

03

MEDICINA PERSONALIZADA

La salud a la carta

FUNDACIÓN DE LA INNOVACIÓN **BANKINTER**



Agradecimientos

Nuestro especial agradecimiento a todos los Miembros del Future Trends Forum (FTF) que han hecho posible el éxito de nuestra última reunión, especialmente a aquellos que han participado activamente en la realización de esta producción :

Dr. D. Santiago Grisolia
D. Javier García Cogorro
Mr. Alpheus Bingham
Dr. D. Ignacio García-Ribas
Dr. D. Ren Ee Chee
Dr. D. Jain Kewal
D. Juan Antonio Ruiz

Además, también nuestro sincero reconocimiento a las personas del equipo, por su compromiso y buen hacer en el desarrollo del contenido de esta publicación:

D. Nicolás Moya García-Luján , Bankinter
D^a. Marcelina Cancho Rosado, Bankinter.
D. Óscar García Moyano, ESADE
D^a. Bárbara Alzola Muñoz, Accenture

Muchas gracias.
Fundación de la Innovación [Bankinter](#).

Índice

Agradecimientos.	2
Resumen Ejecutivo.	4
1.- Prólogo.	12
2.- Introducción.	15
3.- Presente y Contexto de la Medicina Personalizada.	25
3.1. Evolución de la medicina personalizada.	25
3.2. Estado actual de la ciencia.	28
3.3. Estado actual de la tecnología.	32
3.4. Ejemplos prácticos.	35
3.5. Contexto de desarrollo de la medicina personalizada.	36
4.- Visión de la Medicina Personalizada por el FTF.	67
4.1. ¿Qué pasará?.	67
4.2. ¿Qué acelerará o frenará la velocidad del proceso?.	72
4.3. ¿Qué impactos sociales y empresariales tendrá?.	78
4.4. Conclusiones.	92
5.- Apéndices.	95
5.1. El Genoma.	95
5.2. Miembros del FTF.	105
5.3. Glosario.	109

Resumen Ejecutivo



La medicina que viene

En junio de 2000, Tony Blair y Bill Clinton ofrecen una rueda de prensa conjunta en la que anuncian la finalización del Proyecto Genoma Humano o, lo que es lo mismo, la disponibilidad de un primer borrador del genoma o código genético de los seres humanos. Este hito, uno de los grandes logros científicos de la humanidad, provoca que hoy día nuestra generación se encuentre posiblemente ante una revolución sigilosa que cambiará el entendimiento que tenemos de la medicina actualmente: se presenta la mayoritariamente conocida por la comunidad científica como *medicina personalizada*.

El nuevo entorno que se avecina permitirá la aplicación progresiva de tratamientos, preventivos y curativos, basados en la información genética de las personas más que en los síntomas, en los que la opinión y la experiencia del médico eran fundamentales. En consecuencia, la promesa que trae consigo la medicina personalizada es la mejora de la eficacia de los tratamientos y la reducción de sus efectos secundarios, al ir dirigidos, *a priori*, a aquellos individuos con mejor respuesta a éstos.

De momento, y dentro del horizonte de diez años en el que el presente estudio basa sus previsiones, no se habla de tratamientos individualizados para cada persona, sino principalmente de tratamientos segmentados, orientados a grupos de individuos con características genéticas similares. Aun así, esto supone un cambio sustancial con respecto al concepto imperante en la actualidad de tratamientos y medicamentos "para todos", bajo el cual toda la investigación se ha centrado en encontrar fármacos para una amplia mayoría de la población que sufre una determinada dolencia.

Todo esto puede suceder ahora gracias a los enormes avances que se han producido tanto en el tratamiento molecular como en las tecnologías de la información¹, que han permitido finalizar el Proyecto Genoma Humano años antes de lo esperado. Igualmente, estos factores han reducido los costes de secuenciación de cada uno de los componentes básicos del genoma desde 2 dólares hasta cerca de 1 céntimo de dólar en los últimos ocho años. Incluso, se está hablando de la posibilidad de obtener el código genético completo de una persona por un coste inferior a 1.000 euros en los próximos años, posiblemente meses, fruto de la aplicación de tecnologías como la bioinformática, los secuenciadores o los biochips.

1. El genoma humano está compuesto por unos 3.000 millones de elementos básicos, los cuales conforman unos 25.000 genes. Estos valores astronómicos hacen que el tratamiento del genoma presente principalmente un problema de tratamiento masivo de información.

Esta situación de cambio inmediato, que sin duda va a traer fuertes impactos económicos y sociales, ha suscitado el interés de la Fundación de la Innovación Bankinter, en su objetivo de detectar y monitorizar tendencias emergentes, dentro de los encuentros periódicos que realiza su foro denominado Future Trends Forum.

El contexto de llegada de la medicina personalizada

Este proceso se produce en un momento de cierta convulsión de los actuales modelos de salud, especialmente en el sector farmacéutico y en los sistemas sanitarios públicos.

En los últimos años, los gastos sanitarios no han dejado de incrementarse. Así, en términos porcentuales sobre el PIB, están alcanzando en la actualidad cotas cercanas al 15% en Estados Unidos y del 8'5% en los países de la Zona Euro, cuando en 1990 suponían el 11'9% y el 7'4%, respectivamente. Estos incrementos están motivando que los sistemas de salud públicos estén experimentando fuertes problemas de financiación, ya que, por ejemplo, en los países de la Europa Continental asumen el 75% del total del gasto sanitario.

Todos los gastos sanitarios están experimentando subidas y, de todos ellos, el gasto farmacéutico es el que las está padeciendo más rápidamente. Esta subida se produce en un contexto en el que la industria farmacéutica mundial ha visto reducir sistemáticamente el número de medicamentos aprobados, a pesar del constante incremento del gasto en I+D del sector, que se ha multiplicado por 3 en los últimos años. Actualmente, la inversión necesaria para desarrollar un nuevo medicamento se sitúa por encima de los 800 millones de dólares y un tiempo cercano a los 15 años.

Como factor agravante a esta situación se encuentra la presión que los sistemas sanitarios públicos están ejerciendo sobre el sector farmacéutico, fruto de la precaria situación que atraviesan. Esta presión afecta directamente a la rentabilidad e incluso viabilidad de este importante sector industrial.

Esta situación ha provocado una ola de fusiones y adquisiciones en el sector farmacéutico que ha llevado a duplicar la cuota de mercado de las diez principales empresas farmacéuticas, hasta superar la cota del 50% en 2002. Se trata de una concentración defensiva que no ha conseguido, sin embargo, mejorar sustancialmente los resultados del sector, el cual ha tenido en los últimos años un comportamiento bursátil ostensiblemente peor que la media del mercado.

Mis notas



En medio de toda esta convulsión del sistema sanitario, la sociedad sigue presionando en pos de una mejora de la calidad de la atención sanitaria, ya que muchos de los tratamientos actuales no superan el 70% de eficacia, los efectos secundarios llegan a provocar anualmente en Estados Unidos más de dos millones de hospitalizaciones, con un coste aproximado de 100.000 millones de dólares, lo que supone alrededor del 1% del PIB. Unido a estos factores se encuentra el desarrollo que están teniendo muchas enfermedades para las cuales no existen tratamientos eficaces, como es el caso del cáncer, el Alzheimer o el Parkinson.

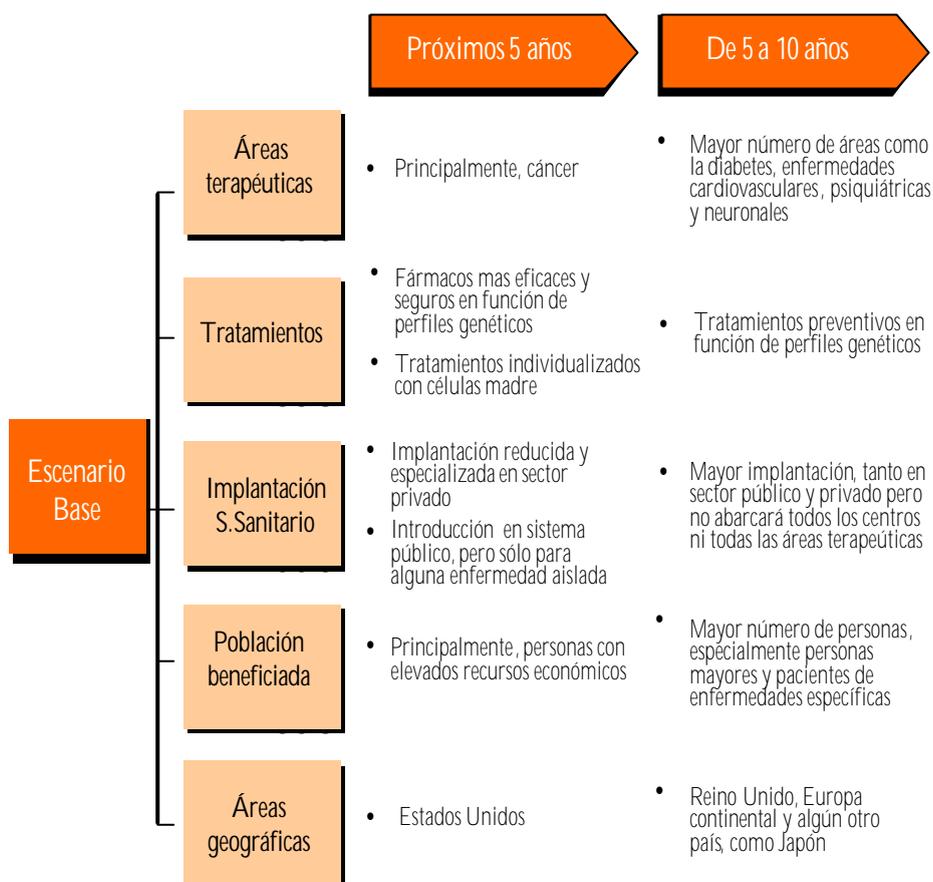
Dada su naturaleza, la medicina personalizada va a afectar de forma sustancial a los diversos elementos que componen el sistema sanitario. Así, va a modificar estos componentes tanto por la promesa de traer consigo nuevos tratamientos más eficaces y con menos efectos secundarios, como por las inversiones y gastos adicionales necesarios para su implantación y mantenimiento. Al mismo tiempo, va a cambiar también el proceso de desarrollo de medicamentos, pudiendo abaratar su coste y favoreciendo la comercialización de los nuevos fármacos en áreas ya cubiertas por otros "tradicionales", lo que va a impactar seriamente en la cuenta de resultados de las grandes empresas farmacéuticas. Finalmente, afectará a la esperanza y calidad de vida de las personas, lo que conlleva repercusiones a todos los niveles, tanto sociales como empresariales.

La visión del FTF con respecto al desarrollo de la medicina personalizada

Según los miembros del FTF, el desarrollo de la medicina personalizada es una realidad imparable. Una realidad que se irá introduciendo paulatina y sigilosamente, pero que en un período de 10 a 15 años será percibida como una gran revolución en el campo de los tratamientos médicos y, por consiguiente, de la salud y calidad de vida de la población.

Como resultado de la reflexión del FTF, se ha considerado un escenario base de desarrollo de la medicina personalizada para los próximos diez años, cuyas principales características se muestran en la figura que se incluye a continuación. Este escenario, compartido por la mayoría de los miembros del FTF, apuesta por el comienzo de los primeros avances prácticos antes de cinco años, aunque prevé una espera de diez años para ver una implantación más amplia tanto en el número de enfermedades como en el de personas beneficiadas. En esta línea, es importante resaltar que prácticamente ningún experto se pronunció por un escenario de desarrollo más lento, aunque un grupo reducido sí apostó por un escenario más acelerado, principalmente en el número de enfermedades afectadas en cinco años.

Escenario más probable para la medicina personalizada según los miembros del FTF

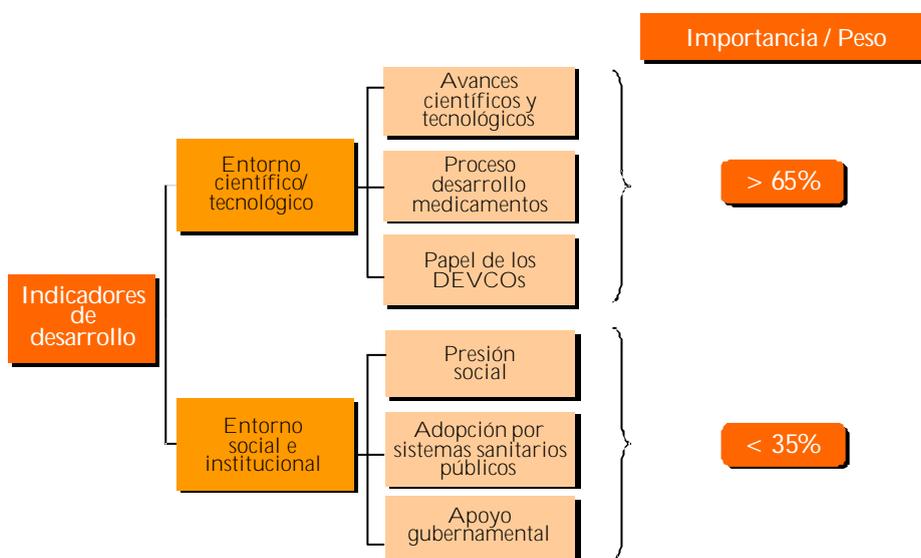


Como consecuencia de esta nueva realidad, tal como sugieren los miembros del FTF, se avecinan numerosos cambios: mayor número de enfermedades con tratamientos eficaces; mejora en la esperanza de vida y, sobre todo en la calidad de vida de las personas; incremento en todas las partidas que componen el gasto sanitario (en términos relativos al PIB); disminución de la participación del sector público en el total del gasto sanitario, con el consecuente incremento de protagonismo del sector privado; aparición de nuevos entrantes y nuevos modelos de negocio en el sector farmacéutico; e incremento moderado del número de medicamentos aprobados y mayor rentabilidad de éstos.

Estos cambios tendrán un gran impacto social y económico, no sólo por su sustancial peso en el PIB de los países, sino también porque su posible influencia en la salud y en los comportamientos de las personas hará que todos los sectores económicos se vean afectados, en mayor o menor medida. Consecuentemente, ante este entorno que se presenta, cada industria tendrá que evaluar los posibles impactos y la estrategia que debe seguir en función del escenario de desarrollo de la medicina personalizada.

Para facilitar este proceso de reflexión estratégica, en un entorno de elevada incertidumbre sobre la velocidad de implantación de estos cambios, el foro ha buscado estos indicadores que proporcionen información y que sean de utilidad para el seguimiento del entorno y consecuente adaptación de las estrategias empresariales (véase un resumen de los siguientes indicadores en la siguiente figura).

Principales indicadores que influirán en el desarrollo de la medicina personalizada según los miembros del FTF



No cabe duda, según los miembros del FTF, de que serán los factores tecnológicos los que tendrán mayor influencia en la velocidad del proceso. Sin embargo, también serán importantes y, por tanto, habrá que tener en cuenta los aspectos sociales e institucionales como elementos que podrían facilitar o poner trabas al aterrizaje de los avances tecnológicos en el sistema sanitario.

En conclusión, los avances en la ciencia del genoma y su aplicación fundamental, denominados medicina personalizada, están ya aquí para provocar un gran cambio que afectará no sólo a la enorme industria farmacéutica mundial y a los modelos de salud pública, sino también al estilo y calidad de vida de la sociedad en general y, como consecuencia de ello, a todos los sectores empresariales.

Fundación de la Innovación **Bankinter**.

1

CAPÍTULO 1

Prólogo

1

Prólogo

Es un honor y un placer el escribir unas líneas sobre el tema del presente libro. Tuve la suerte de participar en las reuniones que se realizaron durante los días 1-3 de diciembre de 2004 con el título "III Future Trends Forum Meeting", y aprender de las excelentes ponencias y discusiones que, como el lector podrá observar en este libro, fueron de gran importancia y trascendencia. Me atrevo a decir que, sin duda alguna, la Fundación de la Innovación Bankinter ha sido pionera y valiente al realizar un encuentro sobre un tema tan de futuro, pero de inmediato futuro, como es el de la medicina personalizada, por sus repercusiones sociales y económicas.

Es de conocimiento general el que un producto farmacéutico, muchas veces es muy beneficioso para la mayor parte de los usuarios, pero a veces no lo es para un número de consumidores. Este aparente enigma se comprende en la actualidad debido a los enormes avances en genética, especialmente el Proyecto Genoma Humano, el que claramente ha indicado la gran similitud entre todos los habitantes del planeta y a la vez el hecho de que no hay nadie igual, por ello la farmacogenómica es decir, el estudio de la respuesta individual a los fármacos, es de un interés fundamental.

El coste aproximado del desarrollo de un nuevo producto farmacéutico es de 1.000 millones de dólares, ya que requiere un estudio intensivo de la farmacocinética, farmacodinámica y múltiples interacciones, a lo que contribuye la participación en el mismo de un número, mejor cuanto más elevado, de sujetos. Pero todo ello no evita la posible aparición de problemas en la administración a un paciente concreto, con las consiguientes pérdidas económicas. Todo ello nos lleva cada vez más a la necesidad de implantar una medicina personalizada. La idea puede parecer del argumento de una novela de ciencia-ficción, pero afortunadamente no lo es: la tecnología avanza rápidamente y se espera que en breve se pueda conocer la secuencia del genoma de un individuo por un coste inferior a los 1.000 euros. Quizá para cuando se publique este libro, sea ya una realidad.

Naturalmente este tipo de tecnología, y por ejemplo la posibilidad apuntada recientemente en el trabajo de tres universidades americanas distintas, de indentificar rápidamente los "SNPs" (los polimorfismos de un solo nucleótido) en un genoma de forma eficaz y simple, nos servirá mucho en la comprensión de las respuestas individuales a los tratamientos con fármacos. La medicina personalizada, naturalmente también provocará muchos problemas sociales, que debemos abordar ya, en relación con aseguradoras, y los más importantes, los éticos, que conlleva el conocimiento genético a nivel individual. No obstante, los beneficios superan y superarán todos estos problemas.

Dr. D. SANTIAGO GRISOLIA

Premio Príncipe de Asturias de Investigación Científica y Técnica en 1990.

2

CAPÍTULO 2

Introducción

2

Introducción



Llega la salud a la carta

Comprometerse con el futuro no implica únicamente tener ojos para la nueva realidad tecnológica accesible, que nos seduce, invade y que tan notoriamente está modificando nuestros hábitos de comunicación, laborales o sociales. Nuestra vida posiblemente se encuentra hoy ante otra revolución crucial que no se va a conformar con sencillamente cambiarla, sino que busca mejorarla, cuidarla e incluso alargarla imprevisiblemente. Tras el anuncio en el año 2000 de la conclusión del primer borrador del genoma humano, la *medicina personalizada* presenta sus credenciales y comienza a intuirse en qué medida nos repercutirán los avances científicos y farmacológicos derivados del conocimiento y comprensión de la estructura genética de un individuo concreto.

Sin duda, nos enfrentamos a nuevas técnicas de medicina *a medida*, que nos encaminan hacia diagnósticos más precisos, estimaciones más fiables sobre el riesgo de padecer determinadas patologías y a tratamientos de enfermedades ajustados a perfiles genéticos individualizados o, más bien, segmentados. Nos acercamos a la prescripción médica en función del genotipo¹ o características genéticas y no sólo en función del fenotipo o caracteres observados, y a un nuevo contexto en el que puede quedar relegada la medicina tradicional basada principalmente en el análisis de síntomas y en la experiencia de los facultativos.

Debido a todo esto, la gigantesca industria farmacéutica se enfrenta a su mayor revolución, ahora que parece claro que el costoso y complejo método vigente para el desarrollo de medicamentos, basado en fármacos eficaces y seguros para una amplia mayoría de la población, se verá posiblemente suplantado por los últimos avances de nuevas ciencias como la *farmacogenómica* o la *farmacoproteómica*. Estas ciencias permitirán dirigir el fármaco a la persona adecuada o, mejor, al segmento de población indicado, lo que evitará en buena medida los efectos secundarios, optimizará la respuesta al medicamento y, probablemente, influirá directamente en los costes producidos por la falta de eficacia de un tratamiento.

Sin embargo, este horizonte también se vislumbra como un nuevo escenario difuso y proteico, en el que los modelos actuales de investigación, producción y distribución de medicamentos pueden verse alterados, en el que el futuro de los sistemas de salud pública, fuertemente dependientes del precio, efectividad y efectos secundarios de los tratamientos, está en vilo, en el que la sociedad se enfrenta a potenciales cambios de calidad y esperanza de vida a la vez que a la aparición de posibles nuevos conflictos éticos y morales, y en el que muchos sectores verán afectados en mayor o menor medida sus modelos de negocio.

1. Al final del documento se incluye un glosario con la descripción de algunos términos técnicos que aparecen en el presente texto

Una definición para medicina personalizada

Medicina personalizada, en el sentido en que se usará en este texto a partir de aquí, constituye un término genérico para describir todos aquellos avances en diagnósticos y tratamientos de enfermedades derivados del conocimiento y comprensión de la estructura genética de un individuo concreto. En la literatura específica, en ocasiones a este concepto se le denomina *medicina genomizada*, en el sentido de que se basa en descubrimientos relativos a la secuenciación del genoma humano para su desarrollo.

En general, no estamos hablando de tratamientos preventivos y/o curativos individuales a medida de cada paciente, sino de tratamientos más segmentados que se aplican a grupos de personas con características genéticas comunes. Una excepción a este principio la constituyen los tratamientos con células madre, que, a efectos de este informe, se ha decidido introducir como parte de las tecnologías que conforman la medicina personalizada, dado el posible impacto que tendrán en un futuro muy cercano.

No obstante, se ha querido dejar intencionadamente fuera de este documento aquellas investigaciones relacionadas con el estudio de la genética que hoy día presentan gran controversia legal y moral, y que se hallan aún en fases embrionarias lejanas de cualquier aplicación práctica razonable sobre las personas. Entre ellas se encuentran los estudios con clonación de organismos o la manipulación genética de éstos.

Antes de continuar, hay que reseñar que este capítulo, al igual que otras partes del documento, incluye algunos términos científicos o bien da por supuestos ciertos conocimientos y nociones muy básicos en el campo de la genética. En caso de duda, se recomienda leer previamente el anexo incluido al final del documento donde se describe qué es el genoma y qué ha constituido el proyecto de secuenciación de éste con algo más de detalle. También se ha incluido un somero glosario de términos que puede consultarse en cualquier momento.

Pero, ¿la medicina personalizada es algo nuevo?

El concepto de personalización de la medicina no es algo nuevo, sino que ha existido hasta la fecha dentro de la medicina tradicional en la forma de, por ejemplo, fórmulas magistrales a medida realizadas por el farmacéutico, trasplantes, tratamientos individualizados, etc. La principal diferencia que aporta este nuevo concepto es que la personalización del tratamiento se basa en el genoma del paciente en lugar de basarse en síntomas, prueba y error de tratamientos u otros métodos.

Consecuentemente, el reto está en usar el genotipo en vez del fenotipo a la hora de tratar a un paciente; de pasar de un análisis de síntomas, en el que la opinión y la experiencia del médico eran fundamentales, a un análisis basado en la información genética de las personas.

Hasta la fecha, la mayoría de los medicamentos se ha desarrollado bajo el paradigma de "un medicamento para todos", es decir, de forma que éstos fueran eficaces y seguros para una amplia mayoría de la población. Esto ha conllevado y conlleva varios problemas causados principalmente por la elevada variabilidad de respuesta a los tratamientos en función del genoma de cada individuo:

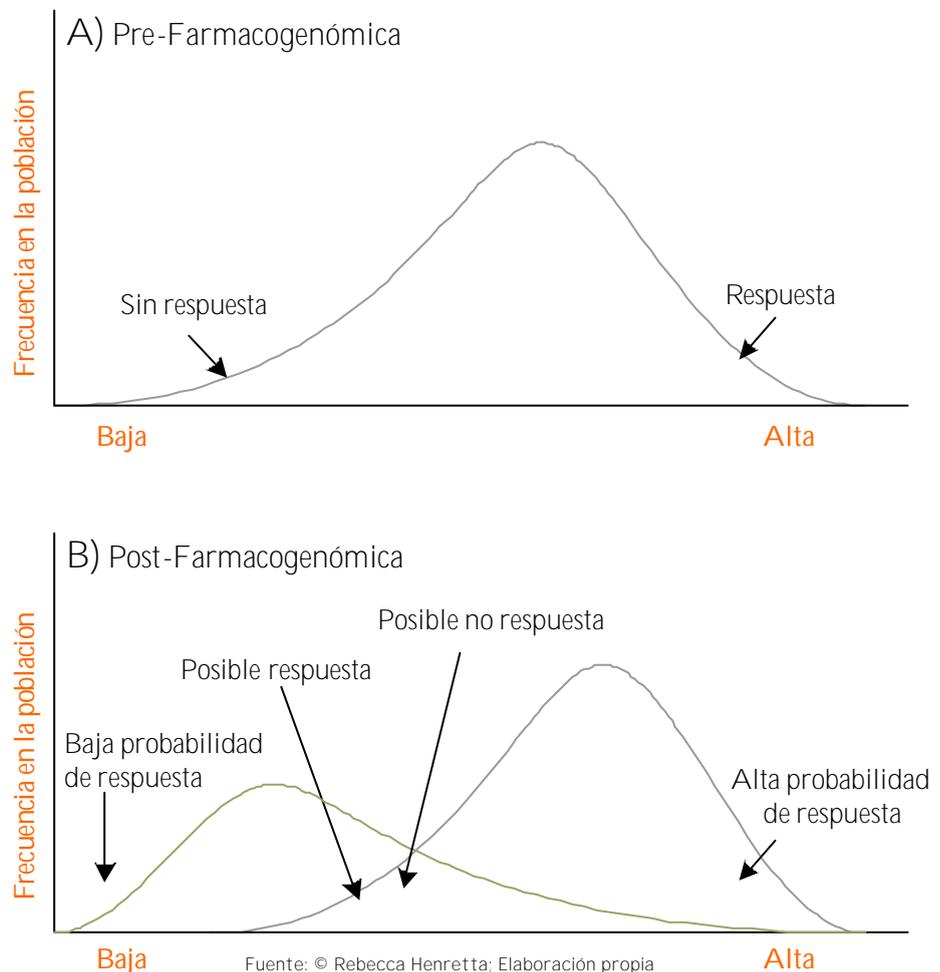
- Reducida eficacia de algunos medicamentos, que se ha plasmado en porcentajes de eficacia que no superan el 70% para enfermedades tan comunes como la epilepsia, la hipertensión o la diabetes.
- Elevada incidencia de efectos secundarios, con una estimación de hasta 2 millones de hospitalizaciones anuales en EE.UU. debidas a este concepto.
- Dificultad de lanzar nuevos medicamentos al mercado como consecuencia de la elevada variabilidad de respuesta que se produce entre la población en general.

