de un delito de otro tipo, no tan grave, esto sería una grave intromisión en la intimidad de un individuo, que excedería de la idea de la proporcionalidad que no sólo es importante en el mundo del Derecho en general, por supuesto, también en el mundo del Derecho penal.

Plantea a continuación, el compareciente, en relación con la fecundación *in vitro*, una cuestión que no resuelve la sentencia del Tribunal Constitucional de 1999 de forma satisfactoria: si se admite la fecundación *in vitro* y la fecundación *in vitro* solo se puede conseguir a través de varias fecundaciones de embriones de los que solo algunos van a ser utilizados, ¿qué se hace con esos otros embriones?

Se pueden utilizar para la reproducción de otras mujeres, con consentimiento de los donantes. O se pueden destinar a la investigación. O se pueden destruir. Y si se destruyen, ¿se destruye vida humana y por tanto estaríamos en presencia de un delito contra la vida, similar al aborto o incluso al homicidio? Aunque hay autores que hablan de esta posibilidad, no coincide con ellos el compareciente, que se muestra escéptico acerca de que la naturaleza jurídica de un embrión congelado cuando no ha sido implantado sea considerado igual que una persona y merecer la misma protección por el derecho penal. Ciertamente, como dice algún autor, en este caso «el embrión ya no es el *nasciturus*, sino el *moriturus*, porque está destinado a su destrucción, en la medida en que ya no va a ser implantado». Pero es que, se le considere como se considere desde el punto de vista ético, si queremos que la fecundación artificial sea una forma perfectamente legítima de reproducción de la especie humana, no hay otra posibilidad que asumir el riesgo de que puedan, deban o tengan que destruirse los embriones fecundados que no han llegado a ser implantados en el útero materno.

La vida de la especie animal, y, por tanto, también la humana, es secuencial, comienza en una fase ya preimplantacional, continua con la implantación, sigue con la anidación y después del nacimiento hasta la muerte. Por lo que se refiere a la vida humana, es evidente que no se le puede otorgar la misma protección en todas las fases de su evolución, hasta el momento del nacimiento, tanto más cuando en cada una de ellas puede entrar en colisión con otros bienes jurídicos igual o aún más importantes, y cuando no sabemos científicamente cuándo existe realmente vida humana propiamente dicha, o cuándo estamos todavía ante

un proceso biológico en evolución que puede llegar a ser vida humana, pero que aún no lo es con toda la certeza que requiere un conocimiento científico que hoy por hoy no existe. Probablemente, alguna regulación más específica va a tener que haber, porque existen en España bancos con cerca de 50 000 embriones congelados, la mayoría de los cuales nunca van a ser implantados. Una posibilidad sería su utilización para fines de investigación para evitar enfermedades; este sería, a juicio del compareciente un destino loable y la idea de la ponderación de bienes en conflicto que permite sacrificar uno de los bienes para salvar otro de mayor importancia, permitiría una solución, que tendría que ser más bien de tipo procedimental (la llamada «justificación por el procedimiento») señalando de antemano los pasos y requisitos que hay que cumplir para llevar a cabo este tipo de intervenciones que pueden determinar la destrucción de un embrión no implantado.

Y con esto y alguna reflexión sobre el carácter subsidiario del Código Penal respecto de las leyes especiales que regulan estas materias, en las que se encuentran implicados, además, temas éticos e ideológicos, el Sr. Muñoz Conde da por terminada su intervención.

14. SESIÓN DEL 16 DE OCTUBRE DE 2018.

14.1. COMPARECENCIA DE D. RAMÓN COLOMER BOSCH. DIRECTOR DE LA CÁTEDRA DE MEDICINA PERSONALIZADA DE PRECISIÓN DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID (UAM) Y EL INSTITUTO ROCHE Y JEFE DE SERVICIO DE ONCOLOGÍA MÉDICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LA PRINCESA.

Desde la perspectiva que le permite la cátedra de Medicina Personalizada de Precisión de la Universidad Autónoma de Madrid y su experiencia como médico oncólogo, sin entrar a explicar qué es la Medicina Personalizada de Precisión y qué la secuenciación del genoma, el compareciente focaliza su exposición en el examen de lo que tenemos actualmente para nuestros enfermos, lo que se nos viene encima y cómo interpretarlo, para finalizar su exposición con una serie de conclusiones.

A partir de esta idea, el compareciente afirma que hoy nos encontramos en un momento de transición de la oncología convencional o tradicional —que se basa en la definición de los cánceres según el órgano donde se originan— a la oncología de precisión —que define los cánceres según sus causas moleculares, no tanto —que también— por los signos y síntomas tradicionales. Es el cambio de una medicina protocolizada a la Medicina Personalizada. Los pilares tradicionales del cáncer (cirugía, quimioterapia, radioterapia) se ven complementados hoy por las inmunoterapias y las terapias dirigidas. Y esto es la Medicina de Precisión en oncología.

Los oncólogos piensan que con esto ya está todo para la curación del cáncer, pero no es del todo así, falta mucho por conocer —afirma el compareciente—.

En la oncología actual se tratan ya muchos tipos de cáncer según marcadores genéticos (receptores de estrógenos o mutaciones de determinados genes, por ejemplo). Y ya hay disponibles, desde hace algunos años, grandes paneles de genes múltiples que ofrecen muchos datos.

En los Estados Unidos de América hay, desde marzo, un organismo (CMS) que financia los test de grandes paneles de muchos genes para enfermos de cáncer; decisión importante, aunque con críticas, pero que abre un momento prometedor, por un parte y, a la vez, confuso porque no está claro qué hacer con tanta información.

Un ejemplo de este tipo de paneles es «*Foundation One*», que estudia más de 300 genes distintos, un test comercial que ya se hace también en España y que da información de varios tipos: sobre alteraciones genómicas, la inestabilidad de microsatélites y la cantidad de genes mutados o peso mutacional global, lo que determina tratamientos a seguir (terapia dirigida, quimioterapia o inmunoterapia).

Otro panel de este tipo es el «MSK-Impact», de 450 genes, que se ha llegado a anunciar en publicaciones diversas, ofreciendo hacerlo «gratis a cambio del tumor» o pretendiendo reclutar a diversas minorías porque la población de que se disponía era toda homogénea.

El futuro va por ahí. Y estos avances en Estados Unidos han sido posibles por una donación privada, de 100 millones de dólares, del matrimonio Kravis, para investigaciones de cáncer.

Todas estas expectativas creadas en torno a la genómica y su repercusión en la curación del cáncer, no se basan —en opinión del compareciente— en datos muy sólidos en el sentido de que no hay muchos datos que comparen resultados de enfermos que se tratan con estos nuevos paneles de genes y enfermos que se tratan con los tratamientos tradicionales; es decir, que estas grandes expectativas no siempre vienen acompañadas de datos reales.

De ahí que se hagan críticas; una muy conocida es la de Vinay Prasad, un autor muy influyente que se preguntaba: ¿oncología de precisión u oncología de la ilusión? Es decir, la oncología está viviendo más de lo que puede llegar a ser que de lo que en este momento realmente es.

Este autor ha hecho algunas propuestas muy buenas, y, entre ellas, que se haga investigación con estos grandes paneles de genes, tal y como se hace con los fármacos, y comparar resultados. Este enfoque sería muy beneficioso para los test genéticos diagnósticos.

Para hacer la transición de la oncología de la ilusión a la oncología de precisión sería preciso, a juicio del compareciente:

- Crear Comités, no ya de tumores, sino Comités moleculares en las Comunidades Autónomas, a los que asistan informáticos o biólogos moleculares que ayuden a interpretar los datos; porque no se trata sólo de saber qué mutación tiene el enfermo, sino qué enfermedad y por ello qué tipo de cáncer, cuál es tratamiento a seguir, etc.

- Incorporar especialistas en los hospitales que nos ayuden a entender toda la información que suministran los test genéticos.

- Generar conocimiento, creando registros de resultados en los casos en que se realicen test genéticos, realizando ensayos clínicos y formando y promoviendo iniciativas académicas que proporcionen herramientas a los médicos para entender lo que hay y lo que vendrá.

Todo ello —y con esta afirmación concluye su exposición el compareciente— revertirá en una Estrategia de Medicina Personalizada de Precisión.

14.2. COMPARECENCIA DE DÑA. MIRIAM DORTA SUÁREZ. ONCÓLOGA MÉDICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO NUESTRA SEÑORA DE CANDELARIA (HUNSC), EN SANTA CRUZ DE TENERIFE.

La comparecencia de la Sra. Dorta versa sobre la genómica en cáncer de pulmón, que es la principal causa de muerte por cáncer a nivel mundial. En España, el cáncer de pulmón es el tercer cáncer más frecuente y el que más mortalidad produce.

Según datos de supervivencia de la American Joint Committee on Cancer (AJCC), los estadios I y II tienen una supervivencia por encima del 50 % a cinco años. Sin embargo, en cuanto hacen metástasis ganglionares, la supervivencia cae drásticamente; caída más acentuada en el estadio IV (metástasis a distancia) o estadio III, (cuando la enfermedad es muy voluminosa), con supervivencias a cinco años del 13 % y hasta del 0 % de los pacientes en estadios IV. En este último grupo es donde se centra la comparecencia.

El cáncer de pulmón no es una enfermedad única. A grandes rasgos, se puede hacer una división entre tumores de células grandes (80 %) y de células pequeñas (20 %). Dentro del grupo de carcinoma de células grandes hay distintos subtipos histológicos (adenocarcinoma, carcinomas escamosos y otros) y cada uno de estos subtipos, a su vez, tiene nuevas subclasificaciones.

Desde un punto de vista práctico, estas subclasificaciones histológicas no nos ayudan al tratamiento de los tumores; lo que ayuda su tratamiento es disponer de una clasificación genética, porque todos los carcinomas de pulmón tienen mutaciones genéticas descritas.

A partir de estas afirmaciones, la compareciente centra su exposición en las mutaciones que tienen tratamientos dirigidos, que se localizan, sobre todo, en los adenocarcinomas pulmonares, y cita los oncogenes EGFR, ALK, ROS1 y BRAF, capaces de modificar la biología de la célula y de controlar la proliferación celular y su capacidad de crear metástasis. De ahí su importancia y de ahí la necesidad de hacer estas determinaciones moleculares en los pacientes con cáncer de pulmón, para determinar los nuevos tratamientos dirigidos, los tratamientos con inhibidores de tirosinas quinasas.

A continuación, la compareciente pasa a explicar brevemente cada uno de los genes citados:

- El **gen EGFR**, que codifica la proteína de superficie celular con dominio intracelular tirosina quinasa, tiene descritas más de 200 mutaciones, las más importantes y frecuentes las localizadas en los exones 19 y 21, que se consideran biomarcadores porque son mutaciones muy sensibles a los tratamientos con los inhibidores de la tirosina quinasa. El cromosoma con el gen mutado expresa una proteína tirosina quinasa con actividad constitutiva que lanza constantemente señales al núcleo celular para activar la proliferación, capacidad de invasión y dar metástasis. Con los nuevos tratamientos de los que disponemos podemos bloquear esa actividad de la proteína mutada y, por lo tanto, tratar de frenar todas esas señales de proliferación celular. Pero las vías de señalización intracelular son complicadas, amplias, están reguladas

por múltiples proteínas y por eso los tratamientos no son eficaces al 100 %, pero sí mucho más que la quimioterapia tradicional. Ello se demuestra en las mayores curvas de supervivencia libre de progresión y las tasas de respuesta tumoral con los inhibidores de tirosinas quinasas frente al uso de quimioterapia en estos pacientes, de múltiples estudios Fase III. Esta ganancia en supervivencia libre de progresión se traduce en un impacto en la supervivencia global aún no demostrada en estudios Fase III (IPASS, EORTC, LUX-lung 3, entre otros).

El cáncer de pulmón, además, es una enfermedad que tiene gran apetencia por dar metástasis a nivel cerebral y la quimioterapia no es efectiva a nivel cerebral (solo un 5 % de respuestas), y con estos inhibidores de tirosina quinasa en estos pacientes mutados alcanzamos respuestas cerebrales de cerca del 80 % en los estudios retrospectivos con resultados de estudios prospectivos Fase II de mejor supervivencia con inhibidores de tirosina quinasa y radioterapia.

Con la aplicación de estas terapias hemos aprendido a tratar a los pacientes de cáncer de otra manera, más efectiva, pero, en algún momento, los pacientes se hacen resistentes a los tratamientos y en ese momento es cuando debemos hacer nuevos estudios genéticos, para definir una nueva pauta terapéutica, pues existen tratamientos que también impactan en la supervivencia libre de progresión de los pacientes con mutaciones de resistencia T790M del gen EGFR.

— El **gen ALK** se encuentra mutado en un 2 %-5 % de los pacientes con adenocarcinoma de pulmón y, asimismo, codifica la proteína tirosina quinasa. La mutación de este gen también regula todas las señales de proliferación y supervivencia celular; es una mutación con un reordenamiento y no una mutación puntual o una delección como EGFR. Los inhibidores de tirosina quinasa, bloqueando la actividad constitutiva de ALK, podrían frenar las señales de proliferación intracelular. Al respecto, la compareciente explica con varios ejemplos de estudios Fase III los fármacos que son capaces de bloquear su acción. Y, pese a que algunos tratamientos dan mejores resultados que otros en supervivencia libre de progresión, a nivel de supervivencia global en el estudio PROFILE 1014 los pacientes ALK mutados, tratados con diferentes secuencias de quimioterapia e inhibidores de tirosina quinasa, el 50 % de los pacientes, a los 47,5 meses sobreviven.

Además, destaca el importante control de las metástasis cerebrales con estos tratamientos tanto en respuestas tumorales como en ganancia de supervivencia libre de progresión.

— El **gen ROS1** se encuentra en un 1 % o 2 % de los pacientes con cáncer de pulmón; es decir, que se trata de un tumor muy infrecuente. La forma de mutar de este gen es reordenarse con otro gen y lanzar señales de proliferación intracelular. El resultado de un estudio precoz Fase I con inhibidores tirosina quinasa sobre 50 pacientes ROS1 mutado arrojó una tasa de supervivencia libre de progresión de 19 meses y una supervivencia global no alcanzada en la actualización del estudio en 2016, lo que traslada el éxito de esta terapia.