En este contexto, y tal como se ha citado anteriormente, los últimos avances están llevando a la aparición de nuevas ciencias que influirán decisivamente en el proceso de desarrollo y aplicación de nuevos medicamentos. Se trata de la farmacogenómica, que estudia la forma en la que la herencia genética de una persona afecta a la respuesta del organismo a un fármaco, y la farmacoproteómica, que va un paso más allá y estudia cómo los fármacos influyen en la transformación del genoma en proteínas.



Consecuentemente, entender el funcionamiento genético será la clave para crear medicamentos personalizados con mayor eficacia y seguridad y solventar muchos de los problemas de la medicina tradicional.

Evolución de la respuesta al medicamento antes y después de la Farmacogenómica



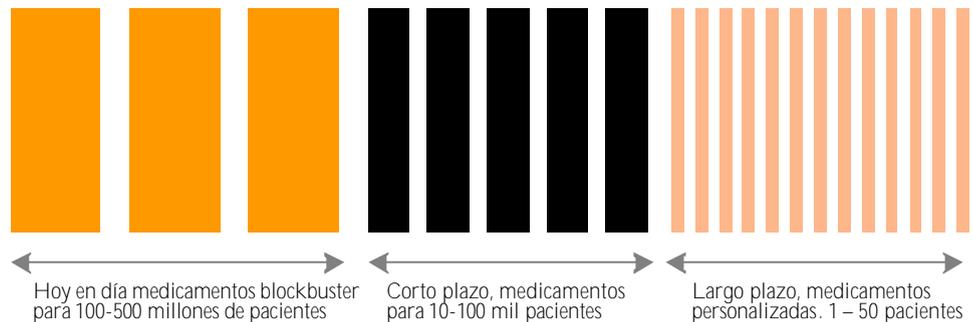
Concretamente y, tal como muestra la ilustración anterior, a la hora de enfrentarse a un medicamento en el estado actual de la era pre-farmacogenómica (a), los individuos se dividen en dos grupos: los que no responden a él y los que sí, que son la mayoría. La farmacogenómica (b) permitirá realizar una mayor segmentación de los pacientes en función de su perfil genético. Así, en el grupo de los pacientes que responden a un medicamento, habrá individuos con una alta probabilidad de respuesta a un medicamento y otros con baja probabilidad. Igualmente, dentro de los pacientes sin

respuesta, habrá algunos con mayor posibilidad de respuesta y otros con una probabilidad de respuesta más reducida. La farmacoproteómica aún llegará más allá y permitirá hacer segmentaciones en función del proceso de fabricación de proteínas por parte del genoma. Esta segmentación llevará, tal como se muestra en la siguiente figura, a la aparición de numerosos medicamentos orientados a grupos cada vez menores de la población, para los que se mejorará la eficacia y se disminuirán los efectos secundarios en comparación con medicamentos más de aplicación más amplia.

Segmentación progresiva de la aplicación de medicamentos personalizados a la población

- Poco segmentados
- Efecto terapéutico limitado
- Mismo medicamento para muchos tratamientos
- Efectos secundarios

- Incremento de la segmentación
- Más efectividad terapéutica
- Menos rango de aplicación de cada medicamento
- Métodos a medida



Fuente Roland Berger Strategy Consultants: Elaboración propia

En muchos casos, esta segmentación llevará a la categorización de nuevas enfermedades, dado que la actual, basada en síntomas, podrá expandirse una vez que se tenga un mayor conocimiento del proceso de desarrollo de esas enfermedades en función de variaciones en el genoma de los pacientes. Consecuentemente, a modo de ejemplo, podríamos pasar a tener de tres tipos de enfermedades diferentes donde ahora sólo se está diagnosticando cáncer de pulmón.

Todos estos conceptos también abren nuevas áreas de trabajo y aplicaciones en el campo de los tratamientos preventivos, los cuales podrán diseñarse en función del código genético de la persona y su propensión a sufrir determinadas enfermedades.

Para conseguir las ventajas de la segmentación de tratamientos será clave el desarrollo de *biomarcadores*, es decir, cualquier sistema basado en el conocimiento genético que permita obtener información previa sobre el tratamiento más adecuado para un paciente y enfermedad determinados.

¿Y por qué medicina personalizada?

Evidentemente el compromiso que la **Fundación de la Innovación Bankinter** ha establecido con la sociedad, basado en la neutralidad e independencia para detectar y monitorizar tendencias emergentes actuales, no ha podido dejar a un lado esta realidad y, a través de su proyecto "**Future Trends Forum**" (FTF), aporta, en este cuarto encuentro, su visión y conclusiones sobre el impacto económico y social que supondrá la inminente puesta en marcha de la medicina personalizada.

Los miembros del FTF proponen libremente, votan y, finalmente, deciden el tema que será posteriormente debatido en profundidad, con la asistencia de los mejores especialistas, en un encuentro que se realiza semestralmente. Así, en esta cuarta edición se decidió abordar la posible aplicación de la secuenciación del genoma humano en el ámbito de la medicina y la farmacología, ya que resulta cada día más palpable que éste es uno de los avances científicos con un potencial de impacto más profundo y, sobre todo, inevitable.

Actualmente, existe una serie de factores recientes que son caldo de cultivo ideal para que la implantación de una medicina personalizada empiece a ser una realidad, no simplemente algo en el ámbito de la ciencia ficción. Concretamente, hablamos de los siguientes aspectos:

- *Conocimiento molecular y del genoma*, a raíz de la finalización del proyecto de secuenciación del genoma humano en el año 2000, el cual ha sido uno de los grandes hitos de la ciencia en la historia de la humanidad.
- *Avances tecnológicos continuados y mayor capacidad de tratamiento de la información*, con costes de tratamiento de los componentes básicos del código genético en claro descenso (se han reducido de 2 dólares a 1 céntimo en los últimos 8 años) y que empiezan a permitir pensar en realización de pruebas económicamente asequibles para hallar el genoma de individuos concretos en un plazo de 1 a 2 años. Como veremos posteriormente, la obtención del genoma y sus más de 3.000 millones de componentes ha pasado a ser un problema de tratamiento de la información y, como tal, está evolucionando y evolucionará de acuerdo con los avances de la informática.
- *Mayor conocimiento del proceso de desarrollo de muchas enfermedades y su relación con el código genético de las personas.*

Mis notas

Otras visiones sobre el desarrollo de la medicina personalizada

Finalmente, debe señalarse que, aunque las opiniones vertidas en este documento se encuentran dentro del marco de la visión mayoritaria sobre este tema, existen otras opiniones respecto al desarrollo de la medicina personalizada y sus posibles repercusiones. Sus argumentos y puntos de vista quedan igualmente reflejados en este apartado, con el fin de enriquecer la perspectiva del lector y su toma de decisiones al respecto.

El aspecto clave en el que otras visiones difieren con respecto al punto de vista general es la importancia del genoma en el desarrollo de enfermedades. Según estas otras opiniones, la importancia del entorno (condiciones ambientales, estilos de vida y estructuras sociales) es mucho más importante que el código genético cuando se trata de explicar el desarrollo de enfermedades, dado que el entorno interactúa con los genes y los altera continuamente.

Como consecuencia de ese punto de vista, la medicina personalizada, entendida tal como se ha definido a efectos de este informe, no tendrá un impacto significativo en la mejora de la eficacia y reducción de efectos secundarios de los tratamientos médicos. En cambio, sí tendrá un impacto significativo en los costes sanitarios derivados del nuevo paradigma.

La principal conclusión que se extrae es que, pese a que es muy necesario mejorar el conocimiento que se tiene sobre las enfermedades, en lo que el conocimiento del genoma tendrá claramente un impacto positivo, es necesario gastar parte de esos recursos en prevención y campañas de cambios de hábitos. Estas acciones (como, por ejemplo, campañas en pro de una dieta sana, prevención de accidentes de tráfico, etc.) tendrían posiblemente mayor efecto que los beneficios obtenidos por toda la inversión dedicada a medicina personalizada.

FTF: Faro de tendencias

El "Future Trends Forum" se ha convertido en verdadero escaparate del "código genético" de Bankinter: la innovación y su compromiso con la vanguardia. Constituye un foro en el que líderes de opinión, expertos de distintas áreas del conocimiento, científicos e intelectuales de primer orden a escala internacional buscan anticiparse al futuro inmediato, detectando tendencias sociales, económicas y corrientes tecnológicas, analizando su posible incidencia en distintos ámbitos y determinando las conclusiones

Mis notas



que merecen ser divulgadas y proyectadas. Todo ello, a través de una metodología donde la "multidisciplinariedad", la neutralidad y la globalidad constituyen los ejes esenciales para garantizar a la sociedad que tanto las conclusiones y diversidad de visiones que pueden extraerse de este encuentro sobre medicina personalizada como cualquier otra nueva respuesta al futuro cuentan con unos índices de rigor, solvencia y credibilidad absolutos.

En las siguientes páginas se despliegan los análisis que el FTF, junto con la escuela de negocios **ESADE** como asesor metodológico, ha desarrollado sobre el posible impacto de la medicina personalizada en áreas como el sistema sanitario público, la industria farmacéutica y biotecnológica, nuestra sociedad, así como en otros sectores afectados. Para ello, el documento, además del resumen ejecutivo y de este capítulo de introducción, consta de un capítulo en el que se fijará el contexto adecuado para la comprensión tanto tecnológica como económica y empresarial de la medicina personalizada, así como de un último capítulo de conclusiones donde se mostrará la visión del FTF sobre posibles escenarios de futuro e impactos más probables.

Sin duda, nos encontramos ante otro ejemplo del compromiso de la Fundación de la Innovación Bankinter, en su intención de incrementar la sensibilidad social por la tecnología y la investigación, y de estimular así la creación de oportunidades empresariales basadas en las tendencias emergentes detectadas.

Un proyecto que consolida la actitud pro-activa y la posición de vanguardia de Bankinter frente a la sociedad.

33

CAPÍTULO 3

Presente y Contexto de la Medicina Personalizada

3

Presente y Contexto de la Medicina Personalizada



El presente capítulo tiene como objetivo fijar el contexto necesario para la comprensión adecuada de algunos de los aspectos más interesantes de los avances derivados de la investigación del genoma; en especial, de las aplicaciones médicas que se derivan, en lo que muchas veces se denomina medicina personalizada o medicina genomizada, así como las principales tecnologías disponibles asociadas.

También es necesario profundizar en el contexto de desarrollo y las posibles implicaciones para los actores principales en este escenario, como son la industria farmacéutica y biotecnológica, los sistemas sanitarios públicos, otros sectores afectados como la industria aseguradora e, incluso, la propia sociedad.

3.1. Evolución de la medicina personalizada

Pasado

La medicina siempre ha sido personalizada: el médico, el hechicero, el curandero u otros agentes, desde los tiempos más antiguos, observaban directamente al paciente intentando encontrar un remedio para su mal. En ocasiones preparaban tratamientos farmacológicos, a base de mezclar sustancias que tenían a su alcance, viendo que eran beneficiosos para el paciente.

Sin embargo, a medida que la humanidad iba acumulando conocimiento y sistematizaba la relación entre drogas y sus efectos beneficiosos, fue generalizando las recetas para elaborar estas sustancias. Concretamente, es en la Grecia de Hipócrates (siglo IV a. C.) donde la medicina comenzó a ganar un cierto carácter científico y se escriben las primeras recetas.

En el siglo XVI, el médico suizo Theophrastus Phillippus Aureolus Bombastus von Hohenheim, más conocido por Paracelso, comenzó a correlacionar procesos químicos observados en la naturaleza con procesos internos vitales del ser humano e introdujo en la farmacología componentes químicos más complejos, como el mercurio o el antimonio. La visión de los procesos del organismo como procesos químicos estaba fraguando en la humanidad.

Sin embargo, aun con la evolución de la farmacia en los siglos posteriores, hasta principios del siglo XIX, los médicos, boticarios y químicos seguían preparando localmente sus ungüentos, jarabes y píldoras, a partir de materias sencillas a su alcance y a medida para cada paciente.

Fue entonces cuando alguno de estos profesionales comenzó a fabricar más cantidad de producto de la que necesitaba su paciente y lo almacenó para futuros enfermos. Comenzaba, así, la era industrial del medicamento.

En esta era industrial, con la aparición de las grandes empresas farmacéuticas que fabricaban grandes cantidades de un mismo fármaco y que aplicaban a grandes segmentos de la población, la medicina se volvió más orientada a tratamientos globales. Al fin y al cabo, los humanos éramos lo suficientemente parecidos entre nosotros como para reaccionar de manera semejante ante los mismos productos químicos. Desde entonces el sector farmacéutico no ha hecho más que crecer y crecer hasta nuestros días, en los que la industria global mueve unos 350.000 millones de dólares anualmente, cifra similar a la de la industria automovilística.

Presente

Sin embargo, en cierto modo, todo empezó a cambiar en 1953, cuando los científicos Watson y Crick propusieron el modelo de doble hélice de la molécula de ácido desoxirribonucleico (ADN) que conforma nuestros genes, que se encuentra en los cromosomas de todas las células de organismos vivos y que, como ellos mismos contaron, contienen el secreto de la vida¹.

Mis notas

En los cincuenta años transcurridos desde ese fundamental descubrimiento y nuestros días, se ha avanzado mucho en conocimiento y en desarrollo de técnicas que han permitido desentrañar mejor y comprender el funcionamiento de la estructura química sobre la que se asienta la genética.

Así, se han desarrollado cada vez mejores técnicas para identificar las bases existentes y el orden que ocupan en una secuencia concreta de ADN y se han identificado cuáles de ellas pertenecen a genes. De este modo, se están identificando más y más genes, se están aislando y se está comprendiendo su función mediante técnicas tales como la introducción en otros organismos o cultivo celular, correlacionando su mal funcionamiento con ciertos desórdenes del organismo y creando así nuevas estrategias para comprender e intentar curar enfermedades.

Proyecto Genoma Humano

En 1990, la comunidad científica, junto con ciertos intereses económicos de empresas privadas dedicadas a la secuenciación de bases del ADN, y junto con el establecimiento de un consorcio público multinacional donde estaban Estados Unidos, Reino Unido, Francia, Japón, China y Alemania², comienzan a converger hacia un

1. En este punto se recomienda leer el apéndice A en el que se realiza una descripción sencilla de qué es y qué significa el genoma humano.

2. Posteriormente se añadieron más países

proyecto faraónico y no exento de competencia, consistente en secuenciar los millardos de bases A, C, T y G que se encuentran en el genoma humano e identificar, además, la posición de los aproximadamente 25.000 genes que en él se encuentran. Este proyecto también permitiría encontrar nuevos métodos más rápidos y baratos de secuenciar bases, así como nuevos desarrollos informáticos que simplificaran el manejo de la ingente cantidad de información que se venía encima a los científicos.

El proyecto, con un presupuesto de más de 3.000 millones de dólares y un plazo inicial de 15 años, se ha convertido en uno de los más importantes de la historia de la humanidad, situando a la genética entre los grandes empeños científicos junto a la llegada del hombre a la Luna o el desarrollo de la energía nuclear.

El primer borrador del genoma se obtuvo en junio de 2000, cinco años antes de lo previsto, debido a la aparición de nuevos adelantos que permitieron acelerar y abaratar el proyecto.

Futuro

¿Qué hemos conseguido al secuenciar el genoma completo de una persona? En primer lugar, el desarrollo y perfeccionamiento de técnicas que permiten abaratar los costes de secuenciación hasta el punto de que sea factible la posibilidad de secuenciar completamente el ADN de un humano determinado y no sólo de un humano tipo.

Se está hablando incluso de que en pocos años sería posible secuenciar el genoma de una persona concreta por unos 1.000 dólares. Se trata de una cantidad que parece razonable para incluir este análisis entre las pruebas diagnósticas comunes. Esto mejoraría exponencialmente el entendimiento de las enfermedades (qué modificaciones en los genes pueden estar implicadas en ellas, qué es lo que hacen o dejan de hacer), y por tanto, disparar las posibilidades de mejora y curación de muchos pacientes a través de tratamientos más adecuados a sus perfiles genéticos.

¿Y qué hay después del genoma? Las secuencias de bases de aminoácidos especificadas en el genoma definen cómo fabricar las proteínas componentes de los tejidos de los seres vivos. A partir de algo más de veinte aminoácidos básicos se tiene la increíble diversidad de la vida.

Ahora, por tanto, toca enfrentarse al análisis de las proteínas: cómo se forman, cuál es su estructura, qué propiedades tienen, cómo se agregan unas con otras, qué efectos para la salud genera un fallo en éstas, su ausencia, su exceso, etc.

Sin duda, constituye otro enorme reto para la comunidad científica: ya no se enfrenta tan sólo a cuatro bases nitrogenadas que se alinean en una estructura unidimensional a lo largo de la molécula de ADN, sino a más de veinte aminoácidos, formando complejas moléculas con estructuras tridimensionales, que se unen entre sí para formar los tejidos y resto de sustancias de los seres vivos.

No obstante, de estos enormes retos surgen elevadísimas expectativas en el campo del desarrollo de nuevos fármacos, como son las siguientes:

- El análisis de partes específicas del genoma de una persona, incluido un no-nato, permitirá mejorar significativamente el diagnóstico de riesgo de padecer futuras enfermedades, tanto en precisión como en el número de distintas enfermedades abarcadas.
- La identificación, mediante análisis genético, de cuál será la precisión de un medicamento en un individuo concreto, así como el nivel de los efectos secundarios, en principio, permitirá ahorrar dinero y efectos negativos al no suministrar medicamentos a quienes no les servirían.
- El desarrollo de medicamentos a nivel molecular, especialmente adaptados a diseño genético de un individuo concreto, permitirá avanzar en lo que denominaríamos medicina a medida o medicina individualizada.
- Y por último, sería posible corregir enfermedades mediante la reparación de tejidos fabricados a partir de la diferenciación de células madre del propio paciente.

3.2. Estado actual de la ciencia

Sin duda, la secuenciación del genoma ha significado un importantísimo avance que nos permitirá asistir, en los próximos años, a una auténtica revolución en las técnicas de diagnóstico basadas en el análisis del ADN, así como en el diseño y desarrollo de nuevos fármacos más eficaces y seguros.

No obstante se debe ser cauto, ya que aún queda pendiente mucho trabajo por delante, tanto a nivel de entendimiento de las funciones de los genes y sus relaciones con enfermedades como en el entendimiento de los mecanismos de generación de proteínas y el funcionamiento de éstas. En esencia, son muchos interrogantes que hacen dudar de hasta qué punto se podrán satisfacer todas las expectativas creadas, a qué

precio y con qué celeridad vendrán las innovaciones en el tiempo. En este sentido, el presente apartado pretende describir someramente cuál es la situación actual en la investigación y desarrollo de la medicina personalizada.

Son muchos los descubrimientos y avances que se han hecho en los últimos siglos, especialmente en el XX, útiles para el desarrollo la medicina personalizada. La genética clásica, encabezada por Méndel, la teoría de la evolución de las especies de Darwin o la estructura de doble hélice de la molécula de ADN de los científicos Watson y Crick son conocidos hitos de esta historia.

No obstante muchos más avances, especialmente los realizados en los últimos años, orientados en gran medida al desarrollo de tecnologías que han permitido industrializar, escalar, automatizar y abaratar procedimientos de secuenciación, inicialmente realizados por los científicos de maneras más o menos artesanales, han disparado actualmente la velocidad y expectativas depositados sobre este tipo de medicina. Entre ellos cabe mencionar sistemas de simulación informática de la estructura genes y proteínas, que han permitido el desarrollo de modelos teóricos que posteriormente buscar en la naturaleza, o los mecanismos de nanotecnología, que permiten trabajar a niveles moleculares hace algunos años inimaginables.

Tradicionalmente se ha trabajado de muchas maneras: descubriendo poco a poco genes y proteínas, así como su función en el organismo, identificando fragmentos de cadenas de ADN que posteriormente se ha averiguado cómo concatenar o hallando fenómenos físicos y químicos que han actuado como marcadores de las distintas estructuras con las que hay que trabajar en este campo. Son aspectos que poco a poco se han ido, de alguna manera, sistematizando e incluso industrializando, hasta poder decir que hoy en día se trabaja en cinco aspectos fundamentales o tareas bien diferenciadas en la investigación, desarrollo y puesta en valor de la medicina relacionada con el genoma: *secuenciación*, *identificación de genes*, *expresión de genes*, *expresión de las proteínas* y, por último, *identificación de las funciones de estas últimas* (véase figura).



Los tres primeros aspectos se relacionan con el dominio de la *farmacogenómica*, es decir, la ciencia farmacéutica que aprovecha los descubrimientos e investigaciones realizados con genes, mientras que los dos últimos lo hacen con la ciencia *farmacoproteómica*, relacionada con las proteínas que especifican los genes.



Aunque existen empresas y laboratorios implicados en tareas e investigaciones relacionadas con cualquiera de estas cinco etapas y, tradicionalmente, se han hecho numerosos descubrimientos aislados que encajarían en cualquiera de estas cinco etapas, es posible decir que, actualmente, la ciencia en general se encuentra básicamente entre la segunda y tercera fase, es decir, en el análisis de los genes contenidos en las cadenas de ADN.

Para que la medicina personalizada se convierta en una realidad no será necesario haber avanzado hasta el final de la quinta etapa, sino que podrán obtenerse resultados una vez se obtengan avances significativos en la tercera fase. El avance en el resto de fases permitirá aumentar aún más la eficacia de los tratamientos y desarrollar tratamientos enfocados a perfiles más específicos de la población.

Secuenciación

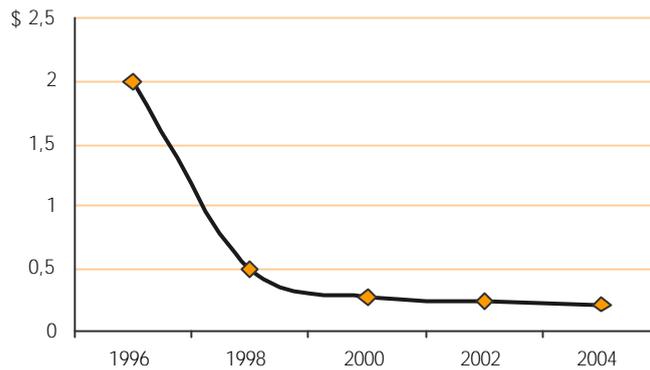
El primer paso ante el genoma consiste en secuenciar, esto es, identificar el orden específico que las bases nitrogenadas A, G, C, y T ocupan en el ADN tipo de una especie. Es algo así como identificar en qué secuencia están escritas las letras de un libro, paso indispensable antes de intentar averiguar cómo se deben leer los párrafos y capítulos que contiene, y mucho antes de intentar comprender las historias relacionadas en él.

El Proyecto Genoma Humano (HGP según sus siglas inglesas) se ha dedicado a la faraónica labor de identificar el orden de los 3.000 millones de bases presentes en el ADN humano.

Empresas como Celera Genomics o el propio consorcio internacional del Proyecto Genoma Humano han destacado en el desarrollo de técnicas para el secuenciado de bases, así como para el almacenamiento y el procesado de toda esta información.

Los avances dependerán de la posibilidad de secuenciar el genoma de un organismo concreto (por ejemplo un paciente determinado), en vez del genoma típico para un individuo representativo genérico. Esto será posible gracias al desarrollo de tecnologías de secuenciado automático ultrarrápido, que, entre otras mejoras, permiten un abaratamiento continuo del precio de secuenciado de las bases.

Evolucion del coste por base secuenciada



La caída continua del coste de secuenciación es fundamental en las aplicaciones prácticas del Proyecto Genoma Humano.

Fuente: Ren Ee Chee; Elaboración propia.

Identificación de genes

La siguiente tarea consiste en identificar a los genes, unos 25.000 en el genoma humano, contenidos en la cadena de ADN.

En esencia los genes son agrupaciones de bases nitrogenadas del genoma que codifican una función concreta en el organismo. Es interesante indicar que no todas las bases encontradas en la secuencia de una cadena de ADN pertenecen a genes; de hecho, sólo el 3% lo hace, el resto del ADN no especifica ninguna función conocida (se conoce por ADN egoísta).

Muchas son las técnicas y tecnologías existentes actualmente para la identificación de genes, desde sencillas técnicas basadas en la observación del fenotipo de un individuo, como el color de los ojos o la presencia de una enfermedad hereditaria, hasta complejos mecanismos de análisis a nivel molecular. Describir estos mecanismos se sale fuera del alcance del presente informe.

Diferenciación de la expresión de los genes

Se denomina *expresión de un gen* al proceso por el cual la información codificada en un gen se convierte en estructuras presentes y operativas en una célula.

Su conocimiento, es decir, saber cómo funcionan y se manifiestan los genes, constituye el siguiente reto en el análisis de la medicina personalizada.

Mis notas

Se trata de un importante avance sobre el punto anterior, ya que se trata no sólo de averiguar dónde se sitúa un gen y qué secuencia de bases lo forma, sino también de empezar a comprender su función, cómo y dónde se activa, qué produce su mal función, qué tipos de mutaciones se pueden producir, etc.

Se está en el dominio de la farmacogenómica, con el surgimiento de los primeros principios moleculares útiles para fabricar medicamentos destinados a perfiles genéticos determinados, donde empresas como Millenium Pharmaceuticals, Curagen, Sangamo, Gene Logic, Quark, y algunas más están realizando un importante esfuerzo en el desarrollo y comercialización de aplicaciones prácticas de estas tecnologías.

Diferenciación de la expresión de las proteínas

Al final, la función básica del gen es codificar una proteína. Por tanto, el siguiente paso es entender qué proteínas se fabrican y para qué. Se trata de un reto complejo tanto a nivel molecular como de tratamiento de la información, dado que en este caso más de veinte aminoácidos se combinan formando millones de estructuras moleculares conocidas por proteínas, con propiedades complejas: diferentes entre sí, tridimensionales, con pliegues, propiedades especiales de adyacencia y agregación. Proteínas cuyo exceso, defecto o mala formación son responsables de todo tipo de enfermedades.

La búsqueda de soluciones farmacológicas derivadas de estas investigaciones nos sitúan al inicio de la farmacoproteómica en la que empresas como Vertex, Praecis, Abgenix o Medarax se destacan por su trabajo relacionado con este punto.

Identificación de las funciones de las proteínas

Se trata de la fase más avanzada, en la que la comprensión de la función de la proteína es completa, en la que es posible activar y desactivar genes, diferenciar células a partir de células madre, facilitar o impedir la producción de proteínas, crear tejidos, diseñar terapias genéticas, etc.

3.3. Estado actual de la tecnología

El proyecto de secuenciación completa del genoma humano, así como las múltiples aplicaciones que ya hoy en día se le están dando a los avances en el campo de la genética, ha permitido el desarrollo de toda una industria de proveedores de soluciones tecnológicas, técnicas y procedimientos que proporcionan una plataforma fundamental tanto para la industria farmacéutica como biotecnológica, que serán las encargadas del desarrollo de fármacos y tratamientos adaptados al perfil genético de las personas.

El presente apartado pretende acercar al lector a los principales grupos de tecnologías actualmente implicadas en los desarrollos relacionados con la investigación del genoma, sin pretender siquiera abarcar completamente los distintos tipos de técnicas actualmente disponibles.

Bioinformática

Los 3.000 millones de bases que conforman el genoma humano o los 25.000 genes que codifican proteínas del genoma dan una idea de la cantidad de información que se hace necesario almacenar y analizar. De ello se derivan muchos problemas de cálculo computacional elevado, como identificar determinadas secuencias, repeticiones u otras estructuras dentro de una cadena de ADN que nos permitan recomponer el enorme rompecabezas surgido de la identificación de miles de fragmentos de ADN en distintos experimentos o predecir la estructura tridimensional y las propiedades que tendrá la molécula de una proteína concreta especificada por un gen o grupo de ellos.

Por tanto, ha sido necesario desarrollar toda una rama nueva de la informática, a la que se le denomina *bioinformática*, que agrupa multitud de técnicas y soluciones desarrolladas en muchas ocasiones ad hoc para problemas muy concretos, entre las que se encuentran herramientas de software de visualización, simulación y predicción de estructuras moleculares, de concatenación de trozos de ADN, sistemas de almacenamiento y recuperación de datos genéticos, etc. En los últimos años, además, se ha producido una explosión la información genética al alcance del público, sobre todo en la propia Internet, que ha implicado el desarrollo de un nuevo conjunto de herramientas para recuperar y analizar convenientemente los datos disponibles.

Secuenciadores

El descubrimiento, en 1983, de la reacción en cadena de la polimerasa o PCR³ constituyó un avance fundamental en la secuenciación de las bases de ácidos nucleicos que se alinean formando la estructura del ADN, es decir, la identificación de cuál es el orden que ocupan las sobradamente conocidas bases A, C, T, G en el genoma, así como en el entendimiento de esta estructura.

Se trata de un proceso químico por el cual se realizan múltiples copias de una molécula de ADN o porción específica de ésta, provocando, en cierta manera, una amplificación de la muestra a niveles macroscópicos y, por tanto, observables y medibles con los instrumentos disponibles en el laboratorio.

3. Del inglés Polymerase Chain Reaction

Otro avance importante en este sentido se realizó entre 1985 y 1991 con la invención del secuenciador de fluorescencia automatizado de ADN (*automated fluorescence DNA sequencer*), a partir del cual se han ido desarrollando posteriormente otras técnicas más avanzadas como el *slab gel* o secuenciadores basados en capilaridad. Estas tecnologías se apoyan en mecanismos que permiten conseguir fluorescencias en las moléculas de ADN que son detectadas por un chip sensible a este tipo de radiación luminosa, que identifica automáticamente el orden de la secuencia de bases nucleicas encontradas.

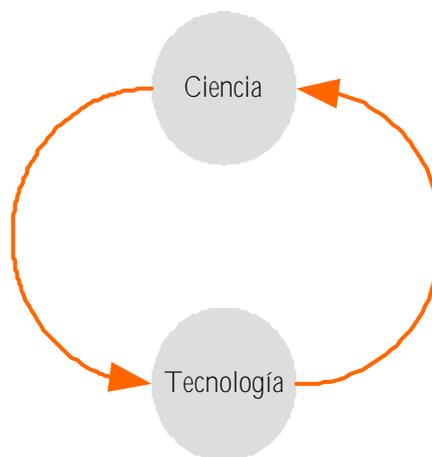
Biochips

Un *biochip* es un dispositivo que implementa una colección de tests miniaturizados de laboratorio que se repiten en una matriz (*microarray*) capaz, a partir de una pequeña porción de ADN, de realizar miles de análisis al mismo tiempo y de detectar, por ejemplo, la presencia de diferentes genes simultáneamente.

Empresas como Affymetrix, Orchid Bioscience e, incluso, la compañía Motorola están aprovechando las posibilidades que ofrecen la producción y aplicación de *biochips*.

Tecnologías para el futuro

Un descubrimiento científico de un marcador, fenómeno físico, químico o biológico que describe un fenómeno que nos permite conocer más sobre la estructura biológica de genes y proteínas es seguido normalmente de una automatización, industrialización y abaratamiento del procedimiento realizado por avances tecnológicos, que, a su vez, producen nuevos avances en la ciencia permitiendo nuevos descubrimientos.





Muchos son los últimos avances en los diferentes campos útiles para el desarrollo de soluciones médicas y farmacológicas basados en descubrimientos sobre el funcionamiento del genoma. Entre ellos se encuentra la aplicación de la espectroscopia de masas para acelerar los procesos de separación, análisis y adquisición de datos de secuencias de ADN. Igualmente, el desarrollo de los análisis integrados en chips, tal como se han descrito en el punto anterior, promete constituir una rama de la tecnología por explotar en los próximos años.

La disminución del tamaño de las muestras necesarias para un análisis y el incremento de la velocidad de éstos hasta el punto que se conviertan en avances útiles para el diagnóstico de enfermedades son también aspectos que marcan la evolución futura de todas estas tecnologías y descubrimientos.

Para poder llevar estas tecnologías del laboratorio a los hospitales es sin duda necesaria la simplificación de los procedimientos implicados, así como su automatización, industrialización y abaratamiento por medio de máquinas automáticas y de sencillo mantenimiento.

3.4. Ejemplos prácticos

La clínica Mayo

La prestigiosa clínica de salud Mayo, en Estados Unidos, con su modelo característico de atención al paciente con un enfoque integral, es una de las pioneras en la utilización de la información del genoma en sus análisis de pacientes. Esta clínica ha venido realizando tradicionalmente complejas correlaciones entre pacientes, diagnósticos y resultados de laboratorios clínicos, a los que está añadiendo información genética del individuo analizado.

El objetivo de Mayo es, sobre todo, permitir al médico determinar virtualmente cómo va a responder un paciente a un tratamiento concreto basándose en su perfil genético y excluir medicinas con posibles efectos adversos antes de comenzar el tratamiento real.

En esta línea, Mayo firmó, en 2002, un acuerdo con IBM para desarrollar una gran base de datos genéticos que permita facilitar a los investigadores del centro un acceso más rápido tanto a información del genoma como de pruebas clínicas y de laboratorio. El principal objetivo que se persigue es la mejora de los diagnósticos, la identificación de los procesos más adecuados y el diseño de tratamientos más efectivos.

Un medicamento genómico: Herceptin

Roche fue la primera compañía en lanzar un medicamento desarrollado para un perfil genético determinado, el Herceptin. Este medicamento va destinado a aproximadamente un 30% de las mujeres con cáncer de mama metastásico, el cual se desarrolla por sobreproducción de las proteínas necesarias para el crecimiento y la división celular, en este caso por la sobreexpresión de la proteína HER2. El Herceptin es un anticuerpo monoclonal que está diseñado específicamente para reconocer y unirse a las proteínas HER2, impidiendo que ésta cause un crecimiento excesivo de células cancerosas y ayudando al sistema inmunológico a combatir el cáncer.

3.5. Contexto de desarrollo de la medicina personalizada

Tras mostrar cual es el grado de desarrollo actual de la medicina personalizada y de las tecnologías que la hacen posible, interesa ahora conocer cuál es el contexto en el que ésta se produce y cuáles las posibles implicaciones para los principales actores relacionados con ella. Se dejará para el capítulo siguiente la aportación concreta que hace el FTF acerca de los escenarios y principales implicaciones futuras, así como las consecuencias más inmediatas de los actuales desarrollos en este campo.

Cadena de valor del sector sanitario

Para poder evaluar y entender más en detalle el desarrollo e impacto de la medicina personalizada es importante enmarcarla dentro del entorno en el que se producirá y concretamente a través de la cadena de valor del sector sanitario. Tal como muestra la siguiente figura, está compuesta por las siguientes actividades/participantes:

Mis notas



Como puede verse los principales eslabones de la cadena son los siguientes:

- **Regulador.** Es el primer elemento de la cadena del sector sanitario, ya que marca las reglas del juego en las que se mueve el resto de las actividades de la cadena de valor. En este caso, se ha considerado oportuno su consideración dada la elevada importancia de la regulación en el sector. En esta categoría entran tanto los gobiernos y organizaciones públicas internacionales como las agencias reguladoras encargadas de la aprobación de nuevos medicamentos (por ejemplo, la FDA en EE.UU y la EMEA en Europa).
- **Proveedores de tecnología (TECPROs).** Son aquellas empresas que proporcionan la tecnología necesaria tanto para el desarrollo de medicamentos como para el desarrollo del resto de actividades de la cadena de valor. La elevada importancia de la tecnología para el desarrollo de la medicina personalizada, incluyendo nuevos campos como la bioinformática, hace que estos proveedores puedan incrementar su importancia en los próximos años.
- **Industria farmacéutica y biotecnológica (DEVCOs).** Son las compañías que desarrollan y proveen los fármacos y similares que permiten al resto de los elementos de la cadena suministrar los tratamientos adecuados a los pacientes. Dichos fármacos tienen que cumplir los requisitos necesarios que las agencias reguladoras establecen para poder ser comercializados.
- **Proveedores de servicios de asistencia sanitaria (PSASs).** Son los encargados de proporcionar, en ambulatorios u hospitales, las pruebas de diagnóstico y los tratamientos preventivos o curativos necesarios a las personas que sufren o tienen probabilidad de sufrir alguna dolencia o enfermedad. Generalmente, los servicios de asistencia sanitaria han estado más enfocados a la curación que a la prevención, aunque se observa un cambio de tendencia que es más acentuado en países como EE.UU.
- **Prescriptor.** Aunque el papel de prescriptor de los tratamientos médicos adecuados a un paciente podría incluirse dentro del eslabón anterior de la cadena, se ha considerado oportuna su separación al constituir uno de los eslabones que puede ser más afectado por el desarrollo de la medicina personalizada. Hasta la fecha, este papel ha sido realizado mayoritariamente por los médicos.

- **Aseguradoras** Son las entidades que proporcionan el servicio de cobertura del riesgo de enfermedad de sus clientes. Se trata de un papel que es realizado tanto por el sector público como por el privado. En el caso del sector público, éste es el principal papel que ejerce, dado que, a través de las cuotas de impuestos los ciudadanos pueden acceder a servicios sanitarios más o menos amplios en función del país. El hecho que en algunos países, como, por ejemplo, España y otros países europeos, se ofrezca adicionalmente el servicio de asistencia sanitaria constituye una integración vertical adicional no necesaria para la prestación del servicio de salud universal, ya que el sistema podría reembolsar los gastos médicos (estableciendo reembolsos máximos por tipo de asistencia sanitaria) cargados a los pacientes en clínicas privadas.

- **Paciente.** El usuario final de toda la cadena; además, es un participante activo de la misma asumiendo a veces roles de otros elementos de la cadena como sucede en el fenómeno relativamente extendido de la automedicación.

De acuerdo al ámbito del informe, a continuación se analizará más en detalle el contexto de desarrollo de la medicina personalizada en las cuatro áreas que abarca el ejercicio de reflexión del FTF:

- (1) Industria farmacéutica y biotecnológica.
- (2) Sistemas de salud públicos.
- (3) Aspectos sociales.
- (4) Otros sectores afectados.

Adicionalmente, para el análisis del contexto se ha añadido un apartado específico sobre el entorno legal, dada su especial relevancia para este tema.

La industria farmacéutica y biotecnológica

Dentro de los múltiples aspectos que afectan a esta industria, el informe se centra en las áreas consideradas más relevantes desde de los objetivos del FTF y de la medicina personalizada; concretamente, en la evolución reciente del sector, los posibles cambios en la rentabilidad de los medicamentos y los posibles modelos de negocio que surgen en respuesta al nuevo entorno.

Evolución reciente del sector⁴

La industria farmacéutica ha experimentado un enorme desarrollo durante la segunda mitad del siglo pasado, con un gasto en productos farmacéuticos que ha crecido de aproximadamente 60 millardos de dólares (el 0,8% del PIB en el caso de los países de la OCDE) a principios de la década de los ochenta hasta superar los 350 millardos de dólares (el 1,4% del PIB en el caso de los países de la OCDE) en 2002. Sólo en España, la industria farmacéutica, según datos de Farmaindustria, empleaba en 2002 a cerca de 40.000 personas.

Dicha evolución se ha basado principalmente en el desarrollo de los medicamentos *blockbuster*, que son aquellos que facturan anualmente más de 1.000 millones de dólares. Estos medicamentos se han desarrollado bajo el paradigma de la búsqueda de medicamentos eficaces y con pocos efectos secundarios para la mayoría de la población que sufre una determinada enfermedad ("un medicamento para todos").

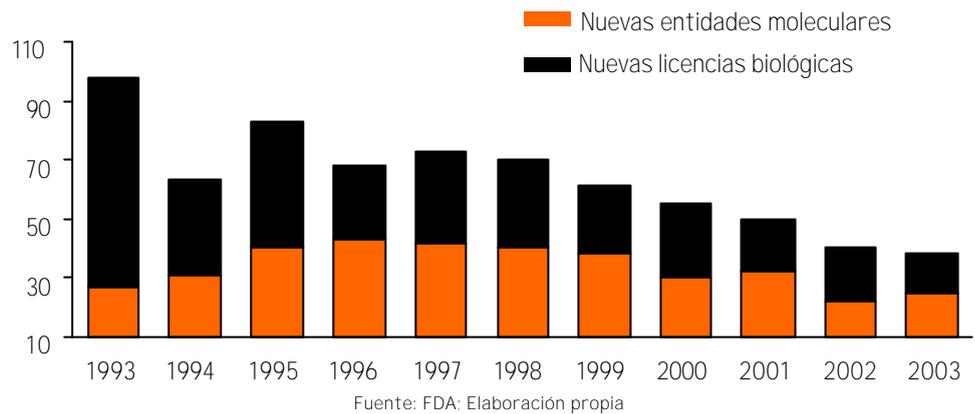
Durante los últimos años se ha podido observar un agotamiento de dicho modelo, lo cual se ha manifestado de la siguiente forma:

- *Un importante y continuado descenso del número de medicamentos desarrollados.* En la siguiente ilustración se muestra el número de nuevos compuestos presentados para aprobación de la FDA en los últimos años y en ella claramente se puede apreciar la tendencia descendente. Diferentes factores influyen en el descenso, entre los cuales uno de los principales es la creciente dificultad de encontrar nuevos fármacos que sean eficaces y seguros para una mayoría muy amplia de la población. A este descenso se pueden añadir los casos de retirada del mercado (con su posterior reintroducción sujeta a restricciones) de medicamentos recientemente aprobados, como es el caso de los inhibidores del COX-2 (Bextra, Celebrex y Vioxx), debido a los graves efectos secundarios causados a una parte de los pacientes a los que se habían suministrado estos fármacos.

4. Este apartado pretende proporcionar el contexto del sector desde el punto de vista de las áreas en las que la medicina personalizada puede tener más impacto. Un estudio completo de diagnóstico estratégico y competitivo de la industria requeriría un informe específico dedicado enteramente a tal efecto.

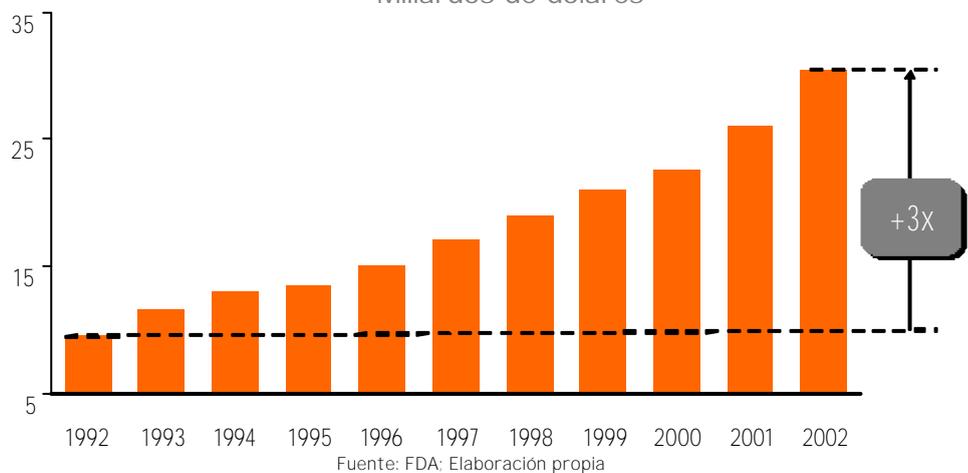


Número de fármacos presentados a aprobación



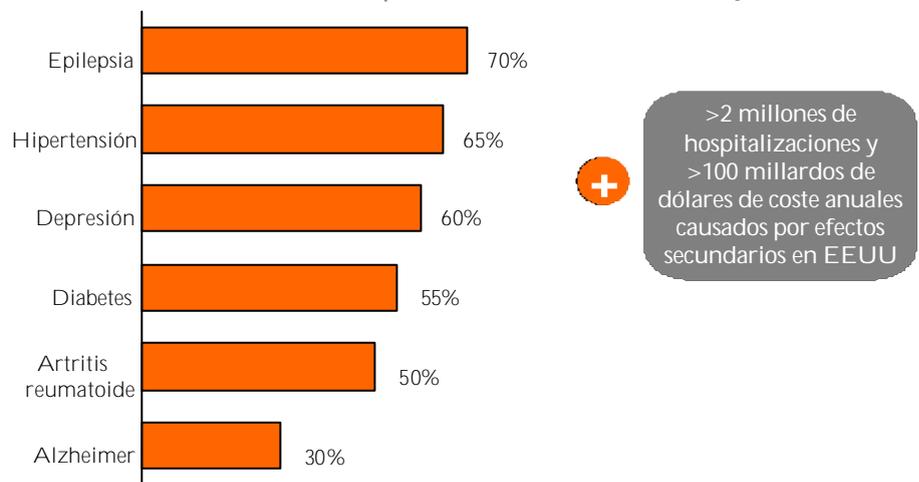
■ *Un notable incremento de los costes de desarrollo de un nuevo medicamento.* En contraposición al descenso de fármacos desarrollados, el siguiente gráfico muestra que el total de gasto en I+D de las empresas farmacéuticas se ha multiplicado por más de 3 en los últimos años llegando a niveles de unos 30 millardos de dólares en 2002, lo que implica un crecimiento medio anual por encima del 10% y un coste medio de desarrollo por fármaco de más de 800 millones de dólares. Como dato que hay que añadir, la duración media del desarrollo de un nuevo fármaco se sitúa en la actualidad cerca de los 15 años.

Total gasto en I+D de las empresas farmacéuticas Millardos de dólares



- *Limitada eficacia de los medicamentos así como elevado impacto de los efectos secundarios causados por los mismos.* Las valores más altos de eficacia para la mayoría de las enfermedades no alcanzan el 100%, y como se puede observar en la ilustración que figura a continuación, la eficacia de los medicamentos que tratan algunas enfermedades relativamente frecuentes no supera el 60-70%. Estos niveles de eficacia tampoco parecen mejorar con los medicamentos de nueva generación, como es el caso de nuevas evoluciones de estatinas (eficacia global entre el 30 y 70%⁵), o los antipsicóticos y antihipertensivos que, pese a no ofrecer mejoras claras de eficacia, se sitúan entre los 15 medicamentos que más cuestan al Sistema Nacional de Salud español. Reforzando el punto anterior, se halla el elevado impacto tanto humano como económico de los efectos secundarios, con una estimación anual en EE.UU. de más de 2 millones de ingresos hospitalarios y un coste superior a los 100 millardos de dólares (alrededor del 1% del PIB de ese país) causados por los mismos.

Eficacia en terapias actuales Porcentajes



Fuente: Jain PharmaBiotech; Elaboración propia

La respuesta de la industria farmacéutica

La principal respuesta de la industria farmacéutica tradicional en este entorno ha sido un proceso de consolidación que, a través de un elevado número de grandes fusiones o adquisiciones (muchas de ellas con valores superiores a los 50 millardos de dólares), ha aumentado la cuota de mercado de las 10 mayores empresas del sector de un 36% a un 53% en el periodo 1996-2002. Ejemplos destacables de este proceso han sido las fusiones de Astra y Zeneca en 1999 (operación valorada en 36 millardos de dólares), la adquisición por 90 millardos de dólares de Warner-Lambert por Pfizer en 2000 y la fusión del grupo resultante con Pharmacia en el 2002, la fusión de Glaxo Wellcome

Mis notas

Notas de texto con fondo de cuadrícula.

5. "Gasto en medicamentos e innovación terapéutica". Butlletí Groc, volumen número 17.

con Smithkline en 2000 (valorada en 74 millardos de dólares) y la más reciente adquisición de Aventis por Sanofi por un valor de unos 70 millardos de dólares.

Principales empresas del sector farmacéutico

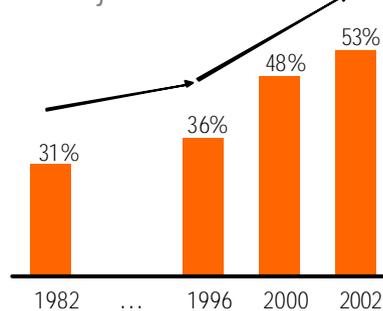
% sobre el total de ventas del sector

1996		2002	
Empresa	Facturación Millardos de dólares	Empresa	Facturación Millardos de dólares
1. Glaxo Wellcome	13.026	1. Pfizer / Pharmacia	42.281
2. Merck & Co	11.617	2. GlaxoSmithKline	26.979
3. Novartis	9.858	3. Merck & Co	21.631
4. Bristol-Myers Squibb	8.702	4. AstraZeneca	17.481
5. Hoechst Marion Roussel	8.652	5. Johnson & Johnson	17.151
6. Roche	8.462	6. Aventis	15.705
7. Pfizer	8.188	7. Bristol – Myers Squibb	14.705
8. American Home Products	7.924	8. Novartis	13.497
9. SmithKline Beecham	7.431	9. F. Hoffman - La Roche	12.630
10. Johnson & Johnson	7.188	10. Wyeth	12.387

Fuente: Script 's Pharmaceutical Company League Table; Elaboración propia

Evolución de la cuota de mercado de las 10 principales empresas del sector farmacéutico.