Aún hay más mutaciones genéticas en los adenocarcinomas de pulmón, como **BRAF V600E** para las cuales hay fármacos activos con indicación dentro de ficha técnica y otros fármacos aún en desarrollo que pueden ser activos y que se estima puedan incorporarse en las necesidades terapéuticas de los próximos años.

Por lo tanto —resume la primera parte de su exposición la compareciente— se puede afirmar que las terapias dirigidas aumentan las respuestas frente a la quimioterapia en los pacientes con cáncer de pulmón, impactan de forma positiva en la supervivencia global y, además, mejoran la calidad de vida de estos pacientes.

Pasando, a continuación, a centrarse en la inmunoterapia, un ámbito que, a nivel investigación, está en auge de manera exponencial, explica la compareciente en qué consiste a grandes rasgos. Los linfocitos T, que son los que ejecutan principalmente la respuesta inmune, tienen sistemas de autoactivación y autoinhibición. Entre los sistemas de inhibición tumoral activa PD-L1, inactiva el linfocito, con lo cual, el linfocito no puede «luchar» contra la célula tumoral. Si con la inmunoterapia bloqueamos esa unión, (bloqueamos la activación del PD-1), permitimos que el linfocito y el sistema inmune «luchen» contra el tumor.

Existen posibles biomarcadores para la inmunoterapia, aunque no son perfectos y, por ello, no son absolutos para indicar o no el tratamiento con inmunoterapia. Entre estos cabe citar:

— PDL1: si se encuentra expresado en más del 50 % de las células tumorales se acepta como biomarcador para administrar inmunoterapia como primera opción terapéutica tras los resultados de supervivencia y respuestas tumorales del estudio Fase III KeyNote 024. También se puede administrar en segunda línea, tras recibir quimioterapia, independientemente del nivel de expresión de PDL1 aunque el

nivel de expresión sigue siendo importante pues a mayor expresión, mayor probabilidad de respuesta y supervivencia según resultados de estudios como el CheckMate 017 y 057 entre otros estudios.

— La **carga mutacional** o tumor «*mutation burden*» (TBM), nos puede ayudar en la decisión de administrar inmunoterapia o no en primera línea de tratamiento. Según el estudio Fase III Check Mate 026, la curva de supervivencia es superior en los pacientes tratados con inmunoterapia si la carga mutacional es alta. Sin embargo esta determinación está actualmente en investigación y no es aplicable a la práctica habitual, aunque se estima que pueda llegar a serlo.

A continuación, la compareciente pasa a explicar cómo realizar el diagnóstico molecular.

Hay que tener en cuenta que los carcinomas de pulmón pueden ser masas muy grandes y las biopsias normalmente son muy pequeñas. A lo que se añade que en esa muestra pequeña hay que hacer un panel de determinaciones moleculares muy amplio. Con lo cual, a día de hoy, la solución pasa porque los laboratorios de anatomía patológica establezcan protocolos de optimización de la muestra para priorizar el orden de un diagnóstico histológico sencillo y un diagnóstico molecular amplio y necesario.

— **Las técnicas de detección de la mutación del gen EGFR.** De las diversas que existen, destaca la compareciente el dispositivo Cobas, que se utiliza en su centro y que es una técnica sencilla para un patólogo entrenado. Consiste en realizar una PCR-RT del DNA tumoral previamente extraído que un software analiza y sobre el que emite un informe, evitando la subjetividad entre otras características beneficiosas; la «*Next-Generation Sequencing*», técnica muy novedosa, de coste económico elevado que es difícil de incorporar en todos los hospitales de manera uniforme en la actualidad y que permite secuenciar paneles de genes, entre los que se encuentran los más importantes para el cáncer de pulmón.

— La **biopsia líquida**. Esta técnica analiza el DNA circulante y no es estándar. No es tan sensible como la biopsia tisular, porque la cantidad de DNA extraído puede resultar insuficiente para estudiar las mutaciones. Si se dispone de esta técnica en el centro tratante, se acude a la biopsia líquida; si no, existe opción de analizar EGFR en la muestra tisular inicial o a la progresión de inhibidor de tirosina quinasa. Si diera resultado negativo, se debe entonces determinar en tejido con una nueva biopsia. Otros beneficios y utilidades de la biopsia líquida están aún en estudio.

— La **inmunohistoquímica**. Es una técnica sencilla para la determinación del gen ALK, que puede dar en ocasiones un resultado equívoco, que habrá que confirmar mediante la **técnica FISH**, con las sondas «*break apart*». Estas técnicas también se aplican a la determinación de la mutación de ROS1 y ambas requieren de un patólogo entrenado para ello.

— La **secuenciación masiva**. Se hace en los grandes centros que hacen investigación y da mucha información de múltiples genes a la resistencia, a las segundas resistencias incluso, y de la carga mutacional que puede ser un biomarcador importante para dirigir la inmunoterapia en el cáncer de pulmón y que recientemente se ha incorporado a las guías europeas 2018 de cáncer no microcítico de pulmón.

Como conclusión de su exposición, la compareciente reitera que las determinaciones moleculares son una fuente de investigación y una fuente de innovación dentro del Sistema Nacional de Salud y todos debemos estar preparados para asumir tanto las determinaciones que ya habría que realizar en todos los hospitales como las que están a punto de venir. Existe tecnología sencilla para hacerlo y con resultados ágiles, y tanto los patólogos como los oncólogos necesitan formación para hacer una buena gestión de estas determinaciones, y tratar de que todo ello se traduzca en supervivencia, en calidad de vida de los pacientes y que esté bien balanceado en coste-eficacia.

14.3. COMPARECENCIA DE DÑA. RUTH VERA GARCÍA. PRESIDENTA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ONCOLOGÍA MÉDICA (SEOM).

Desde su condición de oncóloga y Presidenta de la Sociedad Española de Oncología Médica, aborda la compareciente su intervención

Comienza destacando, primeramente la importancia del nombre de la medicina genómica y haciendo referencia a la discusión terminológica en torno al mismo, distinguiéndose dos corrientes:

— En los **Estados Unidos de América** se habla de Medicina de Precisión y se define como «un enfoque emergente para el tratamiento y la prevención de la enfermedad, teniendo en cuenta la variabilidad genética individual, el entorno ambiental y el estilo de vida de cada persona».

— La **corriente europea** habla más de Medicina Personalizada o Medicina Personalizada de Precisión, con lo que se pone el acento en los tratamientos y las reacciones más o menos favorables o adversas al tratamiento, según las características.

En los últimos años en oncología —y en otras enfermedades— se ha intentado estratificar a los pacientes en base a unas características clínicas para adecuar el tratamiento a sus necesidades. Se han ido incorporando alteraciones moleculares y, finalmente, en la última fase de la Medicina de Precisión, la de ahora, se han intentado combinar las alteraciones genómicas con otro tipo de circunstancias (estilo de vida, etc.) para llegar a esa Medicina de Precisión. Y esta es la promesa de la Medicina de Precisión: dar el tratamiento, en el momento correcto, siempre, a la persona correcta.

A continuación, la compareciente se refiere específicamente a la oncología, uno de los campos de mayor aplicación de la Medicina de Precisión.

La Medicina de Precisión en oncología no tiene un origen reciente. Ya hace 20 años, en 1998, la FDA aprobó un fármaco dirigido a un 25 % de pacientes de cáncer de mama que presentaba una alteración molecular. Este es el primer ejemplo de este tipo de medicina. Un ejemplo muy reciente es el premio Nobel de Medicina de este año, con la inmunoterapia,

En febrero del año 2001, la revista *Nature* publicó la secuenciación del genoma humano completo. Parece que a partir de aquí el cáncer se podía curar. Pero no ha sido así; hoy, en el 2018 sabemos que queda mucho por conocer, porque no sólo es necesario conocer el genoma y la alteración molecular, también es importante el ambiente, lo que rodea al paciente, el individuo o «huésped». Con esto surgen todas las ciencias ómicas; ya no sólo es la genómica, también están la metabolómica, la transcriptómica y la radiómica. Y este es un campo en expansión.

A continuación, pone la compareciente varios ejemplos para ilustrar sus afirmaciones:

— **El cáncer de colon.** Hoy se sabe que hay cuatro subtipos con distinta tipología en función de la alteración molecular y de su localización en el colon. Cada uno de ellos tiene un pronóstico, un desarrollo y un tratamiento farmacológico diferente.

— **El tumor del estroma gastrointestinal.** Al saber qué alteración molecular tienen estos pacientes, hoy existe un fármaco que permite controlar la enfermedad.

— **El cáncer de pulmón,** por varias razones (social, de prevalencia, alta mortalidad), es de los que más cambios ha tenido. Antes existían dos tipos de cáncer pulmonar (adenocarcinoma y epidermoide) Hoy hay muchos más, en función de las distintas alteraciones moleculares. Y las curvas de supervivencia han mejorado enormemente, gracias a los tratamientos dirigidos, independientemente del tratamiento tradicional con quimioterapia.

Todos estos avances tienen una traslación a los pacientes, que se benefician de los tratamientos nuevos. Pero, además de que estas alteraciones moleculares permiten el desarrollo de fármacos para tratar pacientes enfermos de cáncer, también hay casos en los que las alteraciones genéticas nos dicen que no hay que tratar a pacientes enfermos de cáncer o que son necesarios tratamientos preventivos cuando se detecta una alteración (en cáncer de mama, por ejemplo). Esto sigue avanzando y hoy hay nuevas tecnologías que permiten avanzar. Es la cara A.

Pero también hay una cara B. La cara B es la avalancha de datos que no sabemos interpretar, las líneas de investigación fallidas, el elevado consumo de recursos de forma independiente y las investigaciones no coordinadas.

De ahí, la necesidad de establecer una estrategia consensuada para el desarrollo de la Medicina de Precisión en nuestro país y facilitar su implantación en la práctica asistencial de forma equitativa y con garantías de calidad, eficiencia y garantía jurídica, contribuyendo además a la sostenibilidad del sistema sanitario.

Para construir esta Estrategia de Medicina de Precisión, plantea la compareciente tres pilares:

1. Capacidad de obtención de datos.
2. Análisis de datos e interpretación.
3. Traslado de los resultados a la clínica.

1. Capacidad de obtención de datos.

Para ello, es preciso, como en otros países, recabar datos de población sana, reclutar voluntarios conscientes de esta necesidad, crear bancos centralizados y formar a los profesionales, para lo que es

fundamental reforzar los contenidos de ciencias ómicas en la formación pregrado y postgrado, así como incrementar la investigación en las ciencias ómicas y crear centros de referencia.

2. Análisis de datos e interpretación.

Aquí se encuentra la dificultad mayor. Para hacer un correcto análisis de los datos obtenidos es imprescindible disponer de historias clínicas informatizadas con datos estructurados, accesibles y que incluyan información molecular, informes clínicos y tratamientos fallidos; protocolos de consentimiento estandarizado y modelos de recogida de datos con indicadores comunes.

Hará falta, además, desarrollar técnicas seguras de almacenaje de los datos obtenidos, disponer de Bases de datos comprensivas, validadas y accesibles que incluyan información genómica, biomédica, clínica y de estilo de vida, que sean accesibles a la comunidad científica, analizar los datos obtenidos — Big Data— y trabajar en red mediante estructuras corporativas. Los dos grandes avances para los próximos años serían el conocimiento que hoy tenemos de los tumores y el avance en el sistema informático.

Todo ello en un marco jurídico y deontológico, que resuelva los problemas que tenemos hoy: quién es el dueño de los datos, cómo almacenarlos, cómo han de ser los consentimientos,...

3. Traslado de los resultados a la clínica.

Ello requiere acceso para cualquier individuo o persona, independientemente del lugar de origen, equidad e igualdad de oportunidades para todos; actualizar las guías clínicas; propiciar que todos los pacientes tengan oportunidades en los ensayos de investigación; acelerar el diseño y los estudios basados en ciencias ómicas; potenciar los estudios que analicen las relaciones farmacogenómicas/farmacocinéticas entre sí y con las medidas de resultados en salud. Hay que garantizar que las técnicas empleadas sean precisas y fiables, asegurando el empleo de la mejor evidencia científica disponible en investigación básica y traslacional —Cartera de servicios—, validar los biomarcadores para que los diagnósticos sean más precisos; y un acceso recíproco a la información entre los centros asistenciales y los centros de referencia.

En resumen, bajando a nivel de la población, la primera relación es la que se establece entre el médico y el paciente, en la que se recabará consentimiento informado y después se recogerán las muestras para su traslado al centro de referencia, su análisis y su comparación con la referencia; se integrarán después los datos ómicos y clínicos y se transmitirá la información al médico que tomará decisiones en base a los datos recibidos.

Para terminar, la compareciente expone lo que, a su juicio, se necesitaría para implantar una Estrategia de Medicina de Precisión en España:

- Apoyo institucional a nivel nacional y financiación para centralizar el análisis y los datos en centros de referencia.
- Marco normativo.
- Información a la sociedad.
- Formación en grado pre y postgrado.
- Que todo esto llegue a los pacientes.
- Trabajar en resultados en salud.

Todo ello supondrá un beneficio para la sostenibilidad del sistema.

De forma gráfica, explica la compareciente esta idea con un esquema de cómo habría de ser la red de centros de referencia y el flujo de la información, así como la organización y funcionamiento de estos centros.

Para terminar su exposición, la compareciente insiste en que un Plan Estratégico de Medicina de Precisión es absolutamente necesario, ha de estar dotado de recursos, ser coordinado y mantenerse en el tiempo.

Estamos —afirma como conclusión— en un momento único de oportunidad, de paradigma, que hay que aprovechar para no perder los recursos y mantener la sostenibilidad del sistema.

14.4. COMPARECENCIA DE DÑA. ENCARNACIÓN GUILLÉN NAVARRO. JEFA DE SECCIÓN DE GENÉTICA MÉDICA DEL HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO VIRGEN DE LA ARRIXACA, EN MURCIA.