Porcentaje sobre el total

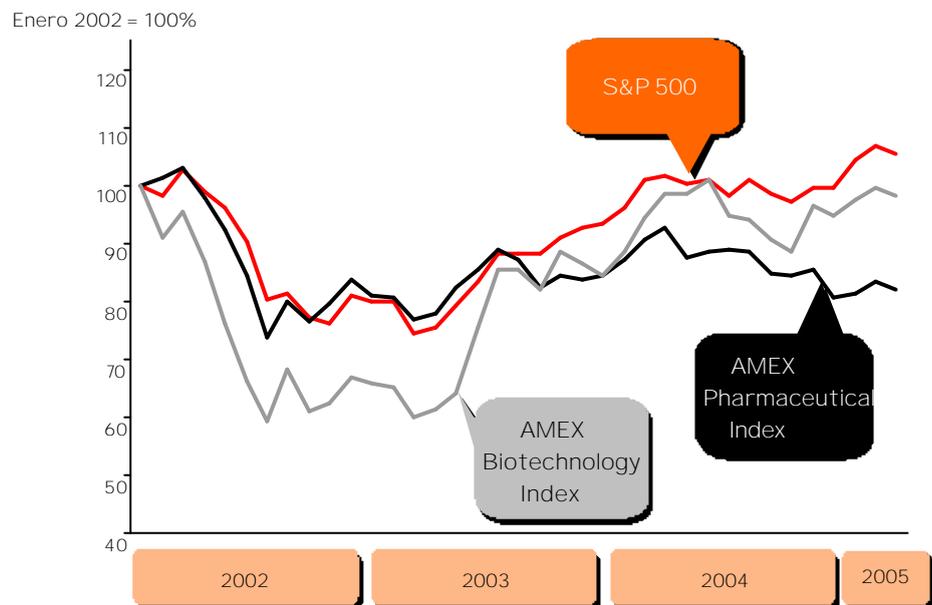


Fuente: Script 's Pharmaceutical Company League Table; Elaboración propia

Este proceso de consolidación ha permitido a las empresas farmacéuticas aumentar significativamente sus presupuestos de I+D, pero, a pesar de ello, no han logrado incrementar sus resultados significativamente. Esto ha provocado que la evolución bursátil del sector haya tenido, tal como muestra la siguiente ilustración, una evolución peor que la media del mercado durante los últimos tres años. Durante este periodo, mientras que el mercado ha tenido una revalorización cercana al 6%, el sector farmacéutico ha experimentado un retroceso cercano al 20%. En cambio, las empresas

biotecnológicas (los nuevos entrantes en el mercado), pese a que tampoco han superado la rentabilidad del mercado, han experimentado una mejor evolución bursátil que las farmacéuticas tradicionales por lo que parecen disfrutar de mayor confianza por parte del mercado de capitales, sobre todo en el último año y medio, en el que la evolución bursátil de estas últimas ha superado ampliamente a las farmacéuticas.

Evolución de la cotización bursátil de las empresas farmacéuticas



Fuente: Yahoo Finance; Elaboración Propia

Cambios en la rentabilidad de los medicamentos

Dentro del contexto mencionado anteriormente, la medicina personalizada va a tener un claro impacto en la rentabilidad de los medicamentos, ya que va a afectar al tamaño de mercado, al nivel de precios y a los costes de desarrollo de aquéllos. La rentabilidad futura influirá en la evolución de las cuentas de resultados y cotizaciones bursátiles de dichas compañías, así como en el esfuerzo en desarrollo de nuevos medicamentos y en el nivel de aparición de nuevos competidores.

Tamaño de mercado

El principio básico de la medicina personalizada se basa en adaptar los fármacos y tratamientos a perfiles genéticos e, incluso, llegar a individualizarlos como en el caso de tratamientos con células madre.

Consecuentemente, el tamaño de mercado de los nuevos compuestos farmacéuticos será más reducido que el de los actuales, por ejemplo un 25% del actual si se producen 4 medicamentos para una misma enfermedad orientados a 4 perfiles genéticos diferentes⁶. A su vez, los medicamentos ya existentes irán viendo como su mercado se reduce conforme se vayan desarrollando nuevos medicamentos farmacogenómicos que mejoren la eficacia en determinados segmentos de la población. Además de lo anterior hay que tener en cuenta el posible impacto sobre el mercado global de cada enfermedad, ya que, mientras que éste podría aumentar al incrementarse el número de personas para las cuales los medicamentos son eficaces y seguros, la mayor eficacia de los medicamentos también podría reducir las cantidades necesarias para la curación.

Todo ello presenta nuevas oportunidades y amenazas para la industria. Oportunidades porque permite capturar parte de esos mercados a través del lanzamiento de nuevos fármacos y desarrollar nuevos mercados para los que no existían medicamentos eficaces bajo el enfoque de desarrollo actual. Las amenazas surgirán porque los medicamentos actuales de numerosos laboratorios perderán mercado, lo que impactará negativamente en la cuenta de resultados de la empresa que los produce y comercializa en la actualidad.

Nivel de precios

No hay duda sobre que los nuevos medicamentos ofrecerán una propuesta de valor superior a los pacientes (y a los sistemas de salud públicos) debido a su mayor eficacia y a sus menores efectos secundarios.

La posible traducción de esta propuesta de valor en precios más elevados es un tema que no está tan claro. Por un lado, al afectar a la salud, sobre todo en enfermedades de difícil curación o crónicas, la demanda puede ser extremadamente insensible al precio lo que facilitaría alzas de precios. Por otro, la enorme presión de precios ejercida por los sistemas sanitarios públicos podría dificultar estas posibles subidas.

Costes de desarrollo

Para entender mejor la influencia del nuevo paradigma en los costes de desarrollo, la ilustración a continuación explica brevemente el proceso previo al lanzamiento de un nuevo fármaco. Como se puede observar en ella, la etapa que más tiempo y recursos consume es la tercera, ya que requiere la realización de un elevado número de pruebas para asegurar la eficacia y la falta de efectos secundarios para la mayoría de la población. El hecho de que los nuevos desarrollos vayan orientados a perfiles

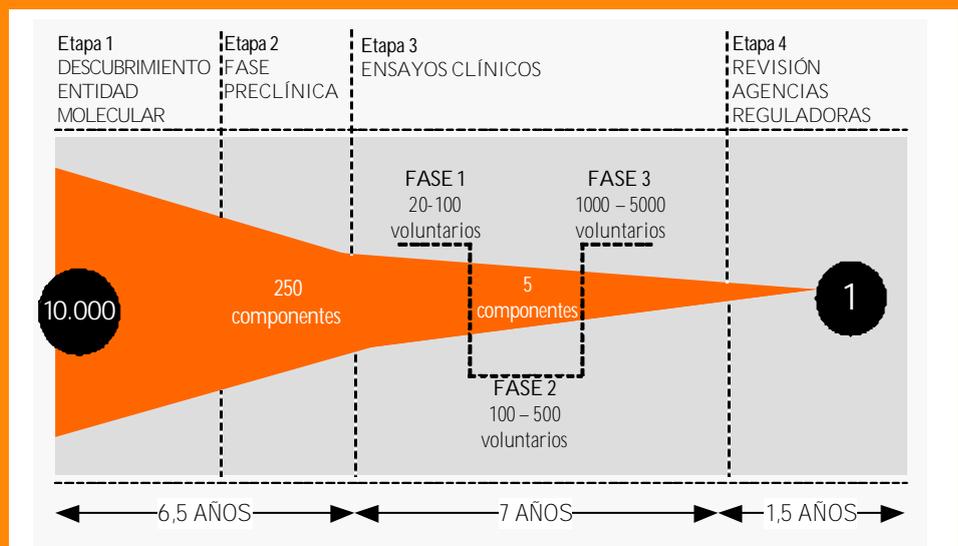
6. Tal como se ha explicado con anterioridad también podría considerarse con el descubrimiento de 4 enfermedades diferenciadas. En cualquier caso, el efecto es el mismo, ya que donde antes un fármaco cubría toda la población, ahora existen 4 fármacos que cumplen ese cometido.



genéticos determinados, reduce significativamente el número de pruebas necesarias con lo que disminuyen la duración y coste de esa fase. A modo de ejemplo, el incremento de un 20% a un 25% en la tasa de respuesta en las fases experimentales, fruto de una mejor segmentación de los pacientes, puede reducir la muestra necesaria en cerca de un 50%, lo que implicaría una reducción de costes superior a los 100 millones de dólares. En el mismo sentido, la capacidad de mejorar en un 10% la tasa de predicción de fracasos antes de la fase de pruebas clínicas masivas tendría un efecto en reducción de costes de alrededor de 100 millones de dólares.

PROCESO DE DESARROLLO DE NUEVOS MEDICAMENTOS

La siguiente ilustración muestra las principales etapas que atraviesa el proceso de I+D de un nuevo fármaco, hasta que éste tiene la aprobación para su comercialización. Para que una molécula se convierta en un medicamento comercializable tiene que cumplir los siguientes requisitos: que sea eficaz, que sea segura y que sea industrializable (esto es conocido en la terminología de la FDA como "*the critical path*").



Fuente: FDA; Elaboración propia

Como se puede observar, el proceso consta de 4 etapas principales, tiene una duración media cercana a los 15 años y presenta una tasa de éxito de un medicamento comercializado por cada 10.000 moléculas analizadas. Las etapas son las siguientes:

- *Etapa 1.* Síntesis de compuestos con potencial actividad biológica.
- *Etapa 2.* Estudios preclínicos. Estudio del comportamiento real de los compuestos en sistemas enzimáticos, en células en cultivo y en modelos animales de la enfermedad con el objetivo de comprobar si se adecua al comportamiento previsto. También incluye pruebas toxicológicas en animales. Esta fase acaba con la petición al ente regulador del permiso necesario para empezar los ensayos clínicos con seres humanos.
- *Etapa 3.* Ensayos clínicos. Consiste en la exposición controlada de seres humanos al medicamento, con el fin de conocer su eficacia y seguridad. Se va desarrollando en fases (de la 1 a la 3) en las que progresivamente se van exponiendo más personas al producto a medida que se incrementa el conocimiento sobre su seguridad y potencial actividad. En la fase 3 se compara el nuevo tratamiento con el mejor tratamiento disponible para esa enfermedad. Esta es la etapa más larga y que más coste representa (casi el 60% del total) dentro de todo el proceso, ya que requiere la realización de pruebas con elevado número de pacientes para garantizar que el medicamento será eficaz y seguro para toda la población. De los medicamentos que entran en esta etapa, sólo un 20% conseguirá la aprobación final para ser comercializados.
- *Etapa 4.* Revisión por las agencias reguladoras, que evalúan la información preclínica y clínica disponible sobre el producto. Fundamentalmente, éstas se centran en los aspectos de eficacia y seguridad, aunque también evalúan los aspectos metodológicos de la investigación para confirmar que los resultados observados son reales y no se deben a manipulaciones estadísticas. Tras su aprobación, el producto se puede comercializar en el ámbito de esa agencia reguladora (la FDA para los Estados Unidos, la EMEA en la UE).

Mis notas

Las agencias reguladoras disponen de dos procesos de revisión de los productos presentados, en función de atender a necesidades médicas insuficientemente satisfechas o no. Según esto, el proceso de revisión es más rápido e incluso permite emitir aprobaciones condicionales con datos clínicos más preliminares. La regla de oro de las agencias reguladoras es la valoración adecuada del balance riesgo/beneficio. Este proceso, que concede la aprobación como medicamento "huérfano", se aplica en el caso de medicamentos para enfermedades con alto grado de mortalidad, que afectan a un grupo pequeño de la población y para las cuales no existe un tratamiento eficaz.

En general, además de los comentados anteriormente, los principales factores que conformarán el impacto final en costes de desarrollo serán los siguientes:

- *La regulación de la aprobación de medicamentos y su impacto en los nuevos desarrollos.* El proceso de aprobación será muy importante, ya que, si no se cambia el sistema actual será difícil reducir el tiempo y los costes necesarios para el desarrollo de los nuevos fármacos. Actualmente, las agencias reguladoras están estudiando cómo se puede flexibilizar el proceso poniendo énfasis en el critical path, que, como se ha indicado anteriormente, se refiere a la evaluación de la seguridad, la eficacia y la industrialización de los productos farmacéuticos⁷. Esto da muestra de la preocupación de la FDA acerca de la disminución del número de compuestos que se presentan a evaluación, el cual refleja un cierto estancamiento en la innovación que a la larga puede ser perjudicial para la salud de la población. Asimismo, se está empezando a evaluar el impacto de la genómica en la innovación y desarrollo de productos farmacéuticos⁸. Una posible vía a corto plazo para agilizar el proceso de aprobación es la consideración de los nuevos fármacos como medicamentos huérfanos, aunque, como se indica en el proceso de desarrollo de fármacos, sólo es válido para un número reducido de enfermedades y pacientes.
- *"Origen" de los nuevos fármacos.* En función de si los nuevos medicamentos tienen como origen nuevas investigaciones, moléculas rechazadas con anterioridad o modificaciones de medicamentos actualmente en comercialización, el coste del desarrollo podrá variar significativamente así como las oportunidades para nuevos

7. <http://www.fda.gov/oc/initiatives/criticalpath/whitepaper.html>

8. <http://www.fda.gov/cder/guidance/5900dft.pdf>

entrantes. Por tanto, medicamentos basados en nuevas investigaciones implicarán mayores costos de desarrollo y abrirá puertas a nuevos competidores mientras lanzamientos basados en medicamentos rechazados con anterioridad supondrán menores costes y una mayor ventaja competitiva para competidores ya establecidos.

- *Facilidad para encontrar biomarcadores.* Los biomarcadores serán la clave que permita asociar tratamientos a perfiles genéticos, por lo que serán necesarios tanto para el desarrollo, incluyéndolos en la etapa de ensayos clínicos, como para el lanzamiento y correcta administración de nuevos medicamentos. Según la disponibilidad de biomarcadores válidos y la dificultad de encontrar nuevos, los costes de desarrollo de nuevos fármacos pueden evolucionar de forma muy diferente. De nuevo, la regulación en cuanto al proceso de desarrollo, validación y utilización de biomarcadores tendrá una importancia clave en este aspecto.

Nuevos modelos de negocio

Como se ha visto anteriormente, el hecho de que la medicina personalizada se convierta en una realidad va a provocar una cierta convulsión en los modelos de negocio y cuentas de resultados de la industria farmacéutica. Como toda convulsión, se producirán cambios en las estrategias de negocio, al tiempo que habrá ganadores y perdedores que cambiarán en parte la estructura y principales protagonistas de la industria.

Algunos de los modelos de negocio que pueden implantar las empresas del sector podrían ser los siguientes:

- *Mantenimiento en el modelo tradicional.* Es posible que algunas empresas decidan no modificar el actual modelo de negocio, mientras observan como evoluciona el desarrollo y aplicación de la medicina personalizada. En el caso que ésta se desarrolle rápidamente, estas empresas se verán posiblemente abocadas a comprar otras compañías que sí hayan hecho una apuesta por la nueva medicina.
- *Focalización de recursos en investigación de fármacos genómicos.* Las compañías que apuesten por este modelo centrarán la mayoría de sus recursos en la investigación y desarrollo de fármacos y tratamientos orientados a perfiles genéticos.

El principal riesgo que asumirán será que la medicina personalizada tarde más de lo esperado en ser una realidad. Claramente, este modelo será el que seguirán -y, de hecho, están siguiendo- todos los nuevos entrantes, principalmente empresas biotecnológicas, que perciban una oportunidad en este cambio de entorno.

- *Modelos de negocio adaptativos.* Dada la incertidumbre existente sobre la evolución del nuevo entorno, numerosas empresas pueden desarrollar estrategias muy adaptativas en función de la evolución del entorno que les permitan tener opciones abiertas en función del escenario que finalmente se produzca. Las empresas que opten por este modelo asegurarán su supervivencia siempre que sepan leer bien dicha evolución, aunque es posible que no sean las que obtengan mejores resultados económicos en el corto y medio plazo.
- *Fabricantes de genéricos.* Tal como ha venido ocurriendo en los últimos años, una serie de laboratorios se han especializado en la producción de medicamentos genéricos conforme las patentes de éstos iban llegando a su fin. Incluso muchos de los grandes laboratorios han desarrollado líneas de genéricos para compensar los mayores gastos de I+D incurridos en el desarrollo de nuevos medicamentos. Es posible que este modelo siga en vigor en el futuro, aunque podrá aparecer una variante de este modelo basada en el desarrollo de medicamentos genómicos que sean pequeñas variaciones de otros ya existentes y que, por tanto, sean más eficaces para subsegmentos de la población a la cual iba destinada el primer fármaco.
- *Proveedores de servicios integrales de salud.* Ante una posible pérdida de ingresos debido a la reducción de mercados de algunos medicamentos blockbuster, algunas de las empresas farmacéuticas pueden apostar por integrarse hacia delante en la cadena del valor del sector sanitario con una oferta de nuevos productos o servicios que las convierta en proveedores de servicios integrales de salud.
- *Modelos colaborativos.* Ante la diversidad de posibles estrategias y la complejidad del nuevo entorno, es posible que muchas empresas decidan colaborar de acuerdo con sus capacidades clave. Por ejemplo, nuevas empresas biotecnológicas pueden especializarse en el desarrollo de nuevos fármacos genómicos, mientras las empresas farmacéuticas

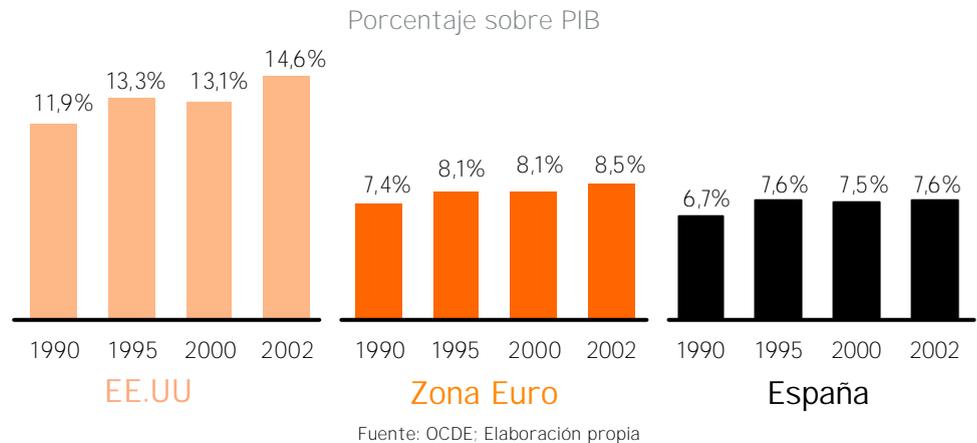


tradicionales podrían utilizar sus amplias redes comerciales para su distribución y comercialización.

Los sistemas sanitarios públicos

El gasto sanitario⁹ ha experimentado un fuerte crecimiento en los últimos 10-15 años en los que su importancia relativa en el PIB ha crecido en uno o más puntos porcentuales en los diferentes países de la OCDE. Esta tendencia se ha acelerado en los últimos 2-3 años, lo que ha llevado al gasto sanitario a alcanzar en 2002 niveles de cerca del 15% del PIB en EE.UU., del 8,5% en los países de la Zona Euro y del 7,6% en España. En términos de gasto per cápita, esto significa unos 1.700 dólares por persona y año en España, cerca de 3.000 dólares en países como Francia y Alemania y por encima de 5.000 dólares en EE.UU.

Importancia del gasto sanitario



Si se observa la evolución del gasto por categorías, se puede ver como el gasto farmacéutico ha crecido por encima de la media, ganando peso sobre el total de gasto. Aun así, se observa una cierta disparidad entre el peso de dicho componente en España (más del 20%) con el que tiene en otros países europeos (15%) y EE.UU. (cerca del 13%). En cambio, los gastos de atención sanitaria, que suponen algo más del 70% del total (un poco menos en España), han retrocedido en términos relativos sobre el total del gasto, aunque han seguido creciendo en términos absolutos y, salvo en España, en porcentaje sobre el PIB.

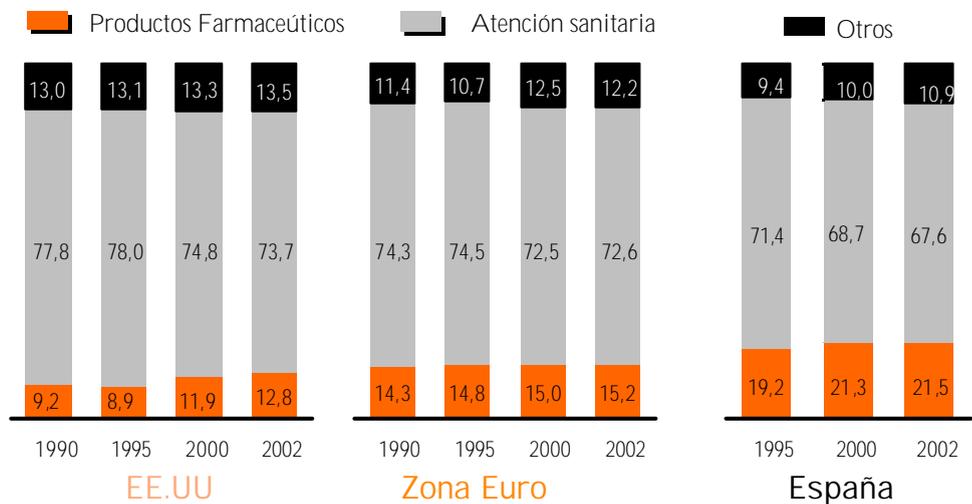
9. Todos los datos de gasto sanitario que se muestran en este apartado han sido obtenidos de las estadísticas publicadas por la OCDE y utilizando medias lineales de países cuando se proporcionan datos agrupados. Los datos de gasto comparativo están ajustados en función de la paridad del poder adquisitivo.

Dentro de la atención sanitaria, se observa, en general, un ligero ascenso relativo del gasto de atención ambulatoria y domiciliaria que ha sido contrarrestado por un descenso en términos relativos del gasto de atención hospitalaria. Los descensos del gasto hospitalario se han producido tanto a consecuencia de una reducción de causas de hospitalización¹⁰ como a un recorte de los periodos medios de hospitalización, que han pasado en los países de la OCDE de 15 a 10 días en los últimos 10 años. Esto ha provocado una reducción del número de camas hospitalarias por mil habitantes de los países de la OCDE, excluyendo aquellas dedicadas a tratamientos de larga duración, desde 4,8 en 1990 hasta 4 en el año 2000.

La suma del resto de partidas que componen el gasto sanitario, que suponen entre un 10% y un 15% del gasto sanitario, también ha incrementado ligeramente su peso.

Estructura del gasto sanitario Porcentaje sobre el total del gasto

Mis notas



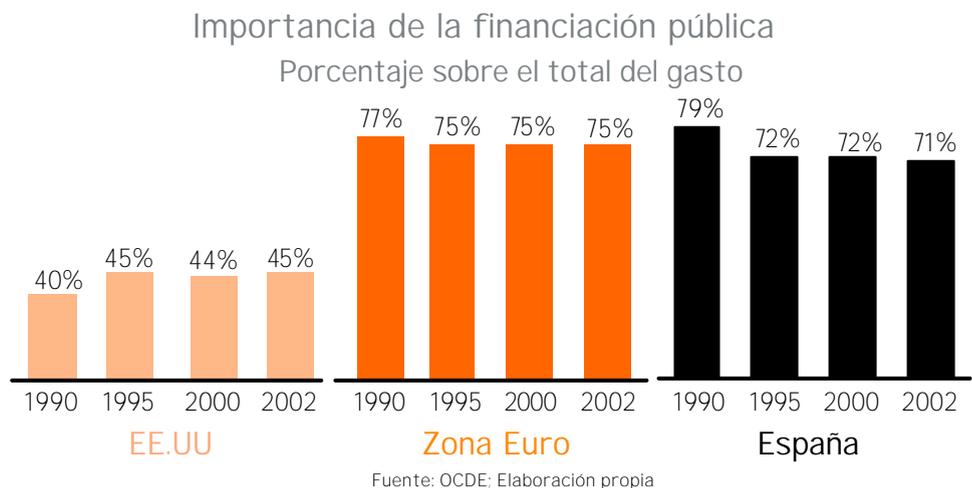
Fuente: OCDE; Elaboración propia

En cuanto a la financiación de los sistemas sanitarios, se puede apreciar como en la Europa continental aproximadamente el 75% del coste es asumido por el sector público mientras este porcentaje desciende en EE.UU. hasta niveles cercanos al 50%. También se puede apreciar en la siguiente ilustración una tendencia ligeramente descendente en cuanto a participación del sector público en Europa, mientras que se observa una tendencia ligeramente creciente en EE.UU. Como consecuencia de los fuertes incrementos del gasto y de la elevada participación del sector público en ellos, los sistemas sanitarios públicos han experimentado fuertes problemas de financiación

10. Por ejemplo, en caso de intervenciones quirúrgicas menores ya no es necesaria hospitalización, salvo en contadísimas ocasiones.

que siguen abiertos. Tal es el caso de España, donde recientemente algunas comunidades autónomas han comenzado a utilizar un nuevo impuesto sobre carburantes para financiar el déficit del sistema sanitario público.

En el caso de EE.UU., esta evolución negativa se enmarca dentro del contexto de la reforma del sistema sanitario público (conocida como MMA o Medicare Modernization Act), que tiene como objetivo mejorar las prestaciones del sistema, principalmente a las personas mayores, al tiempo que intentar frenar la escalada del gasto sanitario en ese país. En el ámbito de las prestaciones, se mejorará la cobertura de medicamentos para el segmento de edad avanzada, lo que implicará una mayor presión en precios para aquellas farmacéuticas que quieran que sus productos estén dentro de la lista de productos cualificados. Por su parte, en lo relativo a reducción de costes, se tomarán, entre otras, medidas tales como que el sistema público retribuya al sistema sanitario en función de la calidad del resultado y no sólo en función del número de tratamientos, el fomento de creación y uso de las "Cuentas Salud" (HSAs o Health Saving Accounts, tal como se describen en puntos posteriores) y la negociación conjunta de primas de seguros de salud para pequeñas empresas (para cobertura de sus empleados).