Antes de entrar a abordar el desarrollo de su exposición sobre el tema, la compareciente hace un par de reflexiones previas; la primera, sobre las distintas terminologías utilizadas, la importancia de la Medicina

genómica en la Medicina Personalizada de Precisión y la referencia que estos términos hacen al cambio de paradigma en la medicina actual; y, la segunda, sobre el impacto de la Medicina genómica en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades raras, para las que representa una necesidad y no una opción.

A continuación, apunta la compareciente el esquema al que va a ajustarse su intervención sobre Medicina Genómica/Medicina Personalizada de Precisión:

- Retos actuales de la medicina y los sistemas sanitarios
- Conceptos de Medicina Personalizada de Precisión y Genómica
- Medicina Personalizada-Medicina Genómica y Sistema de Salud en España
- Propuesta de una estrategia nacional

Comenzando por el primero de estos puntos, los **retos actuales** de la medicina, los avances, desde el punto de vista social y asistencial hacen que aumente la esperanza de vida desde el nacimiento, lo que va acompañado de un evidente cambio demográfico (con inversión de la pirámide poblacional) y epidemiológico (con un mayor impacto de las enfermedades crónicas, como la diabetes, la obesidad, el cáncer o las enfermedades raras; frente a las enfermedades agudas).

Además, se está produciendo a nivel mundial un aumento progresivo del gasto sanitario a través de una inversión mayoritaria en las fases, incluso tardías, de la enfermedad y no se está trabajando tan decididamente en prevención, en mantener a la población en buen estado de salud durante más tiempo. Si se quiere garantizar la sostenibilidad del sistema sanitario, se va a requerir un cambio de filosofía urgente hacia la prevención, para mantener la población sana más tiempo.

Por otro lado, tras la secuenciación del genoma humano y los avances tecnológicos ha aumentado el repertorio y rendimiento de las pruebas genéticas, antes costosísimas y ahora mucho más asequibles; aspecto este también a tener en cuenta, ya que permite un diagnóstico más rápido, certero y tratamiento personalizado de las enfermedades con base genética.

En este contexto, los sistemas sanitarios actuales están sometidos a las tensiones descritas previamente (una nueva realidad demográfica y epidemiológica, nuevas necesidades y demandas de la población y nuevos avances tecnológicos) y la Medicina Personalizada de Precisión /Medicina Genómica es una herramienta crítica para su abordaje.

En cuanto a los **conceptos** utilizados, se inicia con el de Medicina de Precisión, desde Estados Unidos con la declaración de Obama a principios de 2015.

En ese tiempo, en Europa se dio a conocer en las Conclusiones del Consejo sobre Medicina Personalizada para Pacientes, publicadas en el Diario Oficial de la Unión Europea (2015/C421/03), que, tras constatar que no existe ninguna definición acuñada de la Medicina Personalizada, la define, más allá de pruebas genéticas y tratamientos, como un *«modelo médico que utiliza la caracterización de los fenotipos y genotipos de las personas (por ejemplo, la elaboración de perfiles moleculares, la utilización de imágenes médicas o los datos sobre el estilo de vida) para diseñar a medida la estrategia terapéutica que mejor convenga a la persona en un momento dado o para determinar la predisposición a la enfermedad o facilitar una prevención a tiempo y adaptada»*.

La Medicina Personalizada *«tiene que ver con el concepto más amplio de atención sanitaria centrada en el paciente, que tiene en cuenta que, en general, es necesario que los sistemas sanitarios respondan mejor a las necesidades de los pacientes»*. Es decir, que la Medicina Personalizada, que integra la medicina genómica, pasa a ser una herramienta de salud pública, centrada en el paciente y trabajando con el paciente.

Esta Medicina Personalizada de Precisión, concepto utilizado en España, tiene que incorporar, además de los datos genómicos, otros datos resultantes de las diferentes «ómicas», de la clínica, bioquímica, imagen etc., procedentes del cuerpo humano (de esa forma, el cuerpo se constituye como una fuente inagotable de Big Data) y los datos derivados de la percepción de los pacientes; y es fundamental que toda esta información se digitalice para poder almacenarla, utilizarla y relacionarla, y para ello es crítica en la Medicina Personalizada la transformación digital de la salud.

En este contexto, la medicina genómica es el corazón, es la clave para articular la información, para el diagnóstico de enfermedades de base genética, para identificar la predisposición o respuesta personal a determinados estímulos ambientales, tratamientos, etc.

La genómica constituye el avance más importante de los últimos 50 años, y uno de los elementos más importantes que está haciendo cambiar la medicina.

¿Qué se hace desde la Medicina Genómica?

- Diagnóstico de portadores de enfermedades genéticas.
- Diagnóstico genético preimplantacional.
- Diagnóstico genético prenatal.
- Diagnóstico genético postnatal.
- Farmacogenética.
- Tratamientos basados en marcadores (cáncer, ER).

Considerando estos aspectos, la medicina genómica actúa en la fase de prevención, diagnóstico y potencial tratamiento de las enfermedades de base genética.

Volviendo al documento europeo de 2015 sobre Medicina Personalizada, recuerda la compareciente que invitaba a los Estados europeos a:

— «Apoyar el acceso, con arreglo a las legislaciones nacionales, a una Medicina Personalizada, clínicamente eficaz y económicamente sostenible mediante la elaboración de políticas centradas en el paciente, incluidos, cuando corresponda, la capacitación del paciente y la integración de las perspectivas de los pacientes en los procesos normativos en cooperación con las asociaciones de pacientes y otras partes interesadas».

— «Utilizar la información genómica con el objeto de integrar los avances de la genómica humana en la investigación, la política y los programas en el ámbito de la salud pública, de conformidad con lo dispuesto en los ordenamientos jurídicos nacionales vigentes relativos a los datos personales y la genómica». Poniendo en práctica estrategias de información y sensibilización de los pacientes; facilitando la educación y la formación de los profesionales sanitarios y fomentando el tratamiento y protección de datos.

— Promover la interacción interdisciplinar, particularmente entre especialistas de genética, bioinformática, epidemiología y entre profesionales sanitarios.

— Reconocer el potencial de los biobancos clínicos.

Es decir, que desde el ámbito europeo se destacan fundamentalmente dos aspectos: por un lado, el paciente como centro de la Medicina Personalizada; y por otro, la transversalidad y la multidisciplinariedad, así como la importancia de los especialistas en genética para la interpretación adecuada de los datos y su traslación a la clínica.

Los distintos países europeos, después de las referidas Conclusiones, han publicado sus estrategias en Medicina Personalizada (Reino Unido, Alemania, Francia, Finlandia, Estonia...).

En **España** no se ha aprobado aún una Estrategia de Medicina Genómica o de Medicina Personalizada de Precisión. Pero ¿se utiliza la genómica en la práctica clínica?

En España hay diferencias en el acceso, según el sistema de salud de las distintas Comunidades Autónomas; y es fundamental garantizar la equidad en el acceso a la genómica a todos los ciudadanos, independientemente del lugar en el que nazcan.

Pero a nivel global y respecto a la evolución de las pruebas genómicas en España, ofrece la compareciente una serie de datos derivados de la AEGH:

• La realización de estudios genómicos se ha incrementado de manera exponencial; se han multiplicado por diez entre los años 2013 y 2016.

• La irrupción de la secuenciación masiva (NGS) ha propiciado el uso, dependiendo de la situación clínica, de paneles de genes específicos, de secuenciación del exoma clínico, exoma completo o del genoma completo (éste último más en investigación).

• En cuanto a las indicaciones clínicas por las que se utiliza NGS son las enfermedades raras en primer lugar (neurológicas, cardiológicas, síndromes malformativos, etc.) y el cáncer, en segundo lugar. En enfermedades raras con base genética muy heterogénea, con decenas o cientos de genes potencialmente asociados, la NGS es una herramienta de coste-eficiencia.

Haciendo una especial referencia a las **enfermedades raras**, la compareciente señala los siguientes datos:

— Hay más de 7.000 enfermedades raras y el que sean individualmente de escasa prevalencia no quita que, consideradas en su conjunto, sea un problema de salud pública.

BOLETÍN OFICIAL DE LAS CORTES GENERALES

SENADO

Núm. 341

13 de febrero de 2019

Pág. 124

- Hay más de 3 millones de personas en España y 30 millones en Europa directamente afectados por alguna enfermedad de este tipo.
- Un 80 % de las enfermedades raras son de origen genético.
- Existe una demora media de 5-10 años para su diagnóstico.
- Un 50-75 % de los afectados son niños.
- Un 65 % son enfermedades graves y discapacitantes.
- 35 % de fallecimientos se producen en niños menores de un año.
- 15 % de fallecimientos en mayores de 5 años.
- La mayoría no tienen tratamiento específico.

De ahí que, teniendo en cuenta estos datos, *«la medicina genómica constituye una herramienta clave necesaria para el avance en la atención y la calidad de vida de los afectados por enfermedades raras»*: para su diagnóstico precoz (y el consiguiente asesoramiento genético y prevención de nuevos casos en la familia), el conocimiento de la historia natural (para disponer planes de manejo clínico adecuado) y la obtención de un tratamiento específico (cuidado integral).

El retraso en el diagnóstico y la ausencia de tratamientos es tan impactante en los afectados y sus familias que el «Consortio Internacional de Investigación de las Enfermedades Raras» (IRDIRC, «*International Rare Diseases Research Consortium*») plantea el objetivo, para el año 2020, del diagnóstico de todas las enfermedades raras de base genética y el tratamiento de, al menos, 200 de ellas; y para el 2027, el diagnóstico en el plazo máximo de un año de todas las enfermedades raras y el tratamiento de 1.500. Y para ello la medicina genómica es indispensable.

A continuación, la compareciente se detiene en ejemplos de pacientes con diabetes de instauración precoz, que precisan un tratamiento distinto, según la mutación genética que tengan (desde tratamiento farmacológico a trasplante de órganos). En función de su base genómica, evoluciona la enfermedad en cada paciente y responde a un tratamiento u otro. Hay que identificar la base molecular, a través de la medicina genómica, para dispensar la mejor atención y el tratamiento personalizado adecuado.

La Medicina Personalizada de Precisión y la Medicina Genómica no puede atenderse sin perfiles profesionales específicos y reconocidos en la plantilla hospitalaria (genetistas clínicos y de laboratorio, bioinformáticos...); tal y como se refleja en las Conclusiones del Consejo sobre Medicina Personalizada para Pacientes, publicadas en el Diario Oficial de la Unión Europea (2015/C421/03). España es el único país en Europa que no ha reconocido la genética clínica como una especialidad; y su reconocimiento constituye un paso imprescindible para llevar a cabo una implantación de una Estrategia de Medicina Personalizada en nuestro país.

La especialidad de Genética Clínica se incluyó en el Real Decreto de troncalidad de 2014, pero tras su anulación, y aunque se dio el visto bueno para su aprobación independiente por el Consejo Interterritorial de Salud; a día de hoy sigue sin haber pasado todos los trámites necesarios para su aprobación definitiva. Es necesario acelerar este proceso si queremos una medicina del siglo XXI.

¿Por qué una **Estrategia de Medicina Personalizada de Precisión** en España? Porque se necesita para:

- Mejorar los resultados en salud, con la consiguiente mejoría en la supervivencia con calidad de vida.
- Facilitar la implantación de los avances tecnológicos, adaptándolos a las necesidades de nuestro entorno.
 - Contribuir a la equidad y acceso a una asistencia personalizada.
 - Contribuir a la racionalización del gasto sanitario y a la sostenibilidad de nuestro Sistema Nacional de Salud.
- Avanzar en la generación de datos que permitan generalizar las iniciativas que demuestren su coste-efectividad.
- Posicionar a España en la vanguardia de la aplicación de estrategias de Medicina Personalizada.

Existe una iniciativa europea actualmente, que se propone la secuenciación de un millón de genomas para 2022. Expresa su deseo la compareciente de que España participe activamente en dicho proyecto, poniendo en valor nuestro conocimiento, nuestra experiencia y el potencial de nuestro país.

BOLETÍN OFICIAL DE LAS CORTES GENERALES

SENADO

Núm. 341

13 de febrero de 2019

Pág. 125

A continuación, hace referencia al documento del Instituto Roche para la puesta en marcha de una **Estrategia Estatal de Medicina Personalizada de Precisión**, a través de las recomendaciones que hace suyas, subrayando especialmente algunos aspectos:

- Que la Medicina genómica implica la transformación digital, el reconocimiento de perfiles profesionales, la formación pregrado y postgrado, la existencia de registros, biobancos, la coordinación de todos sus datos, el apoyo institucional, la financiación y el cronograma. Todo ello coordinado a nivel asistencial y de investigación.
- Que la Medicina Personalizada es una innovación disruptiva de alto valor porque implica reorganizar la forma de trabajo del sistema sanitario dentro de los hospitales, entre hospitales y entre la atención primaria y la especializada. Deben difuminarse barreras porque este tipo de medicina es transversal y debe permear la forma de hacer la clínica y revertir en el paciente.
- Que la implantación de una Estrategia de Medicina Personalizada debe tener en cuenta los recursos existentes y fortalecer la colaboración interterritorial dentro del Estado y con otros Estados. Recuerda al respecto la compareciente las limitaciones con que nos encontramos en España cuando se establecieron las redes europeas de enfermedades raras, porque no existían centros de referencia aprobados. Estas dificultades han de solventarse rápidamente.

Para finalizar, lanza la compareciente su propuesta para la puesta en marcha de una Estrategia Nacional de Medicina Personalizada o genómica.

- Estrategia Nacional consensuada.
- Financiación específica y cronograma.
- Incorporación de otras profesiones al Sistema Nacional de Salud como genetistas clínicos (reconocimiento especialidad) y bioinformáticos...
- Transformación digital en salud homogénea y coordinada.
- Mapa de plataformas, estructuras, tecnología, investigación cooperativa en red, institutos sanitarios.
- Colaboración de distintos Ministerios e Institutos: Ministerios de Sanidad (el impulsor, dada su traslación clínica), Economía, Ciencia y Tecnología, Instituto de Salud Carlos III...
- Convocatorias nacionales diversas, priorizando la Medicina Personalizada, desde el punto de vista de los recursos humanos, las estructuras, plataformas, biobancos.
- Integrar la priorización en las estrategias de investigación e innovación regionales y objetivas en los planes de salud.