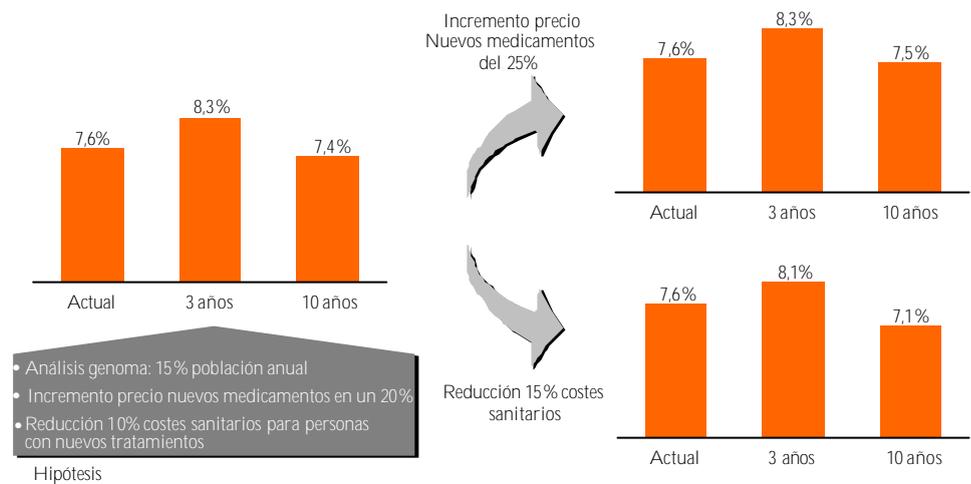


Dentro de este contexto, el desarrollo de la medicina personalizada puede tener un impacto sustancial en la evolución del gasto sanitario, así como en sus necesidades de financiación a corto, medio y largo plazo. Concretamente, podrá tener las siguientes repercusiones:

- *Gasto farmacéutico.* Tal como se comenta en el apartado anterior, es posible que el precio de los productos farmacéuticos experimente un alza, lo que provocaría que el gasto farmacéutico se incremente en términos relativos al PIB.
- *Gastos de atención sanitaria.* La implantación de la medicina personalizada puede contribuir, en principio, a la reducción de estos costes, que, como se ha mostrado anteriormente, son el mayor componente del gasto. Así, la mayor eficacia y los menores efectos secundarios pueden reducir los costes de hospitalización, además de reducir, por ejemplo, el número de intervenciones quirúrgicas gracias a mejores tratamientos preventivos y curativos. No obstante, el mayor envejecimiento de la población y los posibles cambios en sus hábitos podrían contrarrestar total o parcialmente los efectos anteriores.
- *Otros gastos.* En esta partida se puede incluir el impacto que puede representar los nuevos análisis para hallar el genoma de una persona. A modo ilustrativo, y suponiendo un coste de 1.000 Euros por persona, el coste de analizar el genoma de un 15% de la población española anualmente podría representar más de 6.000 millones de Euros o, lo que es lo mismo, aproximadamente el 0,8% del PIB español.

Por ejemplo, partiendo de la hipótesis de que se analiza el genoma de un 15% de la población anualmente, de una reducción de los costes de tratamiento sanitario del 10% para la población que recibe tratamientos de medicina personalizada y de un incremento de precio del 20% para los nuevos medicamentos farmacogenómicos, el gasto sanitario español podría pasar, tal como se muestra en la siguiente ilustración, del 7,6% al 8,2% en 3 años y luego descender hasta al 7,3% en 10 años. En cambio, si la reducción de los costes de tratamiento sanitario ascendiera hasta el 15% (en lugar del 10%), el gasto sanitario total bajaría respecto al escenario base hasta un 8,1% y un 7,1% del PIB en 3 y 10 años respectivamente, mientras que si lo que se produjera fuera un incremento del precio de los nuevos medicamentos del 25% (en lugar del 20%) el gasto total ascendería a un 8,3% y un 7,5% del PIB respectivamente.

Posibles escenarios de evolución del gasto sanitario en España. Porcentaje sobre el PIB



Fuente: OCDE; Elaboración propia

De acuerdo con los escenarios anteriores, lo que sí parece deducirse es la posibilidad de un incremento del gasto total sanitario a corto plazo, lo que lleva a la pregunta de si los sistemas públicos asumirán ese aumento del gasto, o si por el contrario será el sector privado quien se beneficie de ese aumento. Aunque el sector público tiene un claro incentivo a la reducción del coste sanitario a medio plazo, las posibles tensiones en su presupuesto pueden impedir inversiones a corto plazo, sobre todo cuando los posibles retornos (económicos y sociales) exigen un periodo más largo que una legislatura política.

Por tanto, el conocimiento de la evolución y estructura del gasto sanitario futuro es un factor clave tanto para entender las posibles tensiones de financiación de los sistemas públicos como para poder averiguar posibles oportunidades de negocio para el sector privado, sobre todo para proveedores de servicios de asistencia sanitaria y la industria aseguradora.

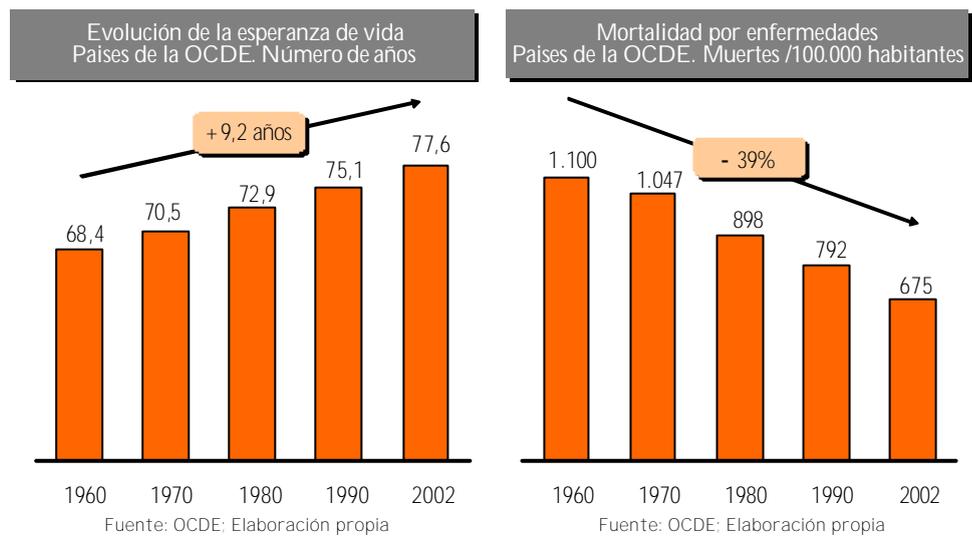
Aspectos sociales

Entre los aspectos sociales relacionados con la medicina personalizada se ha querido destacar dos temas principales, como son la salud y calidad de vida, por una parte, y aspectos éticos y morales, por otra.



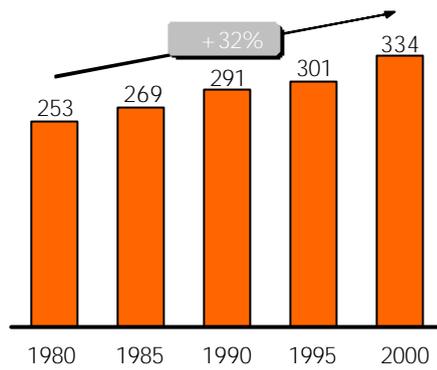
Salud y Calidad de Vida

Desde el punto de vista de la salud, las últimas décadas han sido testigo de la erradicación de muchas enfermedades así como, tal como se muestra en el siguiente gráfico, un claro avance en la esperanza de vida, principalmente, de los habitantes de los países desarrollados donde ha pasado de 68 a cerca de 78 años en los últimos 40 años. Todo esto se ha producido gracias a múltiples factores entre los cuales figura, tal como se muestra en ese mismo gráfico, de forma destacada la medicina y sus avances. Como consecuencia, la mejora de la esperanza de vida ha sido motivada más por la reducción de la mortalidad infantil y de personas de mediana edad que por aumentar la "longevidad máxima", ya que la esperanza de vida de personas de 80 años se ha visto aumentada en menos de dos años en ese mismo periodo de tiempo.



Sin embargo, este avance no ha significado en muchos casos una clara mejora de la calidad de vida a la vez que debido al mayor envejecimiento de la población hemos sido testigos del desarrollo y aparición de enfermedades que hasta ahora tenían un papel nulo o secundario como por ejemplo el Alzheimer. Unido a los dos aspectos anteriores, estamos viviendo el impacto creciente de enfermedades de las cuales aún no existe una solución eficaz para su curación, como es el caso del cáncer y del SIDA.

Incidencia del cáncer
Países de la OCDE. Incidencias/ 100.000 habitantes



Fuente: OCDE: Elaboración propia

Todos estos factores están causando una mayor presión social hacia la mejora de la sanidad, tanto en los aspectos de mejora de eficacia de los tratamientos, especialmente en las enfermedades citadas anteriormente, como en la reducción de los efectos secundarios de los actuales tratamientos. Esta presión social puede ser un importante revulsivo para el desarrollo de la medicina personalizada.

Dentro de este contexto, no existe un acuerdo muy claro sobre las implicaciones en salud de la medicina personalizada. Por un lado, parece claro que el aumento de la eficacia y la reducción de efectos secundarios podrían aumentar la esperanza de vida y por tanto acelerar el ritmo de envejecimiento de la población. En cambio, no están tan claros la intensidad de ese incremento y el efecto que se producirá en la calidad de vida de la población, en lo cual influirán factores como los siguientes:

Mis notas

- *Tipo de enfermedades en las que se logren resultados.* El impacto en calidad de vida será muy diferente si las enfermedades en las que se mejore la eficacia de los medicamentos son crónicas, como la diabetes, o si están más circunscritas en el tiempo, como el cáncer. Sin embargo, un desarrollo inicial de la medicina personalizada en las segundas puede tener mayor impacto en la esperanza de vida.

- *Aparición de nuevas enfermedades*, hasta ahora prácticamente inexistentes y que se desarrollarían como consecuencia de la curación de otras enfermedades que aparecen con anterioridad.
- *Cambios de hábitos de vida de las personas*. Se pueden producir cambios positivos en los hábitos de vida de las personas al conocer la mayor propensión al desarrollo de determinadas enfermedades, por lo que éstas pueden evitar aquellos comportamientos o dietas que agraven dicha propensión. Paralelamente, se pueden producir cambios de hábitos negativos debido a la posibilidad de curación de enfermedades, como por ejemplo sería el caso de fumar o no hacer esfuerzo por dejar de hacerlo debido a la existencia de un tratamiento muy eficaz para curar el cáncer de pulmón.
- *Población beneficiada*. En función de quien asuma el liderazgo de la adopción de la medicina personalizada y, sobre todo, del papel de los sistemas públicos de salud, los segmentos de población con acceso a los nuevos tratamientos podrán ser limitados y circunscribirse sólo a aquéllos con mayor poder adquisitivo o que sufran enfermedades muy concretas.

Consecuentemente, en función de los factores anteriores, el impacto en esperanza y calidad de vida, así como en los gastos sanitarios, será muy diferente. Por ejemplo, una gran eficacia en enfermedades crónicas, la no aparición de nuevas enfermedades, unos cambios positivos de hábitos y la amplitud de segmentos de población beneficiados podrían mejorar significativamente la calidad y esperanza de vida, así como tener un mayor impacto en la reducción de los costes sanitarios. Sin embargo, una mayor eficacia en enfermedades "puntuales", la aparición de nuevas enfermedades y el desarrollo de hábitos negativos podrían tener un impacto limitado en la calidad y esperanza de vida, e incluso incrementar el gasto sanitario a medio plazo.

Aspectos éticos y morales

A raíz de los posibles impactos analizados en el punto anterior surge una serie de temas que podrían ser relevantes en el futuro desarrollo de la medicina personalizada.

En primer lugar, la aplicación de tratamientos basados en el conocimiento del genoma individual de una persona podría chocar con algunos valores imperantes actualmente en la sociedad, como los siguientes:

- *Confidencialidad de los datos personales*, especialmente los relacionados con la salud, categoría en la que se incluye la información genética individual de una persona.
- *No discriminación*, tanto en términos sociales en general como en el acceso al trabajo y a determinados servicios (como seguros médicos). En este sentido, es necesario reforzar que no hay ningún perfil genético "normal" por lo que no existen perfiles genéticos anormales o inferiores. De hecho, existen perfiles más resistentes a una determinada enfermedad que pueden - y así suele ser habitualmente - ser menos resistentes a otras.
- *Igualdad de acceso a servicios básicos*, ya que es posible que al inicio del desarrollo de la medicina personalizada algunos segmentos de población (por ejemplo, los de mayor poder adquisitivo) puedan beneficiarse en mayor medida que otros.
- *Derecho a no conocer*, en el sentido que no se puede obligar a individuos a conocer datos sobre predisposiciones a posibles enfermedades futuras, sobre todo si se trata de enfermedades incurables. En estos casos hay que valorar el hecho que su conocimiento puede ser más devastador que la propia enfermedad. Además, hay que tener en cuenta que estas predicciones estarán basadas en probabilidades, no en certezas sobre el padecimiento de una enfermedad.

Por su parte, el desarrollo de la ingeniería genética puede afrontar una elevada resistencia social, en general, y de algunos sectores de la sociedad, en particular, en aspectos relacionados con la manipulación genética, clonación e investigación con células madre. Los dos primeros aspectos quedarían fuera de este informe de acuerdo con la definición de medicina personalizada con la que se ha abordado, mientras que el tercero afectaría en mayor medida al desarrollo y aplicación de tratamientos individualizados basados en células madre.

Como consecuencia de los puntos anteriores, la educación de los ciudadanos en materia de genética y sus aplicaciones será un factor clave que facilitará la implantación de la medicina personalizada y su aceptación dentro de los aspectos éticos mencionados anteriormente.

Otros sectores afectados

Como hemos podido apreciar con anterioridad, el sector sanitario abarca e influye en otros muchos sectores de actividad, además de los analizados en los puntos anteriores. Adicionalmente, los avances en la medicina provocan cambios en la estructura de la población (como, por ejemplo, su envejecimiento) y en sus hábitos de conducta, lo que puede tener un impacto significativo en el resto de los sectores no relacionados.

A continuación se analiza el contexto y las posibles implicaciones de la medicina personalizada para los sectores más relevantes, ya que, como se ha indicado anteriormente esta lista podría ser mucho más larga y dar lugar a un estudio específico.

Prescriptores

Aunque el prescriptor, básicamente la clase médica en la actualidad, es una pieza importante de los servicios de atención sanitaria, se ha separado por las implicaciones específicas que la medicina personalizada puede tener en este colectivo.

Tal como se ha explicado en apartados anteriores, hasta ahora la medicina y, sobre todo el papel del médico, ha sido un campo en el que tanto el diagnóstico como el tratamiento han estado muy basados en sintomatología y en la experiencia del facultativo (fenotipo). Con el desarrollo de la medicina personalizada, se va a producir un desplazamiento hacia diagnósticos y tratamientos marcados de forma más determinista por el perfil genético del paciente (genotipo) y, por tanto, el valor de la experiencia se reducirá, sobre todo en lo que a tratamientos se refiere.

Todo este cambio tendrá importantes implicaciones para este colectivo. En primer lugar presentará unas necesidades adicionales de formación en genética que el nuevo entorno requiere, ya que no es ésta una materia introducida ampliamente en los planes de estudios de medicina, lo que puede convertirse en un freno para el desarrollo de la medicina personalizada. En segundo lugar, posiblemente deberán afrontar un proceso de redefinición de su papel, con un reforzamiento claro en algunos casos o con la sustitución en otros por actores nuevos o ya existentes en la cadena de valor. Una posibilidad sería que el papel evolucionara hacia *consejero genético*, lo cual no sólo requerirá mayor conocimiento genético, sino también amplia formación en psicología.

En el caso que dichos cambios se produjeran, éstos podrían afectar a la estrategia de marketing y comunicación de la industria farmacéutica, que actualmente pivota primordialmente alrededor de los médicos.



Aseguradoras médicas

Este es un sector que va a verse muy afectado por el desarrollo de la medicina personalizada fruto del impacto que ésta puede producir en las diferentes partidas del gasto sanitario tal como se ha visto con anterioridad. El papel que los sistemas sanitarios públicos adopten en este nuevo entorno también podrá abrir, en mayor o menor medida, nuevas oportunidades de negocio para las compañías pertenecientes a esta industria.

En cuanto al posible impacto en la gestión del negocio y la definición de la oferta, cabe destacar la tendencia estratégica orientada a mayor individualización de la gestión del riesgo y, por tanto, en las primas de las pólizas, que se puede observar en los diferentes ramos del sector asegurador. Un buen ejemplo en el sector sanitario es la iniciativa estadounidense para la creación de las "Cuentas Salud" (Health Savings Accounts en inglés), las cuales permiten ahorrar para futuras ocasiones la parte de las primas pagadas y no utilizadas, e incluso recuperarlas para determinados usos a determinada edad. Esta iniciativa pretende que el asegurado se haga más responsable de su gasto sanitario y, por tanto, contribuya al control de la escalada del precio de los seguros en EE.UU.

Dentro de este contexto de mayor individualización de los riesgos, la nueva medicina basada en el genoma puede permitir el análisis de los riesgos de cada asegurado en función de su perfil genético y, por tanto, adoptar pólizas y productos diferentes en función de éste. Incluso, se podría llegar a ofrecer condiciones especiales a determinados perfiles de riesgo si siguen determinados comportamientos preventivos. Sin embargo, estas posibles estrategias comerciales tendrán que ajustarse al entorno legal y muy especialmente a dos ámbitos muy concretos:

- *Confidencialidad.* La regulación, tal como se analiza en el siguiente apartado, protege y garantiza la confidencialidad de la información médica (y por tanto, genética) de una persona y su derecho a no revelarla.
- *Discriminación.* Tal como se ha visto en puntos anteriores, existe la preocupación de que el conocimiento de determinados perfiles de riesgo pueda excluir a segmentos de la posibilidad de ser asegurados a un coste asequible. En este sentido, es muy posible la protección contra este tipo de discriminación, lo que puede limitar las políticas anteriores.

Farmacias

En la mayoría de los países desarrollados, las farmacias han desempeñado, hasta la fecha, un papel de punto de venta especializado y, en muchos casos, exclusivo de productos farmacéuticos. Con la aparición de la medicina personalizada, las farmacias podrían llegar a cobrar un mayor protagonismo, ya que podrían convertirse en el punto de realización de análisis genéticos, de preparación de las dosis adecuadas a un paciente e, incluso, asumir el rol de prescriptores a partir de los resultados de los tests genéticos.

Industria informática

Como ya se ha mencionado al inicio de este capítulo, el análisis del genoma humano tiene un gran componente de tratamiento y almacenamiento de información. De esta forma, además de la gran cantidad de información que se obtiene de una sola persona, existen las enormes complejidades de cálculo cuando se trata de establecer relaciones entre perfiles genéticos, enfermedades y posibles tratamientos, en los que se pueden analizar cientos de perfiles genéticos al mismo tiempo. A modo de ejemplo, Celera Genomics almacena más de 80 terabytes de información¹¹.

Por tanto, la informática en todas sus vertientes (capacidad de cálculo, almacenamiento, software para el tratamiento de la información, etc.) se convierte en factor clave para el desarrollo de la medicina personalizada. Ello puede facilitar, como ya lo está haciendo, nuevas oportunidades de negocio así como la aparición de nuevos modelos de negocio, entre los que cabría mencionar los proveedores de bases de datos genéticas.

Nuevos negocios

Como todo cambio, la irrupción de la medicina personalizada creará, además de los enunciados en los puntos anteriores, nuevas oportunidades y nuevos tipos de negocio en cada uno de los eslabones de la cadena de valor. A modo de ejemplo, es posible que en el nuevo entorno que se avecina surjan negocios como el de gestores integrales de la salud, el de proveedores de conocimiento que informen sobre los últimos tratamientos genómicos existentes o el de fabricantes de dispositivos que permitan hacer seguimiento continuado del estado de salud.

Ambito legal

Como última parte del análisis del contexto de desarrollo de la medicina personalizada, se ha decidido incluir, por su relevancia y futura influencia, un apartado de aspectos legales. Este apartado se centra principalmente en la regulación actual y tendencias

11. Para que el lector se haga una idea, un terabyte es la cantidad de información contenida en aproximadamente un millón de libros de tamaño medio.

de futuro que se empiezan a vislumbrar en este entorno. Sin embargo, acompañando al desarrollo de esta materia, deberá surgir una nueva regulación en la cual deberán tener un papel muy activo los agentes implicados, además de los reguladores. Aquellos agentes que sean más proactivos y precoces en hacer sus propuestas al ente regulador podrán obtener ventajas regulatorias para el desarrollo y configuración de su negocio.

Como en toda regulación, existirán diferencias entre países y áreas geográficas, lo que podrá acelerar o frenar el desarrollo de la medicina personalizada de unos países respecto a otros. En consecuencia, es posible que se creen paraísos legales que intenten atraer la investigación e, incluso, pacientes para tratamientos más avanzados.

Existen tres áreas del entorno legal que presentan mayor relación con la medicina personalizada y que se detallan a continuación.

Desarrollo de medicamentos

Como se ha comentado en apartados anteriores, el lanzamiento de medicamentos requiere la aprobación por parte de las agencias del medicamento de cada área geográfica, basada en un proceso muy regulado. Los fármacos adaptados a perfiles genéticos estarán sujetos a las mismas restricciones, aunque es probable que los procesos puedan simplificarse, ya que los nuevos medicamentos irán orientados a segmentos específicos y no a toda la población en general. El desarrollo de la regulación específica para la aprobación de estos fármacos será clave para que la medicina personalizada se convierta en realidad.

Otros criterios que seguirán siendo de aplicación son los relativos a los ensayos clínicos de las fases de desarrollo. En el caso de España, éstos, para poderse llevar a cabo, deben estar sujetos a autorización de la Agencia Española del Medicamento, la conformidad de los centros donde se realicen, el dictamen favorable del Comité Ético de Investigación Clínica y el consentimiento escrito del paciente. Además de estos requerimientos, las compañías que los realizan deben tener asegurada la responsabilidad civil que pueda ocasionarse por daños causados a los pacientes por los ensayos clínicos.

Finalmente, la aprobación de un medicamento no exonera al fabricante de la responsabilidad civil que pudiera incurrir por los daños que se deriven del uso del mismo.

Investigación genética

La legislación española permite el uso de embriones para investigación de células madre siempre y cuando éstos sean los sobrantes de procesos de reproducción asistida y exista el consentimiento informado de los progenitores.

Mis notas

La evolución de esta legislación a escala nacional e internacional, tanto en sentido permisivo como en sentido restrictivo, tendrá una gran influencia en los avances científicos que se obtengan en este área y por tanto en el grado de rapidez con el que las ventajas de la medicina personalizada se puedan expandir a la sociedad.

En cuanto a la manipulación genética, ésta está castigada con penas de prisión por el Código Penal, a menos que ésta se emplee para corregir o eliminar taras o enfermedades graves del sujeto en el que se ejerza la manipulación.

Obtención y gestión de la información

La posible (mala) utilización que se puede realizar de la información genética hace que este tema pase a ser aún más relevante, si cabe, en el campo de la medicina personalizada.

En principio la ley española califica la información relativa a la salud de los individuos como datos especialmente protegidos mediante Ley Orgánica. Esta regla presenta excepciones, principalmente en casos de riesgo grave de salud para la población. Consecuentemente, para poder obtener la información del paciente (como es el caso de la genética) y salvo el caso detallado anteriormente, es necesario que el paciente otorgue un consentimiento informado.

Adicionalmente, las principales conclusiones de los grupos de trabajo sobre pruebas genéticas de diferentes países refuerzan el punto anterior. Además, éstas recomiendan la necesidad de obtener el consentimiento informado antes de hacer pruebas genéticas y, sobre todo, de prohibir la discriminación por razones genéticas en el acceso al mercado laboral y a la posibilidad de contratación de seguros. Este punto viene reforzado por la protección de la no discriminación realizada por la Constitución Española (art. 14), y por la futura Constitución Europea, la cual es aún más explícita contra la discriminación por causas genéticas. En cualquier caso, este principio deberá articularse con el de selección adversa, por el cual se permite a aseguradoras realizar discriminación de precios en sus primas en función del riesgo, tal como ocurre, por ejemplo, en los seguros de automóvil.

De igual forma sucede con la articulación entre el principio de no discriminación y la posibilidad de no contratación de trabajadores en caso de que su salud pueda convertirse en un riesgo para ellos mismos o para quienes les rodean. La adecuada articulación de estos dos principios, tanto en el ámbito laboral como en el asegurador, influirá definitivamente en el desarrollo exitoso de la medicina personalizada y también en

evitar que se creen ciudadanos de primera y segunda en función de sus características genéticas.

Finalmente, la ley otorga autonomía al paciente para aceptar o rechazar tratamientos, salvo en casos de claro riesgo para su integridad física o psíquica.

4

CAPÍTULO 4

Visión de la Medicina Personalizada por el FTF

4

Visión de la Medicina Personalizada por el FTF



Este capítulo recoge la opinión de los miembros del FTF sobre el posible desarrollo e impactos de la medicina personalizada, tal como ha sido definida en capítulos precedentes. La metodología utilizada al efecto, diseñada junto con la escuela de negocios ESADE, se ha basado en dos actividades diferenciadas:

- En primer lugar, la realización de dos jornadas de trabajo a las que asistieron todos los miembros del Foro. Estas consistían en la exposición de varias presentaciones por parte de expertos mundiales, para pasar, a continuación, a una fase de opiniones donde cada miembro tuvo su oportunidad de dar su visión, tanto en grupos como individualmente. Previamente a estas sesiones de trabajo se había recopilado y repartido diversa información para facilitar la preparación de las mismas por parte de cada uno de los asistentes.
- En segundo lugar, la realización de una serie de cuestionarios siguiendo el método Delphi. Su objetivo fue la obtención de la opinión conjunta de los miembros del Foro sobre la posible evolución e impactos de la medicina personalizada.