Finalmente, hay una serie de consideraciones éticas también pendientes de abordar (consentimiento informado, manejo de datos, comunicación de resultados, coste-oportunidad) y se necesitan también estudios de economía de la salud, que valoren el impacto de la implantación de la Estrategia.

Desde este punto de vista, haría falta:

- Revisar el marco normativo de regulación: privacidad, protección datos, etc.
- Evaluar las tecnologías sanitarias y los resultados en salud.
- Implicar a las sociedades científicas, las universidades, la industria y las asociaciones de pacientes.
- Planes de formación específicos, de pregrado y postgrado (con la especialización de genética clínica...).
- Centros acreditados de referencia.
- Plataformas centrales de almacenamiento de datos y análisis.
- Nuevas fórmulas de incorporación de innovación, también en fármacos.
- Experiencias piloto en patologías concretas (enfermedades raras, cáncer...).

Concluye la intervención expresando la compareciente su creencia firme en la Medicina genómica y personalizada como una herramienta fundamental en enfermedades raras y otras patologías, para prevenir, para la temprana identificación de la enfermedad, para su diagnóstico preciso, para el planteamiento de intervenciones más efectivas, para mejorar la sostenibilidad del sistema y, en definitiva, para ayudar a las personas a mejorar su calidad de vida.

15. SESIÓN DEL 13 DE NOVIEMBRE DE 2018.

15.1. COMPARECENCIA DE DÑA. MARÍA ISABEL TEJADA MÍNGUEZ. RESPONSABLE DEL LABORATORIO DE GENÉTICA MOLECULAR DEL SERVICIO DE GENÉTICA Y LÍDER DEL GRUPO DE INVESTIGACIÓN EN ETIOLOGÍA, PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES GENÉTICAS DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO CRUCES/INSTITUTO BIOCRUCES (BIZKAIA).

«La regulación de la formación de los profesionales sanitarios y de la información a la ciudadanía como instrumento clave para garantizar una Medicina Personalizada e igualitaria en el campo de la genética»; de este modo titula su exposición la compareciente, quien explica la importancia de la Formación en el objetivo de esta Ponencia de estudio sobre Genómica que es «analizar las implicaciones éticas, organizativas, etc. de la genómica, para ofrecer una nueva medicina, que ha de ser igualitaria y ética».

La compareciente ajusta su intervención al siguiente esquema:

1. Test genéticos en asistencia clínica.
2. Consejo o asesoramiento genético.
3. Especialidad multidisciplinar de la Genética clínica.

1. Test genéticos en asistencia clínica.

Los test genéticos son una herramienta sanitaria fundamental de la nueva Medicina o Medicina genómica y de precisión frente a la Medicina tradicional o curativa. Su característica peculiar es que, si se realizan en el ADN en línea germinal, son invariables a lo largo de la vida. Tienen importantes implicaciones familiares, pronósticas y preventivas. Existen miles de test genéticos, —entre ellos el clásico «Cariotipo»—, con los que se detectan más de 6.000 trastornos hereditarios monogénicos. En España se realizan más de 100.000 test genéticos prenatales al año —entre moleculares y citogenéticos— y más de 200.000 postnatales.

Pero no hay suficiente información a los pacientes y sus familias ni formación reglada a los profesionales para esta nueva Medicina.

Existen más patologías genéticas diagnosticables que genes porque algunos genes producen varias patologías. Hay 6.289 patologías causadas por 3.987 genes (estadísticas del OMIM a 8/11/2018).

Todos estos genes se han ido descubriendo desde el desciframiento del genoma humano en el año 2000. Viendo este futuro, ya en el 2004, en el ámbito europeo, se aprobaron 25 recomendaciones acerca de los test genéticos que ligan su aplicación clínica, al punto de vista ético, legal y social.

El punto 6 de estas 25 recomendaciones determina que:

- Es necesario contar con procedimientos adecuados de obtención del consentimiento Informado.
- Tiene que haber un acceso igualitario a las pruebas.
- Los test genéticos deben ir acompañados de información fundamental y de una oferta de asesoramiento individualizado, que, en el caso de trastornos graves, debe ser obligatoria.
 - Se ha de proteger la confidencialidad y la privacidad.
 - Sólo se debe ofrecer un test genético si se ha demostrado que es viable y que existe una razón médica sólida para ofertarlo.
 - Se deben establecer cualificaciones específicas y normas de calidad obligatorias.

2. Consejo o asesoramiento genético.

Debe ser obligatorio. Se definió ya en el año 74 como «un proceso de comunicación que trata los problemas asociados con la aparición o el riesgo de aparición de una enfermedad genética en una familia».

Lo ha de hacer un profesional debidamente formado (no necesariamente un médico; en el sistema inglés, por ejemplo, mayoritariamente son enfermeras; en España hay médicos, muchos biólogos como la compareciente y algunos psicólogos), que debe ayudar al enfermo y/o a su familia a comprender su patología, el test más adecuado para su diagnóstico preciso, el probable desarrollo de la enfermedad y su manejo, el tipo o modo de herencia y la probabilidad de su aparición.

Todo ello redundará en el paciente, al que hay que educar —a él y a su familia—, que conozca su patología, su desarrollo, cómo prevenir o retrasar la sintomatología, identificar el mejor tratamiento

(quirúrgico o paliativo). A través del consejo genético se identifican los mejores referentes médicos (otros especialistas, asociaciones de enfermos —en enfermedades raras es muy importante—).

Además, el consejo genético elimina pruebas innecesarias, con el consiguiente ahorro en el gasto sanitario. El objetivo final es ayudar a la gente a conseguir el suficiente conocimiento de su situación para que les permita tomar decisiones apropiadas sobre lo que realmente desean en función de los riesgos en su familia.

A continuación, la compareciente ilustra sus explicaciones con algunos ejemplos de su propia consulta, derivados de la realización de test genéticos actuales externos, en donde observa una falta de información e informaciones erróneas dadas por profesionales sin formación, incluso en los más o menos simples, —como el cariotipo que existe desde hace ya muchos años y se utiliza para cuestiones de reproducción e infertilidad—, así como detecta la no utilización del «Pedigrí», para detectar la predisposición genética a determinadas enfermedades, para lo que es necesaria la recogida de información familiar a la hora de determinar un test genético u otro.

La Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica, fue un ambicioso texto legal, que supuso un punto de inflexión muy importante en el desarrollo de la investigación biomédica en nuestro país, regulando ámbitos no regulados hasta la fecha como los análisis genéticos y el consejo genético.

Así, en el IV de la Exposición de Motivos, donde se definen los Títulos de la Ley, cuando se resume el Título V se dice que: *«A pesar de las enormes dificultades para deslindar los límites que enmarcan la investigación y el diagnóstico en el ámbito de los análisis genéticos, por razones de coherencia sustantiva y sistemática y en atención a los importantes derechos de las personas que pueden hallarse implicados en este tipo de análisis, esta Ley no podía renunciar a establecer el marco jurídico en el que ha de situarse la realización de análisis genéticos con cualquier finalidad, incluida la diagnóstica»*.

Este texto, por tanto, abrió esperanzas a la regulación del consejo genético y lo que le rodea y a la regulación de los análisis genéticos. El problema —en opinión de la compareciente— es que se llamó *«de investigación»* y, aunque se preveía también la regulación de la asistencia, los centros y los profesionales implicados en genética, han pasado once años y la Ley de Investigación Biomédica no se ha desarrollado en estos aspectos.

El artículo 55 de dicha ley recoge la necesidad del asesoramiento genético para hacer análisis genéticos, diciendo que el profesional que lo realice ha de tener conocimientos en genética de forma cualificada, es decir, no necesariamente un médico.

Un año más tarde, en 2008, miembros de la Sociedad Europea de Genética Humana, hicieron un análisis de 56 guías europeas de buena práctica clínica y en 42 de ellas encontraron recogida la idea de que la educación y la formación de los profesionales es fundamental para hacer consejo genético, de lo se concluye que el consejo genético ideal requiere una formación importante de los profesionales para que entiendan la genética y sus implicaciones éticas, y sepan comunicarlo al paciente y a sus familias.

3. La formación de los profesionales.

Han transcurrido once años desde la aprobación de la ley de Investigación Biomédica y, a día de hoy:

- En cuanto a la especialidad:
 - No se ha creado la especialidad de Genética que hubiera formado de una manera reglada, en estos once años, a cientos de jóvenes residentes, que hubieran transmitido sus conocimientos a otros clínicos, a los investigadores y a los pacientes.
 - Tampoco se ha implementado la Genética clínica como una asignatura troncal en la mayoría de las Facultades de Medicina.
 - No se han desarrollado cursos de formación continuada sobre Genética en las diversas especialidades médicas y sanitarias.
- En cuanto a la acreditación y certificación de los centros, se requiere de forma inmediata porque hoy día cualquiera puede hacer test genéticos (clínicas, farmacias, laboratorios...).
- En cuanto a la información al paciente por medio del Consejo Genético, es completamente deficitaria.

Todo ello se hubiera logrado, al menos, con la especialidad —que ha de ser multidisciplinar—. El no tenerla ha causado gran inequidad en el acceso a los test genéticos y una gran privatización.

Acto seguido, pasa la compareciente a recordar la **historia de la genética en España**, señalando algunos hitos:

- Se inició en los años 60, por una serie de médicos y profesores de universidad.
- En los 70 se van uniendo otros profesionales con formación sólida de laboratorio (farmacéuticos, biólogos).
- En 1974 se creó la Sociedad Española para el Estudio de la Genética Humana.
- En 1977 con la UCD, se creó el «Plan de prevención de la subnormalidad», que, con una dotación económica importante, consolidó las unidades de genética que se habían ido creando.
- En 1985 se inicia el estudio de un «Plan de diagnóstico prenatal».
- En 1989 la Comisión Nacional de Especialidades Médicas aprueba el «Plan de creación de especialidades», y, entre ellas, la posibilidad de la especialidad médica y biológica de «Genética humana».

Desde la Asociación Española de Genética Humana (AEGH) se ha trabajado con Europa para estar en línea con ellos. Ofrece la compareciente algunos datos:

- En el año 1996, la Sociedad Europea de Genética Humana (ESHG) hizo un proyecto liderado por el profesor Harris, que se llamó «Servicios de genética en Europa», en el que participó España.
- Aprovechando ese *background*, en 1996 se publicó por M.^a Antonia Ramos Arroyo y cols. en la «Revista Europea de Genética» un trabajo en el que se demostraba la precariedad con que se trabajaba en los servicios de genética en España.
- En 2002, el IPTS realizó una encuesta recogiendo datos de 52 centros y laboratorios de genética molecular en España; se realizaban entonces sólo 214 pruebas y ya se demostró que existía una enorme laguna de organización.
- En 2010, el Comité de Ministros de la Unión Europea reconoce que el impacto de la Genética en la sanidad es tan importante que es obligatoria la formación de los profesionales sanitarios en genética.
- En el año 2011, se publica en el DOCE una regulación que mandata a los Estados miembros a que la genética clínica sea obligatoria en todos los países europeos.
- En el año 2014, en el marco de la troncalidad, se crea la especialidad multidisciplinar de genética clínica, malograda por la anulación del Real Decreto de especialidades, que la regulaba.

España es, a día de hoy, el único país en el que no existe la especialidad de genética clínica (ya hasta Grecia y Portugal la tienen regulada). La ausencia de regulación, a decir de la compareciente, fomenta el intrusismo, la mala praxis, las diferencias entre las distintas Comunidades Autónomas y, dentro de la misma Comunidad Autónoma, entre las distintas provincias.

Se ha potenciado la privatización: existen numerosas empresas, algunas sin garantía, con errores, inexactitudes, por lo que se genera ansiedad en la población. Y existen los test directos al consumidor, con los peligros que conllevan.

Por todo ello, ya que el objetivo de la Ponencia es instar al Gobierno a que ponga en marcha un «Plan Estratégico sobre la Medicina Genómica» que garantice la mayor equidad y calidad en el sistema sanitario público, es preciso iniciar los trámites para crear la especialidad de genética clínica sin demora, concluye la compareciente.

15.2. COMPARECENCIA DE D^{ÑA}. ELENA DOMÍNGUEZ GARRIDO. RESPONSABLE DE LA UNIDAD DE DIAGNÓSTICO MOLECULAR DE FUNDACIÓN RIOJA SALUD-CIBIR.

Se refiere la compareciente a la Medicina Personalizada como Biomedicina P4: Personalizada, de Precisión, Preventiva y Participativa, porque considera que este concepto es más global, integrador de los datos clínicos y ómicos de la población; que refleja mejor la plurimultidisciplinaridad necesaria en este campo. En este sentido, España va «con el freno puesto»; aunque —afirma la compareciente— nunca es tarde para emprender proyectos que nos reportarán beneficios, como es el caso de este estudio.

Estructura su exposición en varios apartados:

- La **especialidad de genética** clínica y sus unidades de gestión.

En España no existe la especialidad de Genética clínica. La anulación del Real Decreto de especialidades supuso una ocasión perdida para la creación de la especialidad. Pero la sociedad demanda

este servicio y los especialistas deben responder a ella e ir más allá y hacer un camino a los que vendrán, mediante la aprobación de un plan formativo multidisciplinar para completar una formación sólida en una especialidad transversal de avance continuo. Se hace precisa la creación de unidades de gestión clínica con enfoque integrador y horizontal que remedien la actual fragmentación, unidades multidisciplinarias que aborden proyectos que conecten asistencia e investigación.

- La atención centrada en las personas.

Es el modelo a afianzar en nuestro sistema sanitario, un modelo en el que se cuide y mejore la calidad de vida de las personas que necesitan ayuda y/o apoyo, sin olvidar a los profesionales que se comprometen día tras día en su actividad profesional, y que se desarrolla en ocho principios:

- Respeto por los valores, preferencias y necesidades expuestas por los ciudadanos.
- Respeto a la dignidad.
- Coordinación e integración de la atención, atención que debe ser profesionalizada.
- Acceso a la atención, información, comunicación y capacitación.
- Cuidados integrales y personalizados.
- Confort físico, apoyo emocional y apoyo a las familias y a los amigos.
- Continuidad de la atención en las transiciones asistenciales (importante para las enfermedades raras).