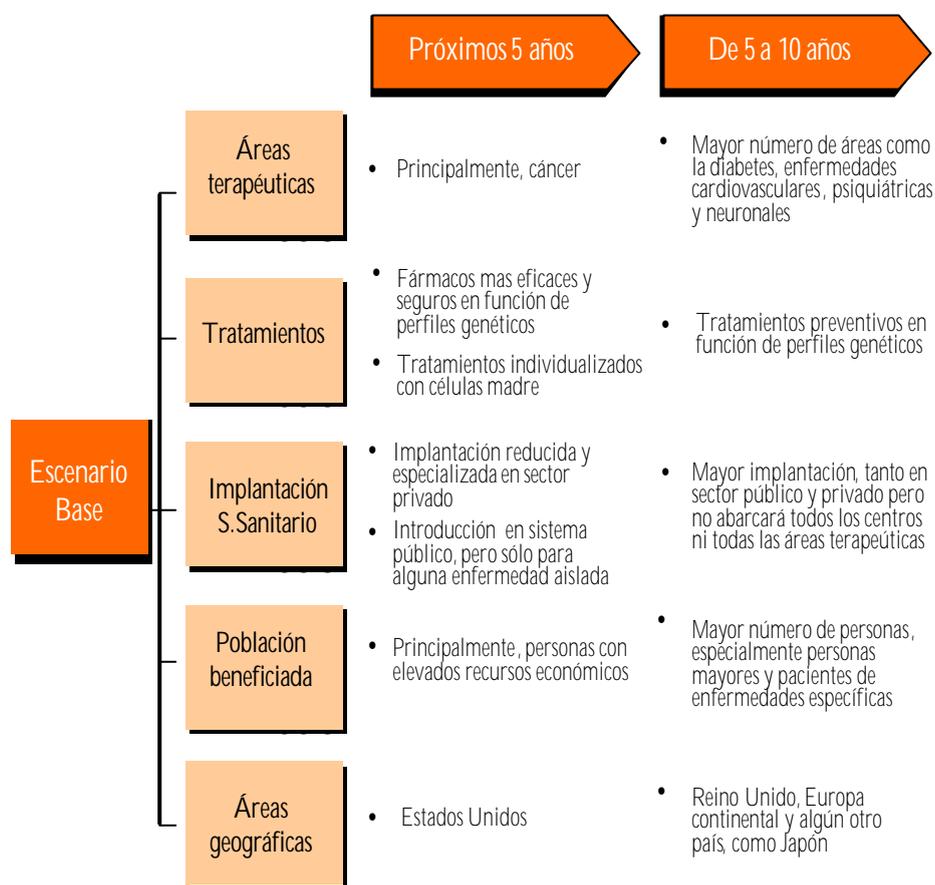
Los resultados obtenidos como resultado de dicha metodología se plasman en este capítulo. Para ello, éste se estructura en tres partes principales: en la primera se detalla el escenario más probable a 5 y 10 años; la segunda se centra principalmente en los factores que acelerarán o frenarán el desarrollo de la medicina personalizada; y, finalmente, la tercera parte detalla los principales impactos en las 4 áreas que son objeto de este estudio.

4.1. ¿Qué pasará?

Los miembros del FTF en general muestran bastante optimismo con respecto al desarrollo e implantación del nuevo paradigma que representa la medicina personalizada, aunque ese optimismo se reduce ligeramente cuando consideran la velocidad del proceso. La amplia mayoría de ellos opina que se tratará de una evolución y no una revolución, ya que los avances se irán produciendo de forma escalonada y prolongada en el tiempo. Todos coinciden también en que, cuando en 15 años miremos hacia atrás, nos parecerá una revolución por el gran cambio que se habrá producido en los tratamientos y entendimiento de las enfermedades.

Dentro de ese contexto, el escenario que ha recibido respaldo mayoritario, y que se ha denominado *escenario base*, apuesta por que los primeros avances se empezarán a ver antes de 5 años, aunque habrá que esperar un periodo cercano a 10 años para ver un desarrollo más amplio en enfermedades y población afectada (véase la siguiente ilustración).

Escenario más probable para la medicina personalizada según los miembros del FTF



Mis notas

Concretamente, dicho escenario se desarrollará de la siguiente manera:

- **Áreas terapéuticas afectadas.** En principio, la única enfermedad que se verá significativamente afectada por la medicina personalizada antes de 5 años será el cáncer. Por su parte, en un plazo inferior a 10 años, un abanico bastante amplio de áreas terapéuticas, como la diabetes, enfermedades cardiovasculares (por ejemplo, hipertensión), psiquiátricas (por ejemplo, esquizofrenia y depresión) y neuronales (como el Alzheimer y el Parkinson) también presenciará avances en sus tratamientos.
- **Tipos de tratamientos.** En un plazo de 5 años empezarán a aparecer los primeros medicamentos orientados a perfiles genómicos que tendrán un impacto positivo tanto en eficacia como en reducción de efectos secundarios. Al mismo tiempo, también empezarán a tener efectos positivos determinados tratamientos más individualizados basados en células madre. En cambio, será necesario esperar unos años más para que comience el desarrollo de tratamientos preventivos basados en perfiles genéticos, aunque éste tendrá lugar antes del horizonte temporal de los 10 años.
- **Implantación en el sistema sanitario.** En un periodo de 5 años, la adopción de los nuevos tratamientos será realidad en una parte bastante reducida del sector privado, con un impacto muy limitado en el sector público. Una vez transcurridos 10 años, el nuevo paradigma se habrá adoptado de una forma más general tanto en el sector privado como en el público, aunque su implantación seguirá sin abarcar todo el sistema sanitario y todas las enfermedades.
- **Población beneficiada.** En un periodo de 5 años, la mayoría de los beneficiados serán personas con elevado nivel de ingresos, mientras que en el plazo de 10 años los beneficios se extenderán a una mayor parte de la población. Principalmente, éstos alcanzarán a personas de edad avanzada y a las que sufran enfermedades concretas, básicamente aquellas que el sector público habrá abordado de forma más prioritaria y masiva.

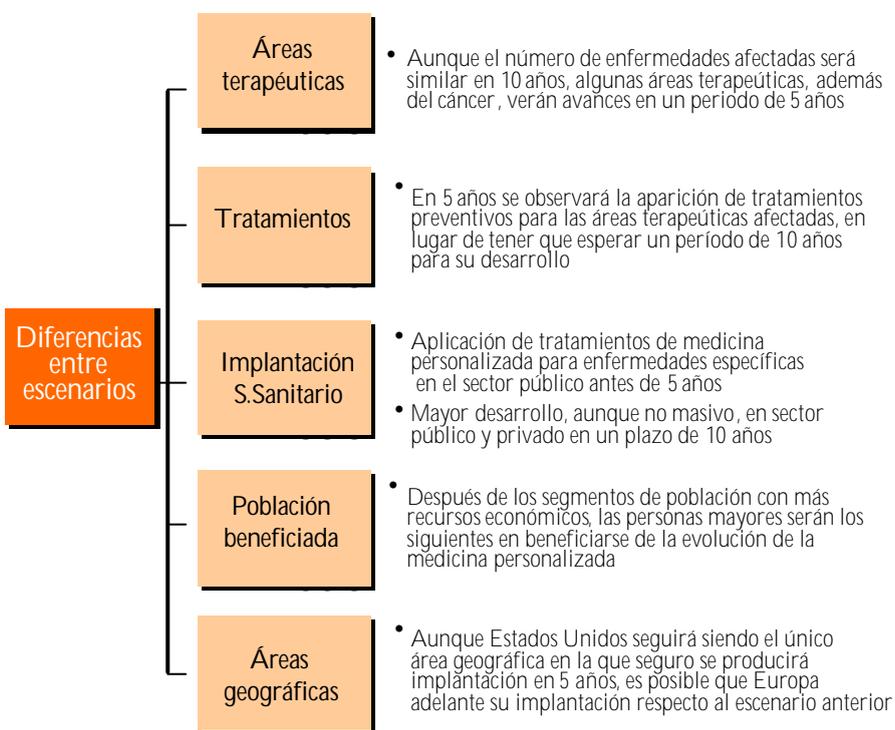
- *Áreas geográficas.* Existe bastante consenso en el hecho que la medicina personalizada verá sus primeros avances de forma casi exclusiva en los Estados Unidos, para extenderse posteriormente al Reino Unido, a los países de la Europa Continental y a algún otro país como Japón, de forma casi simultánea. En general, los miembros del FTF no prevén diferencias temporales de implantación entre España y el resto de la Europa Continental. En el caso de los países no desarrollados, será necesario esperar periodos de tiempo más largos para contemplar su aplicación fuera de grupos muy reducidos de población.

Contrariamente a la opinión mayoritaria, un grupo reducido de miembros del Foro cree que el escenario base definido anteriormente podrá tener un desarrollo más rápido que el expuesto previamente (véase en el siguiente gráfico).

Este nuevo escenario, que se puede denominar *escenario acelerado*, prevé que, aunque las áreas terapéuticas afectadas en 10 años no varíen significativamente, sí que en muchas de ellas (principalmente enfermedades neurológicas y cardiovasculares) empezarán a verse avances antes de 5 años. Además, empezarán a aparecer tratamientos preventivos para esas enfermedades con anterioridad al escenario anterior, algunos de ellos en plazos inferiores a los 5 años. Aunque sólo para enfermedades muy concretas, los sistemas de salud públicos comenzarán a adoptar con anterioridad los nuevos tratamientos, con su posible extensión de forma no masiva a otras áreas terapéuticas antes de 10 años. Finalmente, en cuanto a la población beneficiada y a las áreas geográficas de desarrollo, este escenario acelerado es similar al base, aunque adelanta ligeramente los beneficios para las personas mayores, así como la aparición de técnicas de medicina personalizada en Europa.



Diferencias entre el escenario acelerado y el escenario base



Respecto a otros puntos de vista, prácticamente ningún miembro del FTF piensa que el desarrollo de la medicina personalizada será más lento que el planteado por el escenario base, por lo que se puede concluir que, según la visión del FTF, se trata de un proceso inexorable que empezará a vislumbrar resultados apreciables en un periodo máximo de 10 años.

4.2. ¿Qué acelerará o frenará la velocidad del proceso?

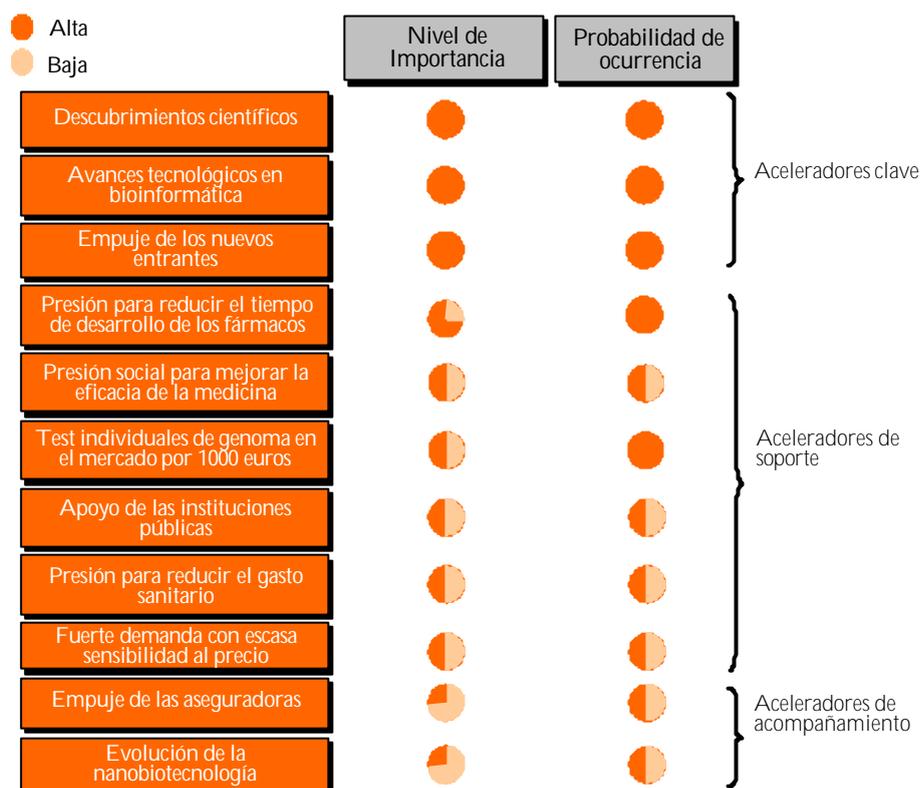
Desde el punto de vista empresarial, cuando de procesos evolutivos se trata, es muy importante disponer de una serie de indicadores que permitan diagnosticar el punto de situación y la velocidad del proceso para ajustar estrategias, evitando inversiones prematuras o movimientos demasiado tardíos. Más, si cabe, en situaciones como la implantación de la medicina personalizada, por la gran incertidumbre que presenta su posible desarrollo futuro.

Este apartado pretende dotar a las empresas de una serie de indicadores: aceleradores, o factores que favorecerán el desarrollo de la medicina personalizada, y frenos, o factores que podrán retrasarlo. Estos indicadores permitirán seguir la evolución respecto al escenario base planteado en el apartado anterior.

Aceleradores

En la siguiente ilustración se muestra la lista de los principales aceleradores identificados por los miembros del FTF. Estos factores se han clasificado en categorías, tanto por su importancia en el desarrollo de la medicina personalizada como por su probabilidad de hacerse realidad en el horizonte temporal que abarca el estudio.

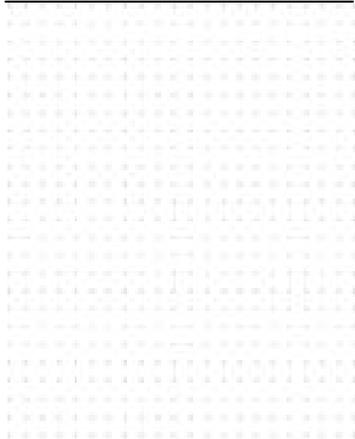
Como se puede observar, la opinión más generalizada es que los avances científicos y los tecnológicos (sobre todo en el campo de la bioinformática) y la presión realizada por los nuevos entrantes serán los principales *aceleradores clave* que hagan realidad la implantación de la medicina personalizada en la sociedad. Los aspectos denominados *aceleradores de soporte*, es decir, la presión social y la de las instituciones para mejorar la eficacia de los tratamientos y reducir los gastos sanitarios, serán los siguientes en importancia, por delante del atractivo de la demanda del mercado y de la presión de otros componentes de la cadena de valor. En cuanto a la probabilidad de hacerse realidad, existe una visión bastante positiva en cada uno de los aceleradores identificados, sobre todo en aquellos calificados como más importantes.



Consecuentemente, se trata de un mercado *push*, empujado principalmente por los avances tecnológicos, pero dentro de un entorno de fuerte presión individual e institucional por una mejora de la calidad y del coste sanitario. Por tanto, los indicadores relevantes que hay que seguir son los denominados aceleradores clave y, en menor medida, los de soporte. Es decir, los avances en tecnología e investigación, la salud financiera de las nuevas empresas biotecnológicas y que se mantiene el entorno de presión social que facilita la rápida implantación de los nuevos descubrimientos científicos.

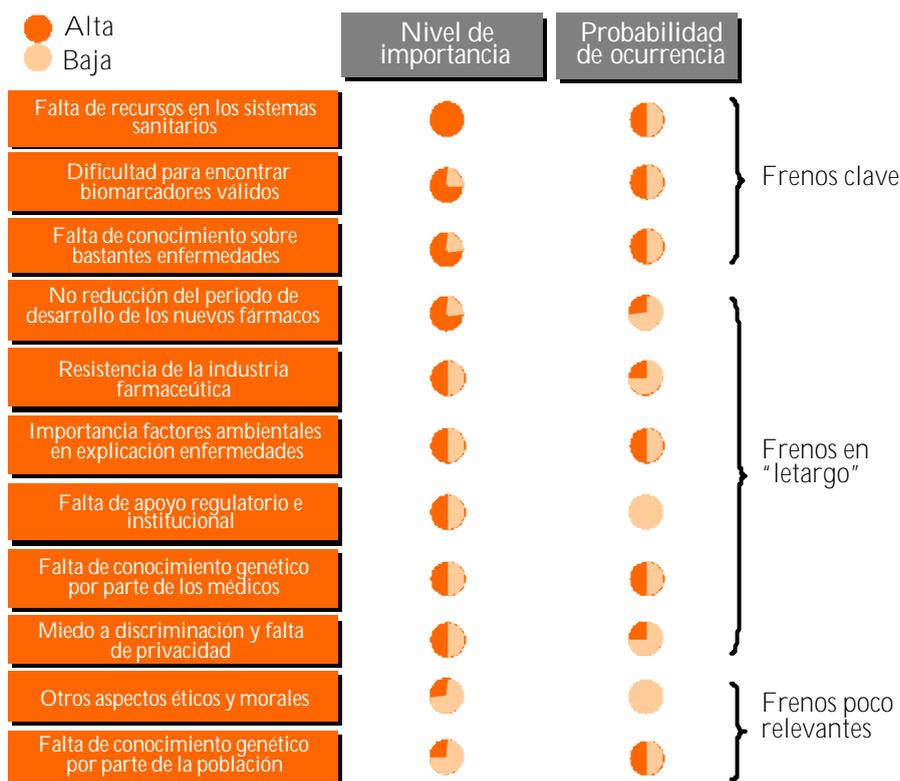
Aquellos miembros del FTF que defienden el escenario acelerado de desarrollo de la medicina personalizada no presentan una visión significativamente diferente respecto a los aceleradores, salvo que refuerzan aún más la importancia de los avances técnicos e incluyen dentro de los aceleradores clave los logros que se produzcan en el campo de la nanobiotecnología, a los que también otorgan una alta probabilidad de ocurrencia.

Mis notas



Frenos

De igual forma que con los aceleradores, el FTF ha hecho un esfuerzo en la identificación y valoración de la importancia y probabilidad de ocurrencia de los principales factores que pueden retrasar el avance de la medicina personalizada. Se puede observar en el siguiente cuadro como el grado de importancia de los frenos identificados es ligeramente inferior al de los aceleradores, aunque donde aparece mayor diferencia es en la probabilidad de ocurrencia. La opinión mayoritaria es que, aunque existen esas barreras potenciales, la probabilidad que lleguen a hacerse realidad es más remota y, por tanto, eso contribuirá a la implantación de la medicina personalizada.



Los *frenos clave*, entendidos como aquellos que dificultarán en mayor medida el proceso, son, por un lado, los científicos, principalmente los que tienen que ver con el conocimiento que se tiene de las enfermedades y con la facilidad de encontrar biomarcadores que relacionen perfiles genéticos con los tratamientos adecuados. Por otro lado, la falta de recursos de los sistemas sanitarios públicos puede ser otro gran freno para la implantación de forma extendida de los nuevos avances en el campo de la medicina.

De menor importancia y, sobre todo, con probabilidad de ocurrencia más reducida son los *frenos en letargo*. Entre éstos figura la posible resistencia al cambio de la industria tradicional farmacéutica que, aunque ha sido considerada como un factor importante, no parece que este comportamiento defensivo vaya a producirse de forma significativa. Otros aspectos menos relevantes que se han considerado menos importantes e improbables han sido los éticos y sociales. Aunque se considera que estos debates podrán surgir, la mayoría de los miembros piensa que se establecerán las medidas reguladoras adecuadas para abordarlos.

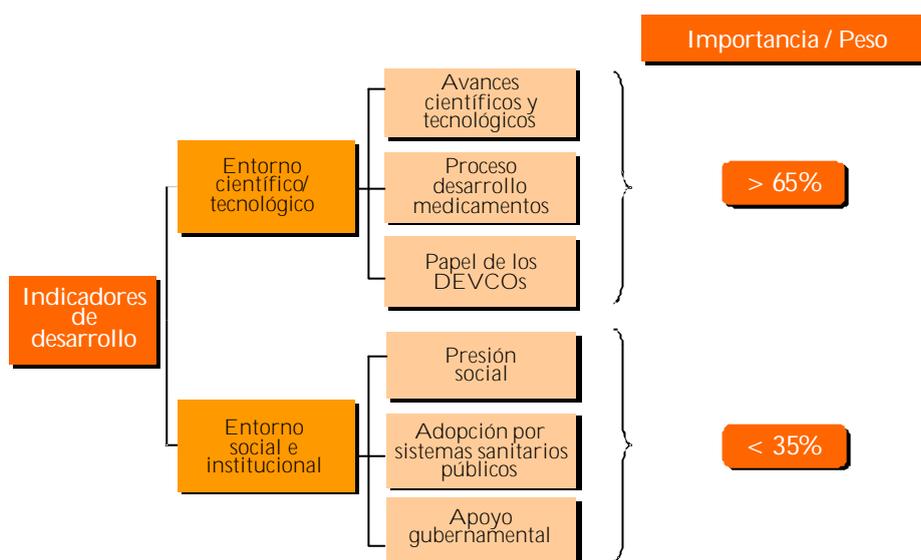
En la importancia y desarrollo futuro de estos factores es donde se produce una mayor discrepancia en el seno del FTF, entre la mayoría que apuesta por el escenario base y quienes apuestan por el escenario acelerado. En general, estos últimos otorgan menos importancia y, sobre todo, menos probabilidad de ocurrencia a los frenos que pueden repercutir en el desarrollo de la medicina personalizada. Donde surgen las principales divergencias sobre la probabilidad de que esos aspectos se produzcan es en aquellos más relacionados con la ciencia, como son la dificultad de encontrar biomarcadores, la no reducción de los tiempos de desarrollo de los nuevos medicamentos, la falta de conocimiento de numerosas enfermedades y el hecho de que factores ambientales puedan tener influencia sobre la explicación del desarrollo de enfermedades. Al mismo tiempo, creen que la industria farmacéutica tradicional no será un freno, sino más bien un acelerador.

Indicadores a seguir

Como consecuencia de las respuestas de los apartados anteriores, se propone un marco de indicadores que permitan, tal como se ha indicado anteriormente, evaluar de forma más continuada la posible evolución y escenario más probable de la medicina personalizada. Para ello, y tal como se muestra en la siguiente figura, los indicadores se han dividido en dos grupos: (1) Entorno científico-tecnológico y (2) Entorno social e institucional.



Estos dos grupos reflejan los factores más importantes para el futuro de la medicina personalizada. El primero de ellos será el más relevante, aunque el segundo podría llegar a compensar, en gran medida, diferencias de evolución en el primero. Así, a modo de ejemplo, evoluciones negativas del entorno científico-tecnológico con respecto al previsto supondrán retrasos de implantación con relación al escenario base, aunque el entorno social e institucional evolucione más favorablemente que lo esperado por el FTF. Si se quisiera asignar pesos a cada grupo para tener una herramienta de previsión de la evolución del escenario base, se sugiere asignar al primer grupo un peso superior al 65%.



Concretamente, los indicadores que contienen ambos grupos son los siguientes:

Entorno científico-tecnológico

Este grupo contiene las siguientes categorías de variables:

- *Avances científicos y tecnológicos.* Aquí se incluyen todos los avances de investigaciones científicas, principalmente en temas biológicos y médicos, así como todos los relacionados con tecnologías de almacenamiento y cálculo masivo de datos. En el caso de estas variables, el seguimiento está relacionado con la falta de consecución de dichos avances, ya que la opinión mayoritaria de los miembros del FTF es que dichos avances se producirán. Consecuentemente, en caso de que no sucedieran, se produciría un retraso en la implantación de la medicina personalizada.

- *Aspectos relacionados con el proceso de desarrollo de nuevos medicamentos.* Esta categoría incluye los frenos relacionados con la dificultad de encontrar biomarcadores, la falta de conocimiento del funcionamiento de numerosas enfermedades y la no reducción de los tiempos de desarrollo de los nuevos medicamentos. El efecto de la evolución de estas variables se puede producir en ambas direcciones, ya que la visión apunta a que estos factores aparecerán pero no serán un gran impedimento. En el caso que éstos se convirtieran en un freno y, por tanto, no se lograra aumentar el número de nuevos medicamentos desarrollados, el escenario base se retrasaría en el tiempo. Si, por el contrario, de acuerdo con la opinión de los miembros más optimistas, aquéllos tuvieran un impacto limitado, el desarrollo de la medicina personalizada podría ocurrir más rápidamente, asemejándose al escenario acelerado presentado en el apartado anterior.
- *Papel de las DEVCOs.* En función del papel tanto de las nuevas compañías biotecnológicas, que se espera que constituya un gran revulsivo, junto con el de las empresas farmacéuticas tradicionales, que se ha estimado como neutro, la evolución del escenario se podrá producir en un sentido u otro. El número de nuevos entrantes y su acceso al mercado de capitales, así como la estrategia de las empresas farmacéuticas en lo que respecta a la investigación genómica, serán los aspectos a seguir en este apartado.

Entorno social e institucional

Como se ha comentado anteriormente, los aspectos sociales e institucionales compondrán el marco en el que se podrán implantar los avances científicos y tecnológicos. Concretamente, las áreas contempladas en este grupo son las que se describen a continuación:

- *Presión social.* Hacia donde se incline la opinión pública con respecto a la medicina personalizada será un factor clave en su desarrollo. Por un lado se sitúa la presión de la sociedad por mejorar la sanidad, mientras que por otro aparecen todos los temas éticos y morales y, especialmente, los relacionados con la discriminación y la confidencialidad de la información. Como se ha expuesto anteriormente, la opinión del FTF es que la primera sí tendrá lugar, mientras que el impacto de los temas éticos será limitado. Por tanto, en el caso de que la presión social se

centre más en los aspectos éticos, es posible que tenga un impacto en el retraso de la aparición de la medicina personalizada.