Este modelo conlleva un compromiso por parte de los máximos responsables del sistema sanitario, la implicación de los profesionales y el consenso y la participación social (de pacientes, asociaciones, familias...).

Es importante el asesoramiento genético pre y post test, acompañado del consentimiento informado específico para cada uno de los estudios que se lleven a cabo.

- Calidad de la atención.

Para alcanzar estos ocho principios, hay que atender con especial interés al **control y la calidad de los procesos**, desde las cuatro perspectivas (financiera, clientes, procesos internos y formación y crecimiento), que transforme la misión y visión de las organizaciones sanitarias, tanto públicas como privadas en objetivos e indicadores que permitan establecer un equilibrio a corto y a largo plazo.

Es imprescindible que se establezcan estándares de calidad y seguimiento de estos procesos asistenciales y guías de buenas prácticas.

Porque la salud no es un negocio, es un servicio público, que debemos mantener, cuidar y gestionar con especial cuidado.

- Investigación básico-clínica, innovación.

El control de calidad ha de hacerse extensivo a los proyectos de investigación básico-clínica, que ha de tener en cuenta las «4 E»: equidad, eficiencia, efectividad y eficacia; sin olvidar la seguridad del paciente, para trasladarlo a la asistencia.

Para conseguir los objetivos es necesaria una financiación sólida, coordinada, compartida y mantenida en el tiempo. Los beneficios que se obtengan de esta inversión reportarán conocimientos y nos ayudarán a avanzar en estos ámbitos.

Además, es necesario favorecer la colaboración público-privada e intentar crear redes de colaboración que supongan para las empresas una oportunidad de desarrollo y que aporten un compromiso social con la ciudadanía, crear un sistema que permita conectar el sistema sanitario y las empresas, tanto a nivel nacional e internacional.

- Big Data, *machine learning*, inteligencia artificial.

Para construir estas redes son imprescindibles los Big Data, *machine learning*, inteligencia artificial. Los datos (clínicos, ómicos, de imagen), son los que nos tienen que preocupar, más que la parte metodológica (recursos materiales), que es cada día más económica. Cuando dicen que los estudios genéticos son caros, pone como ejemplo, que la secuenciación de los exomas de pacientes con enfermedades raras en 2011 le

BOLETÍN OFICIAL DE LAS CORTES GENERALES

SENADO

Núm. 341

13 de febrero de 2019

Pág. 130

costaban unos 1.500 euros; actualmente se puede hacer por 299 euros de coste. Además, las mutaciones que se descubren se mantienen en el tiempo, es decir, los resultados son para muchos años, por lo que ese coste, incluso en 2011, no resultaba tan elevado. La elevación de los costes viene en la interpretación de los resultados, preocupa el almacenaje, la protección y la seguridad de los datos que se generan, que son especialmente sensibles, lo que tiene especial importancia desde los puntos de vista ético y jurídico.

En relación con ello, considera la compareciente que hay que modificar/ampliar la Ley 14/2007, de Investigación en Biomedicina, porque en su regulación no cubre todos los aspectos de la actividad clínica, puesto que está pensada principalmente para la investigación.

Además, hay que desarrollar bases de datos, trabajar en red, crear redes nacionales para que este avance que supone la Biomedicina P4 revierta de la mejor manera en nuestra sociedad.

- Sostenibilidad del sistema.

A continuación se refiere a dos ejemplos, uno de ellos nacional y otro europeo. En cuanto al primero de ellos, explica que en La Rioja se puede solventar la parte técnica más o menos, pero que si se habla de incorporar la Biomedicina P4, para ofrecer a sus ciudadanos un servicio de calidad, actual, coordinado, eficiente, necesitamos de una red de colaboración-comunicación con otros hospitales, no compartimentar. Porque hoy en día ya no es necesario que las personas viajen si se comparten los datos y se trabaja cohesionado, que se aprovechen los recursos, con lo que se logra ser eficientes y efectivos.

En los países que han desarrollado el sistema de Biomedicina P4, se busca la investigación interdisciplinar y la mejora de la asistencia a los ciudadanos, bajo un concepto de triple meta, que debería implantarse en nuestro sistema: mejorar la calidad, disminuir/contener costes y obtener una valoración positiva de los usuarios. Un ejemplo claro es Holanda, que ha invertido en el desarrollo de una infraestructura que interconecta la salud con la investigación. Y ello supone ventajas para los cuatro actores del sistema: para los investigadores, que avanzan en el conocimiento; para los ciudadanos, que ven mejorada la asistencia; para el Gobierno, que tiene una red bien organizada; y para la industria, que pasa a formar parte de esa estructura, lo que revertirá en un rendimiento óptimo de sus inversiones.

Por tanto, una mayor eficiencia en las inversiones públicas favorecerá una mayor sostenibilidad de nuestro Sistema Nacional de Salud.

Para finalizar, expone la compareciente de forma sintética las **conclusiones** de su exposición:

- Reconocimiento de la especialidad de genética.
- Creación de unidades de gestión clínica.
- Abordar aspectos como la implicación y la participación de los ciudadanos.
- Controlar la calidad de los procesos asistenciales.
- Trabajar en equipo, cohesionado, con redes de colaboración E-Health.
- Integración de la I+D en la actividad asistencial.
- Estudios coste beneficio, de implementación de este plan.
- Mejora en la atención del ciudadano.

Es importante incluir cómo se van a valorar estos procesos y qué se va a hacer con los resultados obtenidos. De esta manera, se cerrará el círculo, se podrá iniciar una etapa de mejora, revirtiendo en la sociedad todo el beneficio de la Biomedicina P4.

15.3. COMPARECENCIA DE D. DIEGO GRACIA GUILLÉN. ACADÉMICO DE NÚMERO DE LA REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA.

La primera cuestión que plantea el compareciente es la del nombre. El de Medicina Personalizada, que ha tenido mucho predicamento (sobre todo, por la industria farmacéutica), está perdiendo fuerza. No es muy propio ni preciso como nombre, a juicio del compareciente, porque la persona es un ser complejo, que tiene muchas dimensiones, la ética y religiosa entre ellas, que no entran en esta nomenclatura. Como alternativa a esta denominación hoy se utilizan más las de Medicina genómica o Medicina de Precisión.

Como introducción general al tema que va a desarrollar en su intervención, el compareciente comienza recordando que, en el siglo XIX, la Medicina, después de muchos esfuerzos, se centró en el estudio de las «especies morbosas», es decir, las enfermedades. Con el desarrollo, en el siglo XX, de la genética molecular, no clásica, se ha visto que las especies morbosas son un cajón de sastre porque cada persona

reacciona de forma diferente y si se quiere que los tratamientos sean eficaces hay que tener en cuenta alelos, mutaciones, etc., en definitiva, numerosas variaciones que hacen que las terapias no funcionen igual en todos los pacientes.

Se concluye entonces que hay que pasar de las especies morbosas a los individuos y surge así la Medicina individualizada. La individualización consiste en poder determinar características génicas que permitan encontrar tratamientos concretos para cada persona (qué tratamientos y en qué dosis).

A partir de aquí, continúa el compareciente su exposición desde el punto de vista ético.

En 1865 publicó Mendel sus trabajos revolucionarios, que pasaron desapercibidos y luego hubo que redescubrir, a principios del siglo XX. Ahí comenzó la **genética clásica**. Mendel iba del fenotipo (un carácter que se ve) al genotipo (las distintas variantes). Según estas leyes de Mendel, si se mezclan rosas blancas y rosas rojas, se obtiene un 25 % de rosas rojas, un 25 % de blancas y un 50 % de rosas rosas. Mendel no sabía lo que era el genotipo. Era lo que codifica, una unidad lógica de información. Todo el mundo fue entonces a la caza de esa unidad de información, pero la investigación estuvo por distintas razones muy desviada. Se buscaban las proteínas y la información genética no está en las proteínas.

Transcurrido medio siglo XX desarrollando la genética clásica, a partir de 1943 comienza tímidamente la **genética molecular**, que es el intento de estudiar estructuras biológicas subcelulares (ADN) y ver cómo esto acaba convirtiéndose en un rasgo biológico. Del genotipo se pasa al fenotipo; es el camino contrario al anterior.

La genética clásica planteó un problema importante, que fue la **eugenesia**, tachada en los años 40 del siglo XX por el problema nazi. Pero los primeros años del siglo todo el mundo era eugenista. Consistía en intentar la selección para que los genes deletéreos no se transmitieran. Se hacía entonces el famoso consejo matrimonial, por ejemplo, para detener la hemofilia.

La eugenesia fue un movimiento importante. Llegado el problema nazi se abusó de la eugenesia, se hicieron verdaderas barbaridades con las esterilizaciones, los enfermos mentales, etc. y hoy ya nadie se plantea la eugenesia.

La **biología molecular** comienza en 1943. La estructura del ADN se sintetiza en 1958. En los años 60 se descubre el código genético (los pares de bases necesarios para codificar un aminoácido, que son las estructuras básicas de la biología).

A principios de los 70 se da un salto fundamental porque se descubre que los virus de las células tienen unos mecanismos de defensa, que son unas enzimas que cortan las estructuras de ADN por lugares específicos (nucleasas de restricción) y otras que «pegan» (ligasas). Con esto se puede conseguir manipular la estructura genética, quitar y poner información en el ADN. Esta técnica se llama **ingeniería o manipulación genética**.

En esa época, la biología molecular era muy incipiente y solo existían unos 200 biólogos moleculares en el mundo. Estos decidieron, en 1974, en la Conferencia de Asilomar I (California), hacer una moratoria con esta potente arma (moratoria de Asilomar); esto es, no utilizar la técnica hasta tener un código de conducta sobre la misma; código de conducta que se aprobaría al año siguiente, en Asilomar II.

Estados Unidos, por su parte, convirtió dicho código en ley y todas las legislaciones del mundo lo han copiado. Es un sistema de barreras biológicas, un código ético para evitar lo que pasó en los años 30 a los físicos atómicos con la fisión nuclear y la bochornosa construcción de las armas nucleares (Oppenheimer, Einstein).

Este código ético se ha respetado a lo largo de estos 50 años.

La manipulación de la información genética se puede hacer en dos tipos de células, somáticas (todas las del organismo) y germinales (óvulos y espermatozoides). Todas tienen estructuras de ADN, pero hay una diferencia fundamental en la manipulación de unas u otras. La manipulación en célula somática muere con la persona —o antes— a la que se le hace la modificación. Pero la modificación genética en células germinales afecta a la persona y a toda la descendencia, lo cual conlleva mucho riesgo y es problemática. Por eso se prohibió en Asilomar la manipulación de las células germinales y se limitó la manipulación genética en las somáticas.

¿Cuáles fueron estos límites? La células somáticas se pueden manipular con dos objetivos; el primero de ellos, **curar enfermedades**. Hay más de 6.000 enfermedades raras conocidas, de las que el 80 % son causadas por alteraciones genéticas, y ya se ha identificado en más de la mitad de los casos dónde está el error genético, que en principio se puede intentar corregir. Por ejemplo, los niños burbuja, que tienen una alteración genética consecuencia de la cual no producen una enzima, tienen una inmunidad muy baja y se mueren. Se les introducen linfocitos y funciona; esto es una terapia génica negativa, que tiene por objeto curar el defecto o error genético.

Pero hay otra ingeniería genética que tiene por objeto la **mejora de la condición humana** (por ejemplo, para que las personas sean más altas, varones o mujeres...). Es la terapia génica positiva. La ética que ha venido funcionando en los últimos 50 años no lo permite. Sí se admite, pues, la manipulación genética en las células somáticas, pero sólo en cuanto que terapia génica negativa, esto es, para curar enfermedades, no positiva.

Este principio ético está recogido tal cual en la legislación española, en el famoso «Informe Palacios» y en la Ley 35/1988, de 5 de noviembre, sobre Técnicas de Reproducción Asistida. Ha habido algunos casos polémicos al respecto, en relación, sobre todo, con la elección de sexo de los hijos, que, hoy por hoy, es técnicamente fácil, pero sigue sin estar permitida.

Genetistas holandeses han publicado un reciente artículo titulado «*Sex ratio in India*», en el que ponen de manifiesto que en India hay 37 millones más de hombres que de mujeres. El equilibrio biológico está descompensado en estas cifras y esto se debe a procedimientos «queridos» socialmente, culturalmente, familiarmente. De ahí los peligros que entraña.

Estas técnicas que se han venido llamando, un tanto pretenciosamente de ingeniería genética o, un tanto peyorativamente de manipulación genética ni se llaman ni se utilizan casi ya. Hace más o menos un año se ha puesto en práctica una técnica con fiabilidad mayor a todas hasta ahora, y en la que trabajan laboratorios de todo el mundo: el CRISPR/Cas9.

El CRISPR/Cas9, todavía en fase de estudio en animales, tiene mayor seguridad y eficacia que todas las técnicas hasta ahora conocidas.

Se busca estudiarla en animales y no pasarla al ser humano hasta que quede demostrada su eficacia y seguridad. Se han hecho ya muchos ensayos en ratones y se están acelerando los estudios al respecto. Ya no habla de ingeniería ni de manipulación, sino edición genética.

Todavía no se puede hablar de terapia génica porque no se ha probado de forma completa su eficacia y seguridad, pero pronto lo será. Son procedimientos muy potentes y la legislación que esté por venir habrá de contemplar estas terapias de edición génica en células somáticas (y no en células germinales) y edición génica negativa (y no positiva).

15.4. COMPARECENCIA DE DÑA. ADELA CAÑETE NIETO. JEFA DE LA UNIDAD DE ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO Y POLITÉCNICO LA FE (VALENCIA) Y VICEPRESIDENTA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA PEDIÁTRICAS (SEHOP).

La compareciente comienza su exposición señalando la necesidad de contar con una Estrategia de Medicina Personalizada para el cáncer pediátrico, y la estructura en dos partes: una primera, que dedica a explicar la importancia y las peculiaridades del cáncer pediátrico; y, una segunda, dirigida a subrayar la importancia de la Medicina Personalizada para la curación del cáncer y, especialmente, del cáncer pediátrico.

Comenzando, pues, por la explicación del cáncer pediátrico, es una enfermedad rara y no solo es un cáncer, sino muchos. En cifras, se diagnostican unos 1.000 casos anuales de cáncer pediátrico frente a los más de 40.000 de colon o los casi 30.000 de próstata, por ejemplo. Sin embargo, también aparecen 1.000 casos nuevos de cáncer pediátrico cada año (leucemias, tumores cerebrales u otros, más de 50 enfermedades distintas). Es, por tanto, una enfermedad con una gran diversidad y complejidad.

Cuando se diagnostica cáncer infantil, es un drama que afecta brutalmente al entorno familiar.

El cáncer infantil es la segunda causa de muerte en la infancia después de traumatismos y accidentes. Sin embargo, no se considera un problema de salud pública porque el cáncer infantil se encuentra «perdido» en todos los cánceres. Realmente es un problema de salud pública, en opinión de la compareciente, por diferentes motivos (supervivientes con secuelas, predisposición hereditaria a cáncer: son el caso inicial a partir del cual se descubre que hay familias con mayor predisposición a tener cáncer, etc...).

Por otro lado, para el cáncer infantil no es lo mismo nacer en un sitio que en otro. Hay distinto acceso a los métodos diagnósticos y terapias, según los diferentes países o los diferentes sitios dentro del mismo país. En España, cada Comunidad Autónoma determina qué unidades tratan el cáncer infantil. Tienen que ser centros reconocidos, con experiencia y que tengan muchos casos porque si no, no es posible avanzar. En España tenemos 43 centros que tratan el cáncer infantil, pero algunos de ellos atienden menos de 30 casos, que es la cifra que se considera el mínimo recomendable para dar un servicio de estas características con garantías de seguridad y calidad.

La atención al niño con cáncer dura meses, el seguimiento ha de ser prolongado, incluir cuidados médicos, de enfermería y cuidados psicológicos.

Sería preciso tener un modelo asistencial sanitario en red que permitiera la atención en distintos centros. Hay designadas también unidades de referencia nacionales en distintos hospitales para casos más complejos.

Existe un registro de tumores infantiles, no de base poblacional, sino voluntaria, de mucha utilidad, porque tiene una cobertura prácticamente global en todo el país. Se trabaja en unión con la Federación Española de Niños con Cáncer.

Los cánceres infantiles no son iguales que los cánceres en adultos, porque el niño no es un adulto en pequeño. Los tumores infantiles son casi siempre de origen genético y embrionario. Tienen menos mutaciones esporádicas pero comparten muchos mecanismos biológicos y vías moleculares de señalización. Afortunadamente, el 80 % de los niños enfermos de cáncer se sanan, pero con secuelas que dificultan su integración y su autonomía. Pese a este éxito, el 20 % (200 niños aproximadamente) mueren en España por la enfermedad.

La oncología pediátrica se encuentra con las siguientes dificultades:

- Para acceder a fármacos nuevos, porque los fármacos se aprueban por enfermedad y no por vías moleculares. Como los niños no presentan los cánceres de los adultos, no se pueden usar dichos fármacos de una manera «oficial», sino «fuera de indicación», lo que hace que ante el riesgo de efectos secundarios y las dificultades de acceso, no se investiguen en esta población, discriminándoles en lo que representa el acceso a nuevas terapias y su estudio con las garantías de control, seguridad y eficacia necesarias para incorporarlos al arsenal terapéutico.

- La población es pequeña, con lo que el diseño de estudios es complejo.

- Existen problemas éticos y legales que han dificultado la realización de investigación en este grupo de población.

Aun así, la historia del cáncer pediátrico ha sido una historia de éxito de la Medicina en el siglo XX, gracias a los avances en investigación, la centralización de los cuidados en unidades específicas y el trabajo en equipo (grupos cooperativos).

Pero estamos estancados en este éxito, afirma la compareciente. Necesitamos mejorar aprovechando las investigaciones que facilita la Medicina Personalizada.

Es fundamental el conocimiento y su implementación en la práctica clínica habitual. Ya en el año 2015 el Consejo europeo marcó sus Conclusiones, de las que señala la compareciente dos:

- El acceso no igualitario para todos los pacientes.

- Los Estados miembros tienen la obligación de afrontar el reto que supone la Medicina Personalizada.

Con esto, entra la compareciente a abordar la segunda parte de su exposición: ¿por qué una Estrategia de Medicina Personalizada para el cáncer infantil? Para un mejor diagnóstico, un mejor pronóstico y un mejor tratamiento.

- Para un mejor diagnóstico.

La Medicina Personalizada permite diagnosticar con más fiabilidad un cáncer. Lo ilustra con el ejemplo de un meduloblastoma. Gracias a la Medicina Personalizada se sabe que hay cuatro tipos distintos de enfermedades, aunque los pacientes presenten la misma clínica y se vean igual en los estudios imagen, tienen diferentes características. Esto se sabe por estudios genéticos.

- Para un mejor pronóstico.

La Medicina Personalizada permite adaptar el tratamiento y prever el riesgo de recaída (intensificar tratamientos por la agresividad biológica del tumor y reducir la intensidad de tratamientos para evitar secuelas a corto y largo plazo).

Pone el ejemplo de un neuroblastoma, en función del oncogén N-myc. Se sabe que la amplificación del oncogén por encima de 10 copias tiene pronóstico muy malo y se le tiene que adaptar el tratamiento necesario para curarlo (que incluye el trasplante, radioterapia e inmunoterapia). Lo tratamos igual que si fuera un caso de neuroblastoma metastático, aunque no tenga metástasis y sí la amplificación. En otros neuroblastomas, cuando presentan iteraciones segmentarias en su genoma, se consideran de

peor pronóstico y se tratan con quimioterapia y cuando presentan sólo alteraciones numéricas, pueden llevar mucho menos tratamiento quimioterápico o incluso no se tratan y sólo se observan (bebés con neuroblastomas especiales, llamados Ms).

— Para un mejor tratamiento.

Este es el campo de los fármacos nuevos (fármacos diana), muy desarrollados en los últimos años para oncología en adultos (por ejemplo, para melanomas). Se podrían utilizar en niños para curar cánceres en lugar de quimioterapia (evitando toxicidad), o incluso en enfermedades incurables (como cánceres metastáticos).

Los cánceres pediátricos tienen muchas menos mutaciones esporádicas que los de adultos. Ello significa que los fármacos diana desarrollados para combatir mutaciones esporádicas en tumores adultos, no sirven para niños.

Pero sí existen alteraciones en las vías de señalización, genómicas, que también se dan en adultos, y sí se podrían usar estos fármacos ya desarrollados para los pacientes oncopediátricos si la autorización para usarlos se hiciera por vía de señalización en lugar de por enfermedad, como hemos indicado antes.

Por ejemplo, el meduloblastoma tipo 2 se caracteriza por una alteración de la vía Sonic-Hedgehog. Esta alteración específica tiene un fármaco diana, un inhibidor que está aprobado para carcinoma de células basales en adulto. No está indicado para niños con meduloblastoma, pero sabemos que funciona y se podría usar si estuviera «aprobado para tumores con afectación de la vía de Sonic-Hedgehog» en lugar de «aprobado para carcinoma de células basales». Lo mismo ocurre con los inhibidores de ALK, que se usan para cáncer de pulmón en adultos. En los neuroblastomas infantiles y en linfomas anaplásicos también podría usarse el inhibidor de ALK porque hay alteraciones (mutaciones y translocaciones de ALK).

De ahí que se solicite por parte de los oncopediatras a los organismos reguladores españoles y europeos que cambien las indicaciones de los nuevos fármacos diana y que se basen no en enfermedades, sino en alteraciones moleculares y de vías de señalización.

La Medicina Personalizada también es muy útil en el momento de la recaída. Puede haber cambiado el tumor, de hecho, sabemos que las células cambian genéticamente, se adaptan para sobrevivir. El objetivo es detectar nuevas alteraciones para las que existen fármacos que se pueden administrar en ensayo clínico o por uso compasivo o para nuevas alteraciones.

Comenta la compareciente la experiencia piloto en el Hospital La Fe de Valencia para casos de recaída. Se extrae una muestra de sangre y del tumor para secuenciarlas. Hay que ver si hay alteraciones propias del tumor o propias del individuo. Las variantes, si realmente son patogénicas (no de resultado incierto) se analizan y se ve si existe un fármaco disponible en el mercado para el tratamiento de recaída cuando ha fracasado un fármaco anterior.

El proyecto se empezó con financiación de grupos de pacientes en 2015. De 100 casos analizados, casi el 22 % tiene alteraciones patógenas para las que hay tratamiento diana disponible, que se podrá usar y curar al paciente.

Y de esos 100 casos hay un 6 % que tiene alteraciones en línea germinal, lo cual es muy importante en salud pública, en cuanto que, de ser el primer caso en una familia, se podría actuar preventivamente, dado que existe una predisposición hereditaria para desarrollar tumores. Ello implica que para estas familias habría que:

- Recomendar una vigilancia activa e inclusión en programas de detección precoz a los diferentes miembros de la familia.
- Ajustar el tratamiento e individualizar la terapia en caso de que desarrollaran un cáncer.
- A los adultos, adaptar hábitos de vida y evitar conductas de riesgo.
- Dar consejo genético para la descendencia futura a todos los miembros de la familia implicados.

Las Estrategias Nacionales de Medicina Personalizada se han desarrollado en otros países para oncología pediátrica: en Alemania (INFORM 2.0), en Francia (MAPPYACTS), Holanda (iTHER), Reino Unido (empezará en 2020).

Pero en España no existen. Los experimentos son financiados por investigadores públicos o privados. No están en la cartera de servicios en ningún punto de España.

Alemania es, en opinión de la compareciente, el modelo a seguir. En este sistema, en el plazo de un mes se hace el test genético y se pauta tratamiento, después de haber sido comentado en un comité de Medicina Molecular de Precisión, con una función similar a los Comités de Tumores Hospitalarios.

Para finalizar y como conclusión, la compareciente señala la posición de la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas, apoyada por la Federación Nacional de Padres de Niños con Cáncer, que han asistido invitados por la SEHOP a esta comparecencia.

- Que haya una Estrategia Nacional de Medicina de Precisión específica para todos los niños y adolescentes con cáncer.
- El objetivo final es su aplicación clínica, a pie de cama, para:
 - La mejor caracterización de la enfermedad y su pronóstico.
 - El acceso a fármacos nuevos, más eficaces y menos tóxicos.
 - El mayor conocimiento sobre la predisposición familiar.
 - La mejora de su supervivencia y calidad de vida.
- Es una inversión ética, factible y sostenible.
- Debería ser incorporada al modelo de red asistencial, en centros altamente especializados, tipo CSUR, con Comités moleculares de Medicina de Precisión.

III

APORTACIONES REALIZADAS POR ESCRITO POR PERSONAS O ENTIDADES EXPERTAS EN LA MATERIA

Dadas las limitaciones temporales con que la Ponencia ha realizado sus sesiones de comparecencias, que se han desarrollado a lo largo de más de un año, y, comoquiera que ha habido solicitudes de participación en la misma que no han podido sustanciarse por exigencias de plazo, la Ponencia acordó remitir invitación a quienes, desde distintos colectivos, se habían interesado por la marcha de la Ponencia para que, de desear participar en los trabajos de la misma, pudieran enviar sus aportaciones por escrito.

Se han recibido las dos que se transcriben a continuación.

1. APORTACIÓN DE LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE BIOEMPRESAS (ASEBIO).

La Asociación Española de Bioempresas (ASEBIO) hizo llegar por escrito a la Ponencia su participación del modo siguiente:

1. Medicina Genómica y de Precisión: una oportunidad para España

Convertir a España en el país referente de la Medicina Genómica y de Precisión en Europa sería una oportunidad sin precedentes para nuestro país a nivel económico e industrial.

Desde un punto de vista económico, la Medicina de Precisión es una oportunidad para desarrollar un sector industrial de alto valor estratégico, sanitario, científico y económico. La incorporación de nuestro país en una etapa temprana nos brindaría la oportunidad de ser tecnológicamente independientes en un sector cada vez más necesario, y también nos permitiría exportar conocimiento y tecnología a un nuevo sector industrial. Se abriría la posibilidad de crear un nuevo modelo productivo en nuestro país, que permitiría atraer mayor inversión al sector científico y de la salud. Más inversión supondría, asimismo, mayor crecimiento económico, nuevos puestos de trabajo cualificados, y una importante mejora de los tratamientos que reciben nuestros pacientes.

Todo esto representa una oportunidad económica sin precedentes en nuestro país, que requeriría de una inversión y movilización de todas las partes involucradas para lograr soluciones tecnológicas innovadoras (que incluyen los campos de la industria y la tecnología de la información) y una nueva forma de desarrollo económico. En previsión de este escenario, es necesario fomentar la Medicina de Precisión como un motor de cambio y desarrollo científico, económico, tecnológico e industrial.

2. Necesidad de una Estrategia Nacional de Medicina de Precisión.

Si la Medicina de Precisión es importante para nuestro modelo económico, aún lo es más para nuestros pacientes. Hay evidencia científica que apoya la afirmación de que a medida que avancen los años y la Medicina de Precisión aporte datos relevantes sobre su impacto en la mejora de la vida del paciente, supervivencia y ahorro de costes asociados; ésta terminará por imponerse como estándar de tratamiento.

Para garantizar la gobernanza de este cambio de modelo, resulta indispensable contar con una Estrategia Nacional de Medicina de Precisión integrada en las estrategias internacionales, que sea consensuada entre todos los actores implicados. La implantación exitosa de la Medicina de Precisión depende necesariamente del trabajo conjunto y del consenso de todos los agentes promotores de este cambio: autoridades sanitarias, administraciones, asociaciones de pacientes, asociaciones empresariales, universidades, sociedades científicas, etc.