- **Adopción por los sistemas sanitarios públicos.** La presión existente en los sistemas sanitarios públicos para la reducción de los gastos sanitarios y la falta de recursos para adoptar nuevos tratamientos constituyen las dos variables clave. En general, la opinión de los componentes del FTF es que ambas serán importantes, aunque tendrá mayor peso la falta de recursos de los sistemas públicos. En el caso de que la balanza se equilibre hacia el lado de la inversión para reducir el gasto, se podrá acelerar la adopción de la medicina personalizada por los sistemas públicos y por tanto agilizar su implantación. Relacionado con este tema está el papel de las aseguradoras médicas, que, aunque no ha sido considerado como clave por el FTF, podría acelerar la implantación, sobre todo en países como EE.UU., donde los sistemas privados tienen mayor peso.
- **Apoyo gubernamental.** Tanto el apoyo de los gobiernos como el desarrollo de la regulación que se haga al respecto, serán factores de una importancia media, aunque los miembros del FTF se decantan por que habrá apoyo gubernamental, que se mostrará tanto en apoyo a la investigación como en legislación que permita la aplicación de los nuevos tratamientos. En caso contrario, será un indicador claro de desaceleración de la implantación de la medicina personalizada respecto al escenario base expuesto en el apartado anterior.

4.3. ¿Qué impactos sociales y empresariales tendrá?

Mis notas

Este apartado pretende mostrar el punto de vista de los miembros del FTF sobre aquellos impactos más probables en cada uno de los aspectos que, tal como se ha indicado anteriormente, abarca el informe: (1) Aspectos sociales, (2) Industria farmacéutica y biotecnológica, (3) Sistemas de salud públicos y (4) Otros sectores afectados.

Los impactos se sitúan, salvo que se indique lo contrario, en un periodo de 10 años en el caso del escenario base. Como se ha citado anteriormente y dado que será un proceso evolutivo, dichos impactos irán instaurándose de forma paulatina desde nuestros días hasta que se cumpla este periodo. En caso de aceleraciones o retrasos con respecto al escenario base, estos impactos también modificarán su aparición en el tiempo.

Aspectos sociales

Salud y calidad de vida

La opinión más generalizada es que se producirá un aumento de la esperanza de vida de la población, aunque no se espera que éste vaya a ser muy elevado. La principal razón de este argumento es que, según los miembros del FTF, las personas sin enfermedades también tienen un umbral máximo de vida y los avances experimentados en este sentido han venido motivados principalmente por reducciones de tasas de mortalidad en edades inferiores a los 60 años. Muestra de ello es que, mientras la esperanza de vida al nacer ha aumentado casi 10 años, la esperanza de vida de personas de 80 años ha aumentado menos de 2 años.

Como consecuencia del punto anterior, se acelerará el proceso de envejecimiento de la población que vienen experimentando principalmente los países desarrollados, lo que podrá agravar problemas actuales como la financiación de los sistemas de pensiones públicos. Sin embargo, en relación con el tema de calidad de vida, algunos de los miembros del FTF piensan que en este nuevo entorno la población podrá mantener una vida laboral hasta edades superiores a las actuales, lo que podría compensar el efecto envejecimiento.

En cuanto a calidad de vida, existe bastante unanimidad en que ésta mejorará en mayor o menor medida para toda la población, aunque los mayores avances serán experimentados por segmentos concretos de población, no sólo en el aspecto de la salud, sino también en la capacidad de desarrollar diferentes actividades. Entre dichos segmentos, destacan las personas de edad avanzada, la población afectada por enfermedades en las que primero se desarrollen avances y, en general, las personas con elevados recursos económicos. Un segmento que se considera que también verá mejorar su calidad de vida será el compuesto por las personas que sufren de enfermedades crónicas y degenerativas. El resto de la población, que será mayoría con respecto a los grupos anteriores, experimentará avances más moderados en su calidad de vida.

Un aspecto que sí parece claro es que se producirá un cambio "positivo" de hábitos de vida en la población, sobre todo en aquellas personas que conozcan su mayor predisposición al desarrollo de determinadas enfermedades. Este cambio será una continuación de la actitud hacia una vida más saludable que ya está calando en parte de la población. Estos cambios están muy ligados al mayor uso de tratamientos preventivos que, según los miembros del FTF, sucederá en un periodo de entre 5 y 10 años. Por otra parte, no parece que se vaya a generalizar la adopción de hábitos de vida "negativos", como, por ejemplo, no dejar de fumar o empezar a hacerlo dado que existe una

cura para el cáncer de pulmón, aunque no existe al respecto una visión tan unánime como en el caso anterior.

Del desarrollo de un tipo de hábitos u otro dependerá en buena parte la evolución del gasto sanitario y la posible cristalización de la promesa de ahorro que la medicina personalizada trae consigo. Para ello, los aspectos educativos serán muy importantes, así como posibles incentivos o restricciones que se puedan imponer (por ejemplo, a través de primas de seguro).

Finalmente, y a largo plazo, es probable que el comportamiento actual de los pacientes evolucione hacia comportamientos más típicos de mercados de consumo, lo que podría tener fuertes implicaciones en las estrategias de marketing de los diferentes componentes de la cadena de valor del sistema sanitario.

Aspectos legales, éticos y morales

Como se ha analizado en los apartados referentes a aceleradores y frenos de la medicina personalizada, es muy posible que los aspectos relacionados con la ética cobren cierta fuerza, sobre todo los relacionados con la discriminación y la privacidad de la información, aunque las legislaciones se encargarán de tratarlos correctamente y disminuir su posible impacto. Aun así, la mayoría de los miembros piensa que, de forma inevitable, se producirán casos sutiles de discriminación, tanto laboral como de acceso a seguros de salud, por razones genéticas.

Relacionado también con la regulación, más concretamente con el desarrollo geográfico de la medicina personalizada en su vertiente de aplicación médica y de generación de oportunidades de negocio, se prevé la posible aparición de países que se conviertan en "paraísos legales" desde el punto de vista de la medicina personalizada. La opinión mayoritaria es que esto sí se producirá; prueba de ello es que ya está pasando, por ejemplo, en el campo de la investigación con células madre. Sin embargo, un grupo reducido del FTF piensa que esto no va a suceder, ya que, al no ser un tema muy controvertido (sobre todo, la parte menos relacionada con células madre), las legislaciones no serán muy estrictas y tenderán a favorecer su implantación en un amplio número de países.

En cualquier caso, lo que sí va a suceder de forma muy probable es que los avances científicos van a ir bastante por delante de la legislación. Posiblemente, esto va a crear algunos problemas y controversias en el proceso mientras la legislación va abordándolos y va a afectar a todos los aspectos comentados anteriormente en este punto. Por tanto, se vuelve a subrayar la importancia de que los agentes interesados en el



desarrollo de la medicina personalizada, públicos y principalmente privados, tomen un papel activo en la regulación del sector para que la legislación resultante permita la implantación fluida de la medicina personalizada, al tiempo que evite la aparición de problemas que puedan poner en riesgo su desarrollo.

Industria farmacéutica y biotecnológica

Muy probablemente, el desarrollo de la medicina personalizada traerá cambios muy importantes al modelo actual de la industria farmacéutica, tanto en sus procesos de desarrollo y rentabilidad de nuevos medicamentos, como en la competencia que aparecerá entre las compañías más clásicas y las nuevas empresas que puedan surgir con nuevos avances científicos y desarrollos tecnológicos.

Desarrollo de nuevos medicamentos

Como se ha indicado en el capítulo anterior, el número de nuevos medicamentos aprobados por las autoridades sanitarias es cada vez menor, debido sobre todo a la creciente dificultad de encontrar medicamentos eficaces y seguros para una amplia mayoría de la población bajo el actual paradigma de un medicamento para todos.

La previsión del FTF es que, con el desarrollo de medicamentos basados en el conocimiento del genoma de las personas, esta tendencia cambie y vuelva a aumentar en número de medicamentos aprobados anualmente. Sin embargo, se tardarán más de diez años en ver niveles de aprobación similares a los de los años noventa. Este crecimiento moderado se verá influido por la dificultad de encontrar biomarcadores válidos a corto plazo, así como por el reducido número de medicamentos genómicos que existen en el proceso de desarrollo de nuevos fármacos. Dentro de este entorno, es posible que se sigan experimentando crecimientos del número de medicamentos aprobados en plazos superiores al contemplado por este informe.

En cuanto al origen de los nuevos medicamentos, según los miembros del FTF, la mayoría provendrá del descubrimiento de nuevas sustancias. Sin embargo, es mucho menos probable que los nuevos conocimientos genéticos permitan recuperar viejas entidades moleculares, desechadas anteriormente, por no haber dispuesto de análisis completos. Estas recuperaciones serán más fáciles en medicamentos que tenían problemas de eficacia que en aquellos desechados por problemas de toxicidad. El hecho de que los nuevos desarrollos provengan de nuevos descubrimientos facilitará la aparición de nuevos entrantes, aunque también ralentizará y encarecerá estos nuevos desarrollos en comparación a una situación de recuperación de medicamentos que no lograron pasar los criterios de aprobación.

Como consecuencia de ello, es razonable esperar que los costes de desarrollo de los nuevos medicamentos puedan experimentar descensos importantes, aunque no dramáticos. Estos descensos se producirán de forma paulatina en el tiempo conforme parte de las barreras a los nuevos desarrollos (detalladas anteriormente) se vaya debilitando.

En cuanto a los medicamentos que están actualmente en el mercado, la mayoría de los miembros del Foro opina que los nuevos medicamentos impactarán, sin duda, en algunos de los *blockbuster* actuales, caracterizados por estar diseñados para la gran mayoría de la población, para un amplio especto de males y con pocos o limitados efectos secundarios. También existe un punto de vista diferente, según el cual los desarrollos de nuevos medicamentos se orientarán a áreas en las que no existen medicamentos *blockbuster* establecidos. Sin embargo, ambos puntos de vista parecen coherentes, ya que todo apunta hacia una evolución temporal en la que los nuevos desarrollos irán orientados en el corto plazo hacia áreas para las cuales no existen tratamientos efectivos, para extenderse posteriormente hacia otras en las que hay un mayor número de tratamientos ya establecidos. Por tanto, será necesario esperar algunos años para empezar a ver impactos en las cuentas de resultados de las empresas farmacéuticas tradicionales, que posiblemente empezarán a ser significativos en un plazo de diez años.

Rentabilidad de los nuevos medicamentos

La rentabilidad de los nuevos medicamentos para la industria farmacéutica y biotecnológica es uno de los aspectos que más discusión generan en el sector. Tal como se indica en la siguiente ilustración, la visión del FTF apunta a que la rentabilidad de los nuevos desarrollos será igual o, incluso, superior a la de los medicamentos actuales, como consecuencia de la evolución de las variables clave que marcan la rentabilidad de éstos. Estas variables son las siguientes:

Tamaño de mercado

Reducción del tamaño de mercado entre un 50% y un 75%

Nivel de precios

Incrementos significativos de precios aunque no compensarán la reducción de mercado

Costes de desarrollo

Reducción de costes de desarrollo de nuevos medicamentos inferiores al 50%

Rentabilidad de los nuevos medicamentos igual o superior a la de los medicamentos actuales

- *Tamaño de mercado.* La orientación de los nuevos fármacos hacia segmentos de población concretos hará posiblemente que su tamaño de mercado se reduzca de forma apreciable. Así, la opinión de los miembros del FTF es que se desarrollarán entre 2 y 4 medicamentos por enfermedad¹, lo que reducirá el mercado entre el 50% y el 75%. Este efecto se podrá ver compensado con aumentos del mercado global, fruto de la mejor eficacia y reducción de efectos secundarios, como resultado de los nuevos tratamientos.
- *Evolución del precio.* Seguramente los precios de los nuevos medicamentos podrían experimentar crecimientos significativos, aunque la mayoría de los miembros se inclina por subidas que no compensarán los descensos de tamaño de mercado. Un grupo reducido piensa que los nuevos fármacos no podrán incrementar precios debido a la enorme presión en costes que ejercerán los sistemas sanitarios públicos. Este argumento es refutado por otros miembros, que se basan en el reducido peso del coste de los medicamentos sobre el coste sanitario total, que será muy inferior a los ahorros que producirá en los costes de tratamiento sanitario (cerca del 70% del total frente al 15-20% que representan los medicamentos).

1. Siguiendo el criterio científico, seguramente es más correcto hablar de que se identificarán entre 2 y 4 variantes de la que antes era considerada como una única enfermedad.

- *Costes de desarrollo.* Como se indicaba anteriormente, la visión apunta a una reducción de éstos, aunque es muy improbable que llegue a alcanzar niveles del 50% con respecto a los actuales.

Los miembros que vaticinan una reducción de la rentabilidad futura son, en general, más pesimistas en las 3 variables, especialmente en la evolución de los precios de los nuevos fármacos.

Modelos de negocio

El desarrollo de nuevas tecnologías implica la aparición de nuevos jugadores en el escenario: nuevas empresas de medicamentos genomizados, empresas tecnológicas para el tratamiento de la información, aseguradoras, asociaciones médicas y sistemas de salud públicos.

La amplia mayoría de los miembros del FTF está de acuerdo en que la medicina personalizada constituirá una oportunidad para las empresas biotecnológicas emergentes, que disponen de técnicas para el desarrollo de productos genomizados.

Con respecto a la estrategia que seguirá la gran industria farmacéutica, una gran parte de los miembros del Foro coincide en que ésta realizará grandes inversiones en I+D sobre nuevos medicamentos genomizados. Algunas opiniones son más reticentes, puesto que consideran que la industria tiene que fijar costes y recuperarse del proceso de consolidación de los últimos años, antes de realizar grandes inversiones.

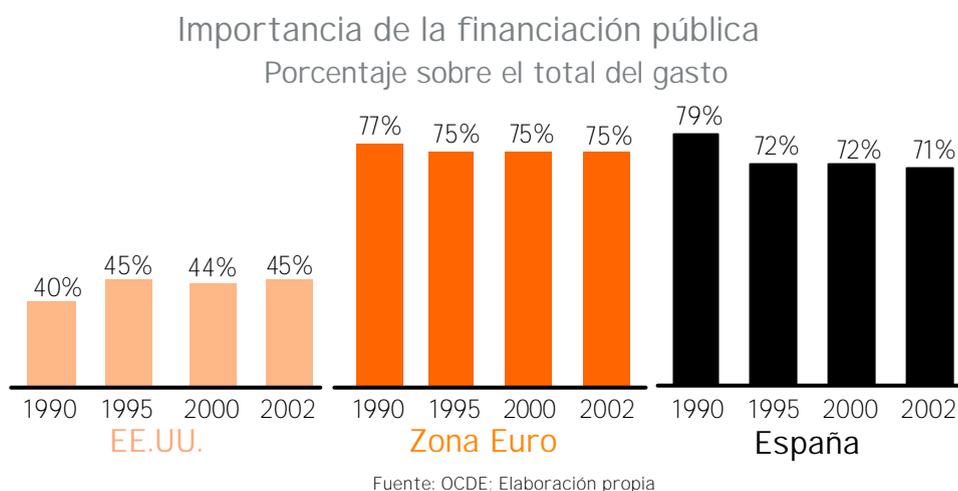
En todo caso, hay cierto consenso en que la cuota de mercado de las empresas emergentes en los próximos 10 años se situará entre el 3 y el 10%. La razón principal es que estas empresas no disponen de todos los recursos necesarios para el desarrollo de medicamentos, por lo que necesitarán el apoyo de las grandes compañías farmacéuticas, que disponen de los recursos económicos, las redes comerciales y el conocimiento de la legislación.

En los próximos 10 años se vislumbra un panorama de colaboración entre las compañías farmacéuticas y las empresas biotecnológicas, si bien algunos miembros el oro apuntan hacia una posible absorción de estas últimas por parte de las grandes compañías farmacéuticas.

Mis notas

Sistemas de salud públicos

A continuación se expone la opinión de los miembros del Foro sobre el impacto que el desarrollo de la medicina personalizada podría tener en los actuales sistemas de salud públicos. Ésta se centra especialmente en la Europa Continental, donde su importancia relativa dentro del sistema global de atención sanitaria de cada país es enorme, como ya se había señalado en el siguiente gráfico:



En primer lugar, se analiza la posible evolución del gasto sanitario y cada uno de sus componentes para, a continuación, ver el posible papel de los sistemas públicos dentro de este nuevo entorno y, por tanto, valorar posibles oportunidades que puedan aparecer para el sector sanitario privado.

Previsiones sobre el incremento de los gastos de salud

En los próximos cinco años

A corto plazo, la mayoría de los miembros del FTF está de acuerdo en que la factura nacional de gastos de salud como porcentaje del PIB se incrementará en general, con un incremento superior al 10%² o, lo que es lo mismo, más de 5.000 millones de euros constantes del año 2002 para el caso español.

En el análisis por diferentes partidas, los miembros del Foro realizan diferentes previsiones: en lo que corresponde a los gastos farmacéuticos, pocos son los que consideran que se mantendrán estables, con una mayoría que opina que crecerán, en general por encima del 10%. Mayor consenso existe aún ante la previsión de que tanto los gastos de hospitalización de los pacientes como los gastos de tratamiento ambulatorio crecerán, ligeramente por debajo del 10%.

2. Es decir, si, por ejemplo, el gasto actual se sitúa en el 8% del PIB, un incremento del 10% lo elevará hasta el 8,8% del PIB.



En los próximos 10 años

Si se mira a más largo plazo, los miembros del FTF siguen coincidiendo en que el gasto total de salud de la mayoría de los países seguirá incrementándose, aunque no hay tanto consenso a la hora de decidir si por encima o por debajo del 10%.

Si se analiza por partidas, existe bastante consenso en la previsión de que tanto los gastos farmacéuticos como los hospitalarios y los relativos al tratamiento ambulatorio de los pacientes se incrementarán, aunque siempre por debajo del 10%.

		Próximos 5 años	De 5 a 10 años
Evolución del gasto sanitario en relación con el PIB	Gasto farmacéutico	• Más del 10%	• Alrededor del 10%
	Gasto hospitalización	• Menos del 10%	• Menos del 10%
	Gasto ambulatorio	• Menos del 10%	• Menos del 10%
	Total gasto	• Superior al 10%	• Alrededor del 10%

En el análisis de previsiones a diez años de los factores que pueden impactar a los costes de los sistemas de salud públicos, los miembros del Foro se muestran de acuerdo en que, en general, el precio de los medicamentos impactará al alza en estos costes, aunque no existe consenso en si el impacto será muy elevado o no. En cuanto a un posible incremento del consumo de medicamentos, los miembros opinan que esto no parece que vaya a impactar de forma negativa.

Otro factor que empujará también en la misma dirección, hacia un aumento del gasto sanitario, será el incremento de la esperanza de vida de la población que el desarrollo de este tipo de medicina pueda producir, aunque los miembros están de acuerdo en que su impacto será moderado.

Junto con los dos factores anteriores, aparece la realización de pruebas que permitan obtener una descripción bastante completa del genoma, lo que podría tener un impacto en el caso español de hasta el 0,8% del PIB, suponiendo que esas pruebas se realizaran anualmente al 15% de la población.

Sin embargo, la mejora de la eficacia y, en mayor medida, la reducción de los efectos secundarios tendrán un impacto positivo en la reducción del crecimiento del gasto sanitario, principalmente a medio plazo. Este ahorro se producirá en los gastos de hospitalización más que en los relacionados con el tratamiento ambulatorio.

El aspecto en el que no parece existir mucho consenso, es el impacto de la orientación de la medicina hacia la prevención y posibles cambios de hábitos de vida en los usuarios de los sistemas de salud pública sobre los costes de los sistemas sanitarios, al menos en el periodo contemplado en el ámbito de este informe. De igual manera sucede con la necesidad de formación en nuevas tecnologías a los médicos, para la cual no parece haber un punto de vista consensuado sobre su posible impacto, aunque en este caso sí se observa un ligero sesgo hacia el incremento del gasto.

El papel de los sistemas de salud públicos

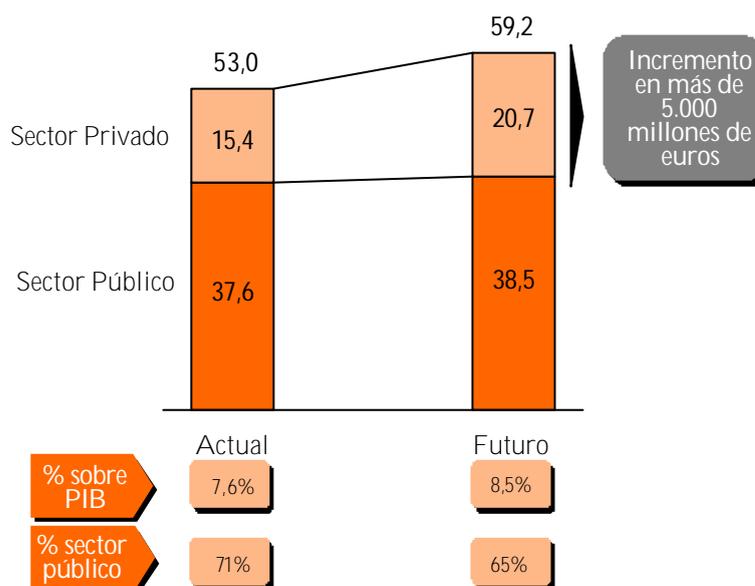
Después de analizar cómo la tendencia de incremento del gasto sanitario continuará en los próximos años, pese a la irrupción de la medicina personalizada, el paso es comprender las previsiones en cuanto al papel que los sistemas públicos desempeñarán en el desarrollo de la medicina personalizada.

Los miembros de la Fundación de Bankinter están de acuerdo en que estos sistemas públicos no asumirán el liderazgo del desarrollo de la medicina personalizada, sino que tendrán un papel mucho más reactivo. En este sentido, será la presión de la población, en su demanda de nuevos tratamientos, la que incitará a los sistemas públicos de salud a comenzar a adoptar este tipo de tratamientos. Probablemente, los primeros tratamientos que éstos prestarán serán referentes a enfermedades crónicas de larga duración, como la diabetes, ya que ahí es donde los ahorros de los nuevos tratamientos se podrán plasmar más rápidamente.

Asumiendo la previsión del FTF sobre el rol que desempeñarán los sistemas de salud públicos, los expertos prevén que éstos reducirán su participación desde el actual 75% hasta niveles entre el 65 y 70% de los gastos totales de salud.

Por tanto, el hecho de que el total del gasto sanitario vaya a seguir aumentando (en términos de porcentaje sobre el PIB), junto con la disminución del peso del sector público en él, abre nuevos mercados y oportunidades para el sector privado. Así, en el caso de España, tal como se puede ver en la siguiente ilustración, los ingresos potenciales adicionales para el sector privado podrían llegar a superar, en euros constantes de 2002, los 5.000 millones de euros, lo que supone un aumento del 35%³. Este incremento, tal como se ha analizado con anterioridad, se producirá en todos los componentes más importantes del gasto sanitario, por lo que aparecerán oportunidades para diferentes participantes en la cadena de valor del sistema sanitario.

Evolución del gasto sanitario en España
Millardos de Euros constantes del 2002



3. Asumiendo un incremento del gasto sanitario hasta el 8,5% del PIB y una participación del sector público que se reduce hasta el 65% del gasto total.

Fuente: OCDE; Elaboración propia

Otros sectores afectados

Tal como se ha comentado con anterioridad, el desarrollo e implantación de la medicina personalizada tendrá impactos en múltiples sectores debido a los cambios que provocará en la sociedad, tanto en esperanza de vida y pirámide de población como en calidad de vida y hábitos de comportamiento.

Desde el FTF se ha querido evaluar la oportunidad de negocio para una serie de sectores que, a priori, parecían más directamente relacionados con el desarrollo de la medicina personalizada.

Dentro de éstos y, ya que el gran desafío tecnológico de la medicina personalizada será el tratamiento de la información, los miembros del FTF coinciden en que los sectores con mayor oportunidad de negocio serán las bases de datos de información genética y los proveedores de tecnología para los laboratorios. Como, en general, se considera que se crearán nuevas empresas en estos ámbitos, estas oportunidades también se trasladarán a las empresas de capital riesgo, que serán uno de los principales proveedores de capital para estas nuevas compañías.

Algunos miembros indican que, incluso sin el desarrollo de la medicina personalizada, se producirá una considerable expansión de los sectores relacionados con el tratamiento de la información debido a la gran cantidad de información a manejar en diferentes ámbitos de la medicina, como es el caso del desarrollo de expedientes electrónicos que se irá produciendo progresivamente en los mercados estadounidense y europeo.

A continuación se presenta un resumen con los sectores analizados, agrupados en tres grupos, en función del nivel de oportunidades de negocio que, según el FTF, se les pueden presentar:

Sectores con elevadas oportunidades de negocio:

Proveedores de tecnología a laboratorios
 Bases de datos de información genética
 Empresas de capital riesgo
 Consultores especializados en mercados biotecnológicos

Mis notas

Sectores que presentan un nivel medio-alto de oportunidades de negocio:

Laboratorios clínicos
Proveedores de tecnología informática de tratamiento y almacenamiento masivo de datos
Clínicas privadas
Consejeros de salud

Sectores que presentan un nivel reducido de oportunidades de negocio:

Empresas aseguradoras
Bufetes de abogados
Farmacias

Por su especial posición dentro de la cadena de valor del sistema sanitario, a continuación se va a profundizar en los posibles impactos en los negocios de tres sectores concretos: aseguradoras de salud, farmacias y médicos.

Aseguradoras de salud

Dentro del grupo de expertos parece existir una visión clara sobre que la industria aseguradora no parece que vaya a tener un papel clave y proactivo en el desarrollo de la medicina personalizada. En cambio, la incorporación y tratamiento que haga de la información es una de las áreas tratadas donde mayores divergencias se producen.