La elaboración de una Estrategia Nacional de Medicina de Precisión, que sirva de marco para la implantación de la Medicina de Precisión, permitiría:

- Contribuir a mejorar los resultados clínicos en los pacientes, con la consiguiente mejoría en la calidad y esperanza de vida.
- Contribuir a la equidad y acceso a una asistencia de precisión, personalizada y de la máxima calidad.
- Contribuir a la racionalización del gasto sanitario y a la sostenibilidad de nuestro Sistema Nacional de Salud, avanzando en la generación de datos que permitan generalizar las iniciativas que demuestren su coste-efectividad.
- Posicionar a España en la vanguardia de la aplicación de estrategias de Medicina de Precisión.
- Anticiparnos a los continuos avances científicos en este ámbito, apuntando líneas de trabajo y sentando las bases para su implantación.
- Impulsar a España como referente en innovación, atrayendo inversión y talento, esenciales para el desarrollo y crecimiento económico.

3. Consideraciones de la Asociación Española de Bioempresas (ASEBIO) para la elaboración y desarrollo de una Estrategia de Medicina de Precisión.

Teniendo en cuenta los beneficios, así como los desafíos derivados de esta área de la medicina, desde ASEBIO se recomienda:

Elaborar una Estrategia Estatal consensuada, que sirva de marco general al desarrollo de la Medicina de Precisión en nuestro Sistema Nacional de Salud, orientada a facilitar su aplicación en la práctica clínica, con un marco regulatorio apropiado, de manera equitativa, con garantías de calidad, eficiencia y de cumplimiento de estándares éticos, contribuyendo a la sostenibilidad del sistema y promoviendo la investigación e innovación.

Dotar dicha Estrategia Estatal de un presupuesto específico.

Enmarcar la gobernanza y el debate sobre la definición y desarrollo de la Estrategia en el Consejo Interterritorial, con el apoyo del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Involucrar en su desarrollo al Ministerio de Economía y Empresa, al Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades y al Instituto de Salud Carlos III.

Fomentar la coordinación entre las acciones recogidas en la Estrategia Estatal de Medicina de Precisión y en el resto de estrategias nacionales existentes en el ámbito de diferentes patologías; dando especial importancia a la innovación y a la uniformidad en el conjunto del territorio. Hay que tener presentes las estrategias presentadas con anterioridad, tanto a nivel internacional como dentro de las diversas Comunidades Autónomas, para incorporarlas a la Estrategia Nacional.

Impulsar el papel del Instituto de Salud Carlos III en el desarrollo de acciones de fomento de la investigación, innovación y formación en Medicina de Precisión y el apoyo de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en la ejecución de la Estrategia.

Del mismo modo, la elaboración de la Estrategia debe pivotar en torno a los siguientes principios:

Desarrollar un marco legal nacional para diseñar una regulación armonizada y que facilite el acceso a la Medicina de Precisión en todo el territorio nacional.

Garantizar la equidad y facilitar el acceso a los pacientes. El acceso a los medicamentos está reconocido como derecho fundamental de todo ser humano por la Organización Mundial de la Salud. Sin embargo, en la actualidad existen una serie de factores que dificultan que los pacientes tengan acceso a medicamentos innovadores que nacen de la investigación biotecnológica.

- Un ejemplo son los test de diagnóstico «in vitro». Su característica diferencial con respecto a otras tecnologías médicas es que, sin estar en contacto directo con el paciente, son capaces de proporcionar información que permite confirmar o descartar la presencia de una patología, y orientar a los especialistas

médicos en la selección de la terapia más adecuada para cada paciente. Los test de diagnóstico «in vitro» permiten, por tanto, la prevención de enfermedades y su tratamiento temprano y personalizado. Como consecuencia, ayudan a reducir la incidencia de algunas patologías o la duración de las estancias hospitalarias, lo que asimismo contribuye a disminuir los costes de los sistemas nacionales de salud.

- El procedimiento necesario para acceder al mercado español para test de diagnóstico «in vitro» es uno de los más complejos a nivel europeo, debido a la falta de información pública y al hecho de que cada Comunidad Autónoma tenga una normativa y capacidad decisoria particular. En otros mercados europeos el acceso es más centralizado y cuenta con una normativa pública más transparente; por lo que desde ASEBIO se recomienda, entre otras cosas, una mayor transparencia y claridad en cuanto a los procedimientos de acceso al mercado. La creación de una Estrategia Nacional de Medicina de Precisión ayudaría a materializar estas recomendaciones.

Contribución al tratamiento personalizado de los pacientes y a la sostenibilidad y eficiencia del Sistema Nacional de Salud, sobre la base de la innovación científica, médica y farmacéutica.

- La Medicina de Precisión y los medicamentos innovadores son una apuesta necesaria de futuro de cara a proporcionar los tratamientos más eficaces para facilitar una atención sanitaria excelente y un sistema sanitario sostenible.

- Diversas sociedades científicas de nuestro país consideran que la implementación de la Medicina de Precisión y el uso de medicamentos innovadores es una obligación ética y política, en la medida en que constituyen un avance indiscutible en la prevención y en el tratamiento de enfermedades. Del mismo modo, las opiniones expertas en la materia también valoran la contribución de esta innovación a la sostenibilidad a largo plazo del Sistema Nacional de Salud en términos de coste-efectividad, al aplicar a cada paciente los tratamientos con mayor probabilidad de éxito.

Poner a nuestro país entre las naciones que tienen la capacidad de desarrollar y aplicar Medicina de Precisión y, por lo tanto, exportar conocimiento y tecnología, con el objetivo de fomentar un modelo económico a largo plazo, capaz de integrar y desarrollar el tejido industrial necesario para mantener la incorporación de la Medicina de Precisión a la salud en gran escala.

Crear un marco de gobernanza y funcionamiento que involucre a los diferentes agentes del sistema en torno a un modelo de colaboración, coordinación e integración.

- Todos los actores implicados tienen que estar involucrados y cooperando para la creación de la Estrategia y el desarrollo de la Medicina de Precisión: asociaciones empresariales, sociedades científicas, universidades, asociaciones de pacientes y agentes de la Administración (nacional y autonómica).

- Recientemente, el Consejo Interterritorial de Salud ha aprobado el Plan de Terapias Avanzadas, una iniciativa positiva para seguir avanzando en garantizar la equidad y uniformidad de los tratamientos a nivel nacional.

- La generación de datos y los Big Data.
- Los Big Data y la digitalización pueden ayudar a la prevención de enfermedades, la mejora del diagnóstico y la terapia, la mejora de los resultados de los pacientes, la mejor satisfacción de los pacientes, la optimización del uso de los recursos en salud y la reducción de costes.

- En este contexto, es imperativo que la regulación, tanto legal como ética, de un tema tan complejo como es la confidencialidad de los datos personales, esté garantizada, sin entorpecer la investigación, especialmente en estudios o proyectos que requieren el uso compartido de datos o por investigaciones posteriores que se puedan realizar.

Facilitar la información y formación a los pacientes e incorporarlos en la creación de la Estrategia.

- Sensibilizar a la población y a los responsables de la toma de decisiones sobre la importancia de la Medicina de Precisión, en concreto sobre las innovaciones que aportan ventajas terapéuticas para los pacientes, en la actualidad médica y sanitaria.

- Involucrar a las sociedades científicas y a los profesionales sanitarios en la elaboración de la Estrategia, fomentando su papel de actores de referencia y consenso en la comunidad científica y médica.

- Fomentar los acuerdos de partenariado público-privados en genómica y Medicina de Precisión que faciliten el desarrollo de la estructura y marco necesarios para avanzar el conocimiento, generar innovaciones y movilizar recursos que mejoren los resultados en salud de la población. Aunque el objetivo prioritario de

toda esta generación de conocimiento es su aplicación médica, no se pueden dejar de mencionar otras aplicaciones secundarias pero de trascendencia social y sanitaria, como es la nutrición personalizada, por la que también se está apostando desde las empresas y centros de investigación españoles, y que también podría considerarse dentro de la Estrategia.

ASEBIO considera que estos principios y la colaboración de todos los agentes implicados es la llave para desarrollar con éxito la gobernanza, desarrollo y aplicación de la Medicina de Precisión, un enfoque médico, terapéutico y de investigación muy prometedor para el conjunto de la sociedad.

2. APORTACIONES DE LA DOCTORA DÑA. SALUD BORREGO LÓPEZ. JEFA DE SECCIÓN DE LABORATORIO DE GENÉTICA Y REPRODUCCIÓN DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DEL ROCÍO DE SEVILLA Y DIRECTORA DEL PLAN DE GENÉTICA CLÍNICA Y MEDICINA GENÓMICA DE ANDALUCÍA.

La situación de la Medicina Genómica en Andalucía, plasmada en el Plan de genética Clínica de dicha Comunidad Autónoma, se resumió en las aportaciones que la Jefa de Sección del Laboratorio de Genética y Reproducción del Hospital Virgen del Rocío de Sevilla hizo llegar por escrito a la Ponencia, que se transcriben a continuación:

1. Introducción

En salud, la combinación de la digitalización, el desarrollo y aplicación de herramientas de gestión del conocimiento, así como los avances en *machine learning* (aprendizaje automatizado), inteligencia artificial y minería de datos, están acercando la gestión de los Sistemas de Salud y la provisión de los cuidados sanitarios a la promesa de una mejora sustancial de la calidad, seguridad, equidad, y eficiencia. En este nuevo escenario, es necesario enfocar las tecnologías de la información a resolver los problemas específicos de la práctica sanitaria. Problemas que requieren competencias cada vez mayores, un rediseño de tareas, y la integración de datos clínicos individuales y poblacionales que hoy son de gran complejidad. Todos ellos elementos claves de la percepción de la atención recibida o prestada de la sociedad, los usuarios, los pacientes y los profesionales.

Este nuevo escenario está basado en un mayor conocimiento sobre los problemas de salud y las causas de las enfermedades, derivado de la traslación de los resultados de la investigación biomédica, la medicina genómica y de una mayor percepción de las implicaciones del medio ambiente en la salud.

A medida que progresa nuestro conocimiento sobre el genoma humano y su relación con la salud, la susceptibilidad a la enfermedad y la respuesta al tratamiento y al medio ambiente, tenemos una comprensión más completa y compleja de las causas de las enfermedades, así como de los mecanismos de acción de los fármacos y de los cambios de hábitos. Ello nos va acercando a diagnosticar con mayor precisión, a personalizar cada vez más los tratamientos e, incluso, a anticipar el riesgo de desarrollar ciertas enfermedades para determinar medidas preventivas más efectivas: el nuevo paradigma de la Medicina Personalizada. A su vez, la aplicación de las técnicas de NGS (Secuenciación Masiva) en Medicina ha propiciado el desarrollo de nuevas áreas en genética clínica y medicina genómica que permiten analizar e interpretar una enorme cantidad de datos genómicos junto a datos clínicos y de salud, lo que se ha definido como Medicina Personalizada o de precisión.

Los Sistemas Sanitarios con HCD fragmentada entre distintos ámbitos asistenciales (hospitales, centros de atención primaria, centros de servicios sociales, etc...) no pueden desarrollar e implementar un programa de Medicina Personalizada hasta que no reformen sus sistemas de información, ya que, una vez realizados estos estudios, no se dispone de una aplicación clínica que permita evaluar o actualizar los resultados más allá de la propia investigación.

2. Análisis de la situación actual de la Historia Clínica Digital (HCD) y su acceso clínico

El mayor motor de desarrollo de competencias profesionales en Medicina está basado en la experiencia clínica. La propia y la de otros. Por ello, una parte fundamental del aprendizaje, la formación y el desarrollo de competencias de los profesionales está necesariamente en la HCD y en un acceso no fragmentado a la experiencia clínica, la tuya y la de otros, obtenida a través de esas herramientas. Sin embargo, en la actualidad los profesionales se enfrentan a un sistema poco flexible, muy burocrático y de escasa utilidad clínica, a pesar de la ingente cantidad de información (muchas veces repetida y/o cortada-pegada) que exige

escribir. Respecto a la atención al paciente, el apoyo de la HCD a la toma de decisiones es escaso, difícil de consultar y rudimentario, a menudo basado en alertas con un diseño muy mejorable y con recomendaciones de escasa utilidad, que, en ocasiones, generan problemas de seguridad.

El coste que genera no tener un módulo de gestión del conocimiento es inasumible en el siglo XXI y lo será cada vez más.

3. Una mirada diferente para abordar los problemas y buscar nuevas soluciones: datos que curan

Estamos en un momento de cambios tecnológicos muy rápidos y profundos que, sin despreciar lo avanzado hasta el momento, implican un proceso continuo de adaptación y flexibilización de la toma de decisiones. Ante este entorno cambiante, la tecnología y el rediseño de la forma de trabajo son elementos claves de la salud del siglo XXI. Una HCD integrada e integral con un desarrollo flexible, junto a la Medicina Personalizada y la gestión del conocimiento incorporada a la HCD, nos permitirían repensar la forma en que trabajamos, aportando una mirada diferente para abordar los problemas y sus soluciones.

Debemos ser conscientes de que la salud y la asistencia sanitaria son, y lo serán cada vez más, Big Data. Ya se mide en *exabytes* y *zettabytes*: una cantidad casi inimaginable de información. En este escenario, que es también un espacio enorme de oportunidad, las herramientas y tecnologías avanzadas aplicadas a la HCD/EC nos permitirán anticipar soluciones dentro de este nuevo paradigma de Medicina de los datos que curan.

a) Gestión del conocimiento.

En este mundo Big Data, la minería de datos y su tratamiento será lo que determine cómo nos posicionamos ante los problemas de salud. En ese contexto, la gestión del conocimiento dota a la atención sanitaria de una herramienta basada en la integración y el uso del conocimiento y los datos disponibles en la HCD, una integración dinámica y actualizable de forma permanente, generando KCIs (*Key Clinical Information*) y el desarrollo de aplicaciones de aprendizaje automatizado (*machine learning*) basadas en dicha información. El concepto de *Prospective Health Care* (Salud Prospectiva) es el de una información (datos) clínica integral, integrada, flexible y actualizable en tiempo real. Una herramienta para cada paciente, para el conjunto de todos los pacientes y para el propio sistema de salud.

Salud prospectiva es la salud del siglo XXI: las herramientas y tecnologías avanzadas aplicadas a la HCD permitirían a pacientes, profesionales y gestores mejorar el acceso, la equidad, los resultados en salud, la seguridad, la formación de los profesionales y la sostenibilidad de los sistemas sanitarios que anticipen y contribuyan a un futuro que ya ha empezado.

b) Unificación de HCD y su acceso único a través de estación clínica.

Como hemos señalado, debemos basarnos en sistemas flexibles y adaptables al cambio. De lo contrario, el avance de la tecnología y la innovación clínica nos seguirán haciendo vulnerables y afectará a la sostenibilidad del sistema sanitario.

En este escenario, será clave trabajar en equipo, liderando los cambios desde la mejor experiencia profesional disponible, basada en la mejor competencia profesional y mayor complejidad del *case-mix* para el diseño y desarrollo, armonizada con la inclusividad y necesidades locales para la implementación de los cambios.

El desarrollo de la tecnología, el conocimiento y la innovación clínica van muy rápido, y se basan en *expertise* y competencias. Si esperamos a aplicarlo, o lo hacemos sin el conocimiento adecuado, genera inequidad e inseguridad clínica.

Acercar la mejor *expertise* de nuestro Sistema Sanitario y ponerla al alcance de todos los ciudadanos es lo verdaderamente democrático y equitativo.

c) Programa de Medicina Personalizada.

Un Programa de Medicina Personalizada debería integrar en la HCD datos genómicos, datos clínicos y datos epidemiológicos, junto al conocimiento actual y futuro, con aplicaciones desde la atención clínica personalizada, estudio de cohortes de respuesta terapéutica, desarrollo de fármacos, de forma actual y prospectiva.

Hoy, las nuevas tecnologías que permiten compartir datos genómicos y datos clínicos de forma segura, generar conocimiento para desarrollar KCIs para la toma de decisiones y su aplicación en aprendizaje

automatizado, están desarrollando los nuevos estándares para el uso e intercambio de información en salud. *Fastealth-care Interoperability Resources* o FHIR, una nueva andadura del mismo comité que creó HL7, se desarrolla para abrir de una forma ordenada los sistemas internos a interactuar hacia y desde otros sistemas externos. FHIR ya tiene un apartado específico cercano a la propuesta planteada en este documento, orientado hacia gestión del conocimiento, generación de KCIs, ayuda a la toma de decisiones y *machine learning*: <https://www.hl7.org/fhir/clinicalreasoning-module.html>.

Así mismo, FHIR está desarrollando un apartado específico para Genómica y Medicina Personalizada: <https://www.hl7.org/fhir/genomics.html>.

d) El partenariado.

Atraídos por las oportunidades asociadas al aprovechamiento de esos datos clínicos, genómicos y de salud, el interés y las iniciativas de compañías tecnológicas y/o farmacéuticas en este campo no para de crecer. No hay que olvidar que los datos son la nueva salud y su gestión una fuente de riqueza que está en las manos de grandes compañías a nivel mundial, lo que hace que el desarrollo de la tecnología aplicada a datos sea cada vez más dependiente de ellos. En este entorno, se hace necesario definir estrategias que nos permitan controlar los datos de los sistemas sanitarios, incorporando tecnología y conocimiento para no quedar obsoletos. Todo ello ofrece un nuevo escenario para el partenariado.

El desarrollo del partenariado debe de sustentarse en estándares internacionales, con normas claras de colaboración y normas éticas que salvaguarden los principios del sistema sanitario público y la seguridad e integridad de los pacientes.

El partenariado y la financiación por programas y proyectos, diseñados desde lo concreto hacia lo general de manera estructurada, cooperativamente y consensuada, deben jugar un papel central en esta estrategia. Un partenariado con compañías con capacidad para desarrollar tecnología en áreas como aprendizaje automatizado, inteligencia artificial, minería de datos o desarrollo de fármacos.

Necesitamos un modelo un partenariado basado en innovación abierta y *win to win* entre compañías, profesionales y sistema sanitario que sea transparente y respetuoso con todos los agentes involucrados.

IV

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Finalizadas las comparecencias, recibidas las aportaciones escritas y a la vista de la abundante información y documentación recopiladas, tras un cuidadoso estudio, la Ponencia, en su sesión del día 15 de enero de 2019, aprobó, por unanimidad de todos los Grupos parlamentarios, las siguientes Conclusiones y Recomendaciones en relación con la incorporación de la Medicina Genómica al Sistema Nacional de Salud:

1. Se considera necesaria la elaboración de una Estrategia en Medicina Genómica, Personalizada y de Precisión para el Sistema Nacional de Salud, que posicione a España en la vanguardia de la sanidad, con planes y objetivos a corto, medio y largo plazo para los próximos diez años. Dicha Estrategia se deberá elaborar en el marco del Pleno del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, con pleno respeto a las competencias de las Comunidades Autónomas y deberá contar con un presupuesto específico.

2. La Estrategia deberá asegurar la incorporación de la Medicina Genómica, Personalizada y de Precisión en la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud en el ámbito de atención primaria y atención hospitalaria, con criterios de coordinación, refuerzo de la capacidad de prevención y mejora continua de la asistencia y de los resultados clínicos en la salud de los pacientes; todo ello en base a la evidencia científica contrastada. Sus principios rectores serán la excelencia en la calidad, la garantía de la equidad y la búsqueda de la sostenibilidad.

3. La Estrategia en Medicina Genómica, Personalizada y de Precisión para el Sistema Nacional de Salud, deberá aprovechar y optimizar los recursos existentes y las iniciativas en desarrollo por las Comunidades Autónomas y la Administración General del Estado, así como establecer una red de referencia de plataformas de secuenciación y de centros, unidades y servicios de Medicina Genómica, acreditados por el Sistema Nacional de Salud en el Pleno del Consejo Interterritorial; dicha red deberá implementar un plan para su optimización y ampliación, así como ser financiada, entre otros, con recursos del Fondo de Cohesión Sanitaria.

4. La Estrategia en Medicina Genómica, Personalizada y de Precisión para el Sistema Nacional de Salud deberá asegurar el cumplimiento de los estándares científicos internacionales más exigentes, para garantizar que los datos y el conocimiento generado sean abiertos y FAIR (*Findable, Accesible,*

Interoperable y Reusable), previo cumplimiento de los criterios de autorización que establezca el Pleno del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. A tal fin se facilitará la colaboración de científicos españoles con entidades nacionales e internacionales de referencia acreditadas y validadas por el Pleno del Consejo Interterritorial.

5. La Estrategia en Medicina Genómica, Personalizada y de Precisión para el Sistema Nacional de Salud deberá incorporar objetivos para asegurar la secuenciación genómica de los pacientes con enfermedades raras y de sus familiares; de los pacientes con neoplasias y de sus familiares, de los pacientes psiquiátricos y de otras patologías en las que, con evidencia científica, se considere beneficioso para la salud.

De igual forma, deberá valorarse el desarrollo paulatino de objetivos de secuenciación masiva en patologías con múltiples pequeñas variaciones genéticas. Asimismo, deberá integrarse la información generada con los datos clínicos almacenados en la historia clínica electrónica.

6. Se recomienda la creación de la especialidad de Genética clínica y la incorporación de profesionales de Bioinformática y otros perfiles profesionales necesarios con un enfoque multidisciplinar para la adecuada oferta de los servicios de la Medicina Genómica, Personalizada y de Precisión en la cartera de servicios del Sistema Nacional de Salud y para la gestión de los Big Data orientada a la asistencia y la investigación.

7. La Estrategia en Medicina Genómica, Personalizada y de Precisión para el Sistema Nacional de Salud deberá asegurar el cumplimiento de los estándares éticos más exigentes que permitan salvaguardar la confidencialidad y los derechos de las personas y habrá de promover la formación, la investigación y la innovación, en cooperación con las instituciones públicas y los organismos rectores de dichas políticas. La Estrategia deberá contar con objetivos específicos para la divulgación profesional de sus contenidos para la población general y contribuir así a la lucha frente a las pseudociencias.

8. En materia de formación, deberán establecerse prioridades de acción para incorporar los contenidos de la Medicina Genómica, Personalizada y de Precisión en los planes de formación universitaria de las nuevas generaciones en las diferentes profesiones sanitarias; de igual forma, la Estrategia deberá incorporar objetivos para actualizar la formación continua en estas materias, contando con programas específicos y acreditados, dotados con los necesarios recursos presupuestarios.

9. Los poderes públicos habrán de asegurar que los procesos de actualización e incorporación a la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud de las innovaciones de la Medicina Genómica referidas a biomarcadores y otros métodos de diagnóstico, nuevos medicamentos y terapias, se realicen mediante procedimientos transparentes, ágiles y basados en evidencias. Dichos procesos se orientarán a la sostenibilidad económica del Sistema Nacional de Salud, evitando los precios abusivos, desde la obligación ética y legal de asegurar la transparencia de costes y de beneficios empresariales, y contarán con la participación de organizaciones profesionales y de pacientes. Se trabajará para la incorporación de los estudios genéticos de la *Human Genetics Commission* del Reino Unido, cuya clasificación se acompaña como Anexo.

10. Los poderes públicos deberán asegurar la aplicación estricta y rigurosa de la normativa nacional y europea de protección de datos personales en el campo de la Medicina Genómica, Personalizada y de Precisión, tanto en la asistencia clínica como en la investigación, ya sea en el Sistema Nacional de Salud, en la sanidad concertada o en el ámbito de la sanidad privada; de igual forma, deberán asegurar la continua revisión de oportunidades de mejora tanto en el marco normativo nacional y autonómico, como a nivel europeo. El manejo de los Big Data con la información de base genética, tanto en la actividad clínica como en la de investigación, obliga a un refuerzo del papel de los comités de ética asistencial y de los comités de ética de la investigación para ser protagonistas y garantes de los derechos de los ciudadanos. Es imprescindible una gestión de la aplicación de la inteligencia artificial y del acceso a esas bases de datos y de los Big Data para la clínica y la investigación con una fuerte protección legal y una enorme vigilancia continua desde los poderes públicos.

11. La Estrategia en Medicina Genómica, Personalizada y de Precisión para el Sistema Nacional de Salud deberá abordar también objetivos sobre la variabilidad en la respuesta a fármacos en una situación habitual de politerapia y pluropatología e implementar los análisis genómicos recomendados por la AEMPS (Ficha Técnica) y la EMA (SmPC), previo consenso sobre evaluación analítica en relación a los polimorfismos genéticos a analizar y los criterios de validez analítica.

12. El Gobierno, en el marco de la acción internacional en la Unión Europea, Organización Mundial de la Salud, Conferencia Iberoamericana y otros ámbitos de cooperación internacional, reforzará las actuaciones tendentes a asegurar los principios establecidos en estas recomendaciones.

13. La Estrategia en Medicina Genómica, Personalizada y de Precisión para el Sistema Nacional de Salud deberá contar con un Comité de Coordinación y Dirección y creará un Observatorio de seguimiento. El Gobierno deberá elaborar un informe de evaluación de la Estrategia con periodicidad anual para ser presentado al Pleno del Consejo Interterritorial y a las Cortes Generales.

BOLETÍN OFICIAL DE LAS CORTES GENERALES

SENADO

Núm. 341

13 de febrero de 2019

Pág. 142

ANEXO

Clasificación de los Estudios genéticos según la Human Genetics Commission de Reino Unido

A <u>Estudios diagnósticos</u> : pruebas ideadas para diagnosticar una condición médica en la que una persona presenta síntomas y/o signos de una dolencia o enfermedad.
B <u>Estudios pre-sintomáticos</u> : pruebas ideadas para predecir en una persona asintomática la probabilidad de desarrollar una enfermedad debido a que sus antecedentes o historia familiar lo requiere. Ejemplo: pruebas de los genes BRCA para el cáncer de mama y pruebas de mutación en algunas patologías autosómicas dominantes tales como la enfermedad de Huntington.
C <u>Estudios de portadores</u> : estas pruebas tienen por objeto identificar si una persona es portadora de una enfermedad y por tanto, aunque sea sano, está en riesgo de tener descendencia afecta.
D <u>Estudios de diagnóstico prenatal</u> : para la detección en un feto de enfermedades prevalentes o de las que existe un riesgo alto debido a la existencia de antecedentes en la familia.
E <u>Estudios farmacogenéticos/farmogenómicos</u> : pruebas ideadas para predecir el perfil de respuesta de un individuo a un fármaco o evitar toxicidades/efectos secundarios.
F <u>Estudios de susceptibilidad</u> : pruebas destinadas a proporcionar riesgos absolutos o predisposición personal o familiar en comparación con la población general. Ejemplo: pruebas de APOE para la enfermedad de Alzheimer y pruebas para la degeneración macular relacionada/asociada a la edad.
G <u>Estudios nutrigenéticos y nutrigenómicos</u> : pruebas genéticas no diagnósticas destinadas a proporcionar información acerca de la capacidad de respuesta del individuo a un determinado nutriente o la dieta y cómo esto afecta el metabolismo, el estado de salud y el riesgo de una enfermedad.
H <u>Estudios genéticos sobre el estilo de vida/predicción de comportamiento</u> : pruebas genéticas destinadas a proporcionar información acerca de las pruebas individuales en propensiones a comportamientos específicos, capacidades de rendimiento (físico o cognitivo) o sobre respuesta a ciertas condiciones ambientales (no incluyen la respuesta a la administración de medicamentos prescritos).
I <u>Estudios sobre fenotipos sin relevancia asistencial</u> : pruebas genéticas destinadas a proporcionar información acerca de cómo el fenotipo del individuo está condicionado por su genotipo, por ejemplo, las pruebas sobre las bases genéticas del color de los ojos, el cabello, la piel de una persona.
J <u>Estudios de parentesco</u> : pruebas que determinan o proporcionan información sobre parentesco o relaciones entre las personas, incluyendo las pruebas de paternidad y maternidad (no incluye las pruebas que puedan ser necesarias realizar en el entorno de un diagnóstico específico, tales como análisis de segregación para determinar patogenicidad o en el diagnóstico prenatal para descartar contaminaciones muestrales).
K <u>Estudios poblacionales o de ancestría</u> : pruebas genéticas destinadas a proporcionar información acerca de la relación del individuo a un cierto ascendiente o grupo ancestral, grupo étnico o social y/o cálculo sobre la proporción de información genómica de un individuo que se han heredado de los antepasados de las zonas geográficas particulares o grupos étnicos.

cve: BOCG_D_12_341_2574