Parece existir un mayor grado de consenso en la previsión de que estas compañías ofrecerán incentivos a aquellos asegurados que se presten a realizarse tests genómicos. Sin embargo, existen fuertes divergencias sobre si la industria irá más allá y utilizará los datos genéticos de forma masiva en sus cálculos de primas e, incluso, si obligará a todos sus asegurados a realizar obligatoriamente dichos tests, siendo las expectativas de los expertos respecto a la postura de la legislación el origen de esta controversia. La opinión mayoritaria es que las aseguradoras no usarán los datos genéticos de forma masiva, como consecuencia de una postura del regulador que protegerá la confidencialidad de la información y la discriminación basada en ésta, aunque sí permitirá que las aseguradoras incentiven a sus clientes a que les proporcionen dicha información.



El aspecto en el que tampoco parece haber una opinión clara es el impacto que la implantación de la medicina personalizada en la rentabilidad de estas compañías, aunque la discrepancia se centra principalmente en el largo plazo. En este sentido, algunos miembros opinan que a corto plazo posiblemente se producirá una mejora de sus beneficios, aunque éstos se ajustarán en el largo plazo hasta niveles actuales. En todo caso, algunos miembros matizan que la mejora de los beneficios vendrá por la mejora en la salud de la población, no por la exclusión de los pacientes con más riesgo.

Farmacias

La mayoría de los miembros del FTF coincide en que la actividad principal de las farmacias no cambiará radicalmente y continuarán con la venta de medicamentos estándar.

Entre la minoría que piensa que las farmacias ampliarán sus actividades con la implantación de la medicina personalizada, casi todos creen que desempeñarán un papel importante en las actividades de dosificación y distribución de los medicamentos, pero no en la realización de test genómicos ni en la prescripción de medicamentos basados en estos tests.

Médicos

Respecto al papel de los médicos, el FTF prevé de forma consensuada que su papel se verá reforzado con el desarrollo de la medicina personalizada. Así, la relación médico paciente seguirá siendo el pilar principal del sistema, ya que los descubrimientos tecnológicos no pueden reemplazar a los primeros, que siguen y seguirán teniendo la llave de la prescripción del medicamento y su responsabilidad sobre ella.

Desde el FTF se resaltó también la importancia de la formación y especialización en las técnicas de medicina personalizada.

4.4. Conclusiones

El desarrollo de la medicina personalizada es una realidad imparable. Una realidad que se irá introduciendo paulatina y sigilosamente, pero que en un periodo de 10 a 15 años habrá causado que sea percibida como una gran revolución en el campo de los tratamientos médicos y, por consiguiente, de la salud y calidad de vida de la población.

Como consecuencia de esta nueva realidad, tal como sugieren los miembros del FTF, se avecinan numerosos cambios: mayor número de enfermedades con tratamientos eficaces, mejora en la esperanza de vida, sobre todo en la calidad de vida de las personas; incremento en todas las partidas que componen el gasto sanitario (en términos relativos al PIB); disminución de la participación del sector público en el total del gasto sanitario, con el consecuente incremento de protagonismo del sector privado; aparición de nuevos entrantes y nuevos modelos de negocio en el sector farmacéutico; e incremento moderado del número de medicamentos aprobados y mayor rentabilidad de éstos.

Estos cambios tendrán un gran impacto social y económico, no sólo por el sustancial peso que tienen en el PIB de los países, sino porque su posible influencia en la salud y en los comportamientos de las personas hará que todos los sectores económicos se vean afectados, en mayor o menor medida.

Ante este entorno que se presenta, cada industria tendrá que evaluar los posibles impactos y estrategia a seguir en función del escenario de desarrollo de la medicina personalizada. Dada la incertidumbre que existe respecto a su velocidad de desarrollo, este informe ha querido proporcionar algunos indicadores que podrán ser de utilidad para este seguimiento del entorno y consecuente adaptación de estrategias empresariales. No cabe duda, según los miembros del FTF, que serán los factores tecnológicos los que tendrán mayor influencia en la velocidad del proceso. Sin embargo, también serán importantes, y por tanto habrá que tener en cuenta, los aspectos sociales e institucionales como elementos que podrían facilitar o poner trabas al aterrizaje de los avances tecnológicos en el sistema sanitario.

Los escenarios, indicadores e impactos económicos y sociales que se han comentado en este capítulo se proporcionan con la esperanza que puedan servir de ayuda en este proceso de reflexión y adecuación estratégica que cada industria y empresa tendrán que acometer para hacer frente a esta nueva realidad que se acerca inexorablemente.

5

CAPÍTULO 5

Apéndices

5.1

El Genoma

Aristóteles ya pensó en el siglo III a. C. que la materia se esfuerza por hacer realidad una posibilidad inherente: que dentro del huevo, de alguna manera, estaba ya la información de cómo construir un pollo.

Introducción

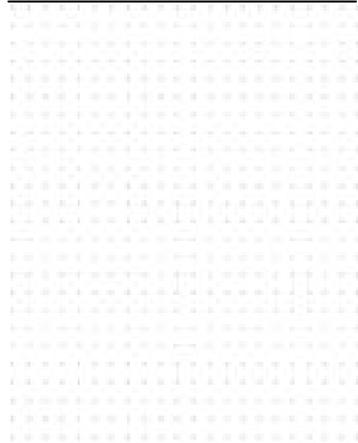
Nuestra generación será la primera en leer los secretos contenidos en el genoma humano. Sin duda, una de las mayores revoluciones científicas de la historia de la humanidad se está produciendo en estos momentos.

El 26 de junio del 2000, el primer ministro británico Tony Blair y el presidente del gobierno de Estados Unidos Bill Clinton, daban una rueda de prensa conjunta vía satélite en la que declaraban que ya se disponía de un primer borrador completo del genoma humano. Se estaba descifrando el lenguaje con el que se especificaban las instrucciones para construir un ser humano. En la rueda de prensa también estaban presentes el director del Proyecto Genoma Humano (HGP¹), Francis Collins, y el controlado Craig Venter, presidente de la compañía Celera Genomics, la primera organización privada en secuenciar el genoma. Japón, China, Alemania y Francia, que también habían participado en el proyecto, anunciaban en el mismo momento el hito histórico.

Diez años antes se había iniciado el proyecto de secuenciación del genoma humano, con un presupuesto multimillonario inicial de más de 3.000 millones de dólares y un plazo de 15 años. Seis países constituirían un consorcio con los objetivos de determinar la secuencia de todas los más de tres billones de bases químicas que forman las moléculas de ácido desoxirribonucleico (ADN), identificar los aproximadamente 20.000 genes contenidos (según las últimas aproximaciones), desarrollar métodos y tecnologías para realizar estas tareas de manera rápida y eficiente, y desarrollar nuevos métodos para almacenar y procesar estas cantidades ingentes de información.

Los rápidos avances tecnológicos que se sucederían después y la competencia entre el consorcio público y la compañía privada Celera para concluir cuanto antes la secuenciación del genoma, abaratarían finalmente estos costes.

Mis notas



1. Del inglés *Human Genome Project*

Así, en los años treinta, un científico norteamericano de la universidad de Texas, Herman Muller, descubrió que era posible inducir mutaciones artificialmente en los genes contenidos en los cromosomas de los seres vivos. Para ello bombardeó con rayos X ejemplares de *Drosophila* o mosca de la fruta y observó que, tras inducir ciertas mutaciones, se conseguía fijar esta característica de modo que se transmitiese a su prole y que esto se hacía respetando escrupulosamente las leyes de la genética de Mendel.

Se empezó a conjeturar, por tanto, que los genes no eran partículas indivisibles, sino que contenían una cierta estructura interna.

Tiempo después, dos científicos, James Watson en Estados Unidos y Francis Crick en el Reino Unido, albergaban ideas semejantes acerca del importante papel que la molécula de ADN, encontrada en el interior de los genes, debía desempeñar en el papel de éstos. Terminaron por encontrarse en Cambridge, en 1951, y empezaron a trabajar conjuntamente en el análisis del ADN, sin duda en una de las colaboraciones más fructíferas en la historia de la ciencia.

Poco después descubrirían la estructura interna del ADN, en la que esta molécula contiene un código escrito a lo largo de una larga hilera con estructura de doble hélice. Este código es capaz de copiarse a sí mismo y de especificar recetas de cómo fabricar proteínas, explicando así dos aspectos fundamentales del concepto vida: su capacidad para crear orden, es decir, de reducir la entropía circundante en su entorno, y su capacidad para replicarse.

Así se realizó uno de los mayores descubrimientos de la historia de la humanidad, del que al menos Crick era consciente cuando el 28 de febrero de 1953 declaró en el *Tagle Pub*, mientras tomaba una cerveza con sus colegas, que acababa de descubrir el secreto de la vida.

Sin embargo, la historia del entendimiento del genoma humano no había hecho más que empezar. Ahora tocaba descifrar ese código de millones de palabras, escrito tan solo con cuatro letras.

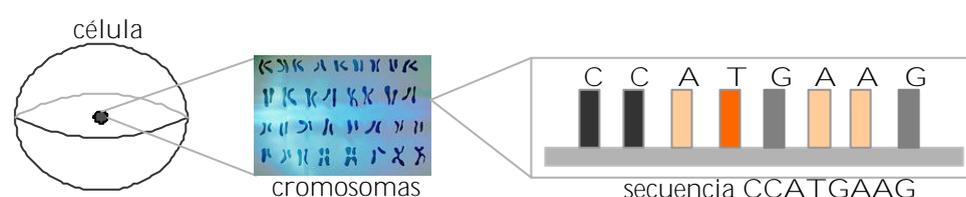
Pero ¿qué es exactamente el genoma?

Descripción molecular

Ya se ha visto que dentro de las células aparece un diminuto corpúsculo negro al que los científicos denominan núcleo. Si se analiza éste con detalle, se observa que en su interior hay una estructura compleja formada por pequeños filamentos que son llamados cromosomas. La forma y número de éstos es característico de cada especie e igual en todos sus miembros. Así, todos los humanos tienen 23 cromosomas, que aparecen en parejas (es decir, dos copias de cada cromosoma, en total 46 cromosomas) dentro de los núcleos de los millones de células que conforman un organismo³.

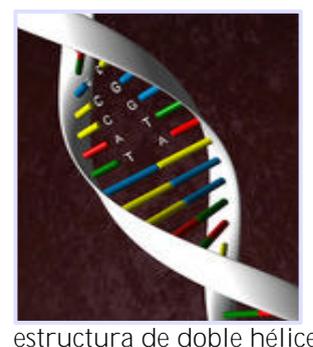
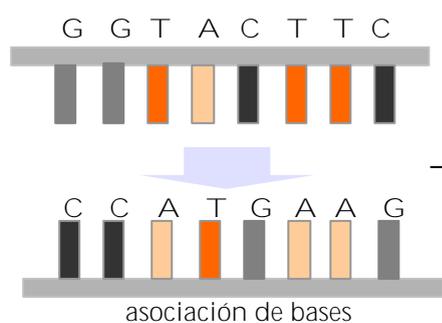
Estos cromosomas están hechos químicamente por largas cadenas de ADN, constituidas por cuatro posibles estructuras químicas, las denominadas bases nitrogenadas: adenina (A), citosina (C), guanina (G) y timina (T). Éstas se unen a un azúcar llamado desoxirribosa y, a través de unos puentes formados por moléculas de fosfato, forman una secuencia unidimensional lineal de bases (véase figura a continuación).

Estas bases nitrogenadas tienen la propiedad de poder emparejarse, de manera que A se empareja con T, mientras que C lo hace con G, no aceptando ninguna otra combinación. Así se emparejan dos filamentos unidimensionales de ADN para dar lugar a una estructura tridimensional increíblemente estable que es la famosa doble hélice de ADN⁴.



3. Realmente hay dos copias de una serie completa de cromosomas en cada núcleo de todos los tipos de células del ser humano, salvo en los óvulos y espermatozoides, en los que sólo hay una copia, y en los hematíes, en los que no hay ninguna porque carecen de núcleo.

4. La estabilidad química de esta doble hélice es la que permite que se puedan hacer análisis genéticos incluso en material extraído de momias del antiguo Egipto o de insectos fósiles conservados dentro de cristales de ámbar.





Todos los organismos vivos contienen secuencias de ADN en su interior: animales, plantas, bacterias e incluso virus encierran toda su información genética en estas moléculas. Al conjunto de todo este material genético en una especie es a lo que se le denomina *genoma*. En concreto, en un ser humano, el genoma es básicamente el conjunto de los 23 cromosomas contenido en cada célula del cuerpo.



Lo digital y lo analógico

ADN como estructura digital codificadora

Si nos acercamos a una librería de nuestra ciudad y hojeamos un libro cualquiera de los expuestos, encontraremos en él una historia, una receta de cocina, una teoría científica o cualquier otra información. Para poder acceder a ella, necesitamos saber cómo está *codificado* el libro, es decir, necesitamos poder leer el idioma en el que está escrito. Además, no existe una correspondencia directa entre lo que el libro cuenta y las partes que lo componen: por ejemplo, un párrafo del libro de cocina no especifica un bocado del pastel, sino que será necesario leer toda la receta si se pretende cocinarlo, incluso aunque solo se quiera fabricar un bocado. Se dice entonces que el libro está *codificado digitalmente*.

Este concepto de codificación se opone al de *analógico*, que especifica que la información se muestra como una analogía con la realidad. Así, por ejemplo, un cuadro como *Las Meninas*, de Velázquez, representa la realidad de una manera directa, sin codificación alguna, de manera que no es necesario conocer ningún código para comprenderlo.

El genoma se parece mucho a un libro, ya que constituye una información digital unidimensional⁵, que se escribe con un alfabeto de sólo cuatro letras A, C, G, y T utilizando largas cadenas de ADN a modo de páginas de papel.

La analogía del genoma humano con un libro se puede extender aún más: los millones de bases ACGT que actúan como letras de este libro. Sin embargo, la lectura directa y secuencial de todas esas letras no origina inmediatamente palabras, frases o párrafos sino que esas letras hay que aprender a leerlas e interpretarlas en bloques. Existen grupos de letras que contienen la información que luego se traduce en proteínas (los denominados *exones*) que están interrumpidas por otros bloques cuyas letras no son interpretadas o que tienen una función estructural o de soporte para los exones (los denominados *intrones*). Exones e intrones se agrupan en unidades mayores denominadas *genes*, que son algo así como las historias del libro, y que en último término se terminan traduciendo en proteínas, que son los auténticos *ladrillos* con los que construyen las células. Finalmente el libro se organiza en 23 capítulos, los cromosomas, cada uno de ellos con miles de historias inspiradas por los genes.

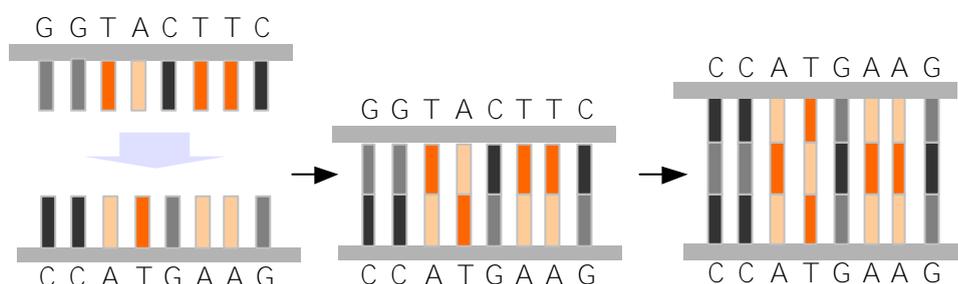
5. Unidimensional en el sentido que, tanto un libro como el genoma, se codifican con una letra detrás de otra en una larga secuencia de ellas.

El significado del genoma

Pero ¿qué codifica exactamente el ADN del genoma? Para responder a esta pregunta, primero es necesario saber que la molécula de ADN tiene dos características muy importantes: la primera es que puede copiarse a sí misma (proceso de copia) y la segunda es que puede leerse o interpretarse (con los procesos secuenciales de transcripción y traducción).

El **proceso de copia** se basa en la propiedad que tienen las bases de nucleótidos de emparejarse dos a dos (A se empareja con T, y G con C), de manera que, por ejemplo, un trozo de la cadena con una secuencia ACGGT se empareja con otro que contenga la secuencia TGCCA. Es decir, la copia de la copia es siempre la cadena original, apareciendo un proceso de copia sin pérdida de la información original.

El proceso de copia



Los **procesos de transcripción y traducción del ADN** se basan en un apareamiento de las bases en un proceso semejante al descrito anteriormente, pero en lugar de copiarse en una molécula de ADN (basada en las letras ACGT), se copia en una molécula denominada ácido ribonucléico (ARN). Ésta presenta una ligera diferencia química con la anterior (el azúcar que contiene es la ribosa en vez de la desoxirribosa), y además, reemplaza la base nitrogenada T (timina) por otra distinta llamada uracilo (U). Existen varios tipos de ARN con funciones distintas dentro de ella.

El ARN que transporta la información del ADN del núcleo al citoplasma se denomina *mensajero* (ARNm). Éste es el producto de una lectura *depurada* del ADN donde se han eliminado los intrones que no contienen información genética codificada, y se queda sólo con los exones que se colocan uno a continuación del otro, dando sentido a las palabras contenidas en la información génica. A continuación, y ya en el citoplasma de la célula, el mensajero es acogido por el *ribosoma*, que es la estructura subcelular donde se fabrican las *proteínas*.

Mis notas

En el ribosoma ocurre el proceso de traducción mediante el que la información se lee y se convierte en proteínas. Para ello, el ribosoma agrupa las bases nitrogenadas en grupos de 3 denominadas tripletes o *codones*: éstos son las palabras del alfabeto de la vida. Cada uno de los tripletes es interpretado por el ribosoma como uno de los 20 aminoácidos que, encadenados, forman todas las proteínas.

En resumen, se puede decir que el genoma, escrito sobre las moléculas de ADN, es un libro que cuenta cómo el cuerpo debe fabricar proteínas, fabricándose a sí mismo. Por ejemplo, las reacciones químicas que se producen en el interior del organismo se catalizan con un tipo de proteína que se denomina *enzima*. Otras proteínas son responsables de activar y desactivar genes, de un modo preciso dependiendo del momento o del sitio del cuerpo donde se encuentren, consiguiendo así la diferenciación entre los distintos tejidos que conforman los seres vivos.

Anteriormente se han mencionado de pasada a los intrones, se trata de cadenas de ADN que no especifican información útil para la fabricación de proteínas y que son eliminados durante el proceso de transcripción. Estos intrones forman el 98% de todo el ADN humano, denominado *ADN egoísta*, y solo el 2%, conformando 20.000 genes, codifica recetas válidas de construcción de proteínas.

Genes

En este punto se está en condiciones de definir un gen como una unidad fundamental tanto física como funcional de la herencia. Cada gen está formado de una secuencia ordenada de nucleótidos localizada en una posición particular dentro de un cromosoma y que especifica un producto funcional determinado en la fabricación de un organismo (una proteína).

Mutaciones y diversidad genética

Mutaciones

En ocasiones, cuando los cromosomas replican su contenido de ADN, se producen errores en la copia, como, por ejemplo, la sustitución de una base por otra, duplicándola, o simplemente pasándola por alto. A este proceso de error en la copia, si no es reparado por la célula y queda fijado en el ADN, se le denomina *mutación*.

La mayoría de estas mutaciones es inocua para un organismo vivo, pero en otras ocasiones pueden alterar una base en un gen de manera que afecte a una proteína

importante que éste especifique. Esta mutación podría ser beneficiosa para el organismo en el entorno en el que se encuentra (evolución de la especie) o perjudicial (con la aparición de enfermedades y problemas debido al mal funcionamiento del gen mutado).

En un individuo, el número de mutaciones espontáneas que quedan fijadas y pasan a la progenie, es aproximadamente de 100 por generación.

Genotipo y fenotipo

Durante la procreación se produce un fenómeno denominado *recombinación*, en el que se intercambian fragmentos de genoma paterno y materno, con la transmisión al hijo un genoma válido, pero no idéntico a ninguno de los padres. Esto hace posible la transmisión de estas mutaciones a lo largo de las diferentes generaciones, lo que genera la diversidad de especies (al producirse diferentes adaptaciones al medio).

Un ejemplo interesante de esta diversidad genética está en la intolerancia que muchos humanos padecen a un componente de la leche denominado *lactosa*. Este azúcar natural es metabolizado en la superficie intestinal antes de ser absorbido por un enzima llamado *lactasa*. Si este enzima no está presente, la lactosa no se puede absorber y produce, entre otras cosas, diarrea. Originariamente, la leche, era un producto con el que la madre alimentaba a sus hijos en los primeros años de vida. Este alimento era eliminado de la dieta poco después, con lo que se perdía la capacidad para asimilarlo.

Sin embargo, aquellas comunidades que eran básicamente ganaderas, como es el caso de los países europeos, seguían incorporando en su dieta leche procedente de la cría de animales, como ovejas o vacas. De esta forma, se desarrollaban mejor -y por tanto, sobrevivían mejor- aquellos humanos que eran más capaces de digerir la leche, con sólo un 30% de la población europea con intolerancia a la lactosa.

En cambio, las comunidades cazadoras-recolectoras de África no acostumbraban a tomar leche en la edad adulta, de manera que no se produjo este tipo de podado genético. Actualmente el número de africanos que presentan intolerancia a la lactosa está en el 70%.

Es importante diferenciar entre **genotipo** y **fenotipo**. El fenotipo tiene que ver con la diversidad observada (la característica concreta), como, por ejemplo la alergia a la lactosa. Está relacionado, por tanto, con el mundo *analógico*. En cambio el genotipo corresponde a la codificación en los genes que genera esa característica concreta, y por lo tanto, tiene que ver con el mundo *digital*.



LUCA

Todos los organismos vivos almacenan información hereditaria en forma de genes codificados en cadenas de ADN. Algunos genes especifican funciones sencillas dentro de un organismo, como es la fabricación de proteína concreta para un cierto fluido, mientras que otros pueden afectar a aspectos tan complejos como la personalidad o inteligencia de un humano.

Los genes más primitivos, que especifican funciones muy básicas del ser vivo, son comunes a la mayoría de las especies. A medida que fueron apareciendo especies más sofisticadas, éstas incluyeron nuevos genes, posiblemente a través de mutaciones aleatorias de los anteriores que permitían adaptaciones mejores al medio en el que se encontraban, lo que dio lugar a la diferenciación de las especies, tal como Darwin explica en su teoría de la evolución de las especies.

Por tanto, los humanos comparten genes con el resto de seres vivos y aunque no hay dos secuencias génicas idénticas, dos individuos solo se diferencian entre sí en un 0,1% de su secuencia del genoma y comparten el restante 99,9%. En la comparación con un chimpancé, el ser humano comparte el 99,8% del genoma.

De todo esto se deducen dos consecuencias importantes, la primera es que muchos genes son idénticos entre las distintas existentes sobre la Tierra. Además, como éstos especifican únicamente información, funcionan como piezas de *software*, siendo incluso intercambiables. Es decir, se podría sustituir sin problema un gen determinado de la mosca de la fruta por el gen que realiza la misma función en el ser humano sin que ello perjudicara en absoluto a este último. No obstante, aún puede llegarse más allá, implantando genes con una funcionalidad determinada en organismos que no disponen de ellos, dotándoles así de ésta, al ser capaces de traducirlos e interpretarlos correctamente.

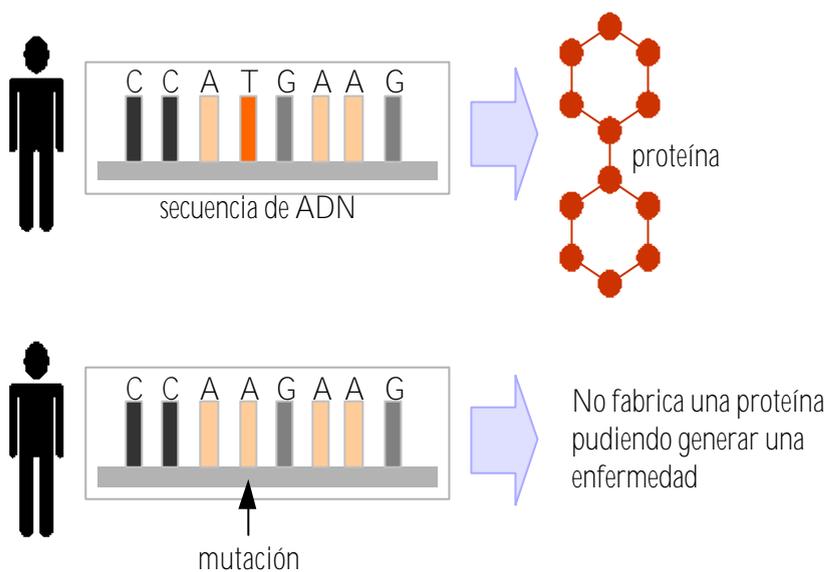
La segunda consecuencia es que todos los organismos vivos derivan de un único ancestro universal común, que los científicos llaman LUCA⁶.

La vida tiene dos características fundamentales: la capacidad para crear orden y la capacidad para replicarse. En este sentido, el genoma está vivo, perpetuándose desde el inicio en que se hospedó en LUCA, a través de diferentes organismos, que no son más que efectos secundarios de su operación, y en los que delega las funciones de reproducción y adquisición de energía, así como el instinto de supervivencia, hasta programar la muerte del huésped, evitando así que acumule demasiadas mutaciones.

6. De las siglas en inglés Last Universal Common Acestor

Genes y enfermedades

Los genes no provocan enfermedades. Al revés, son responsables de la fabricación de la vida. Sin embargo, al especificar cómo fabricar proteínas, son responsables, en gran medida, del funcionamiento del cuerpo humano. Así, un gen que tenga un error (por ejemplo, una mutación de una base por otra) puede provocar que la proteína que tiene que fabricar no se genere correctamente, con lo que no cumple así su función y puede llegar a generar una enfermedad, o al menos, una cierta tendencia a padecerla.



5.2

Miembros del FTF

Ponentes

Ignacio Garcia Ribas

Oncólogo de Investigación Clínica del Programa de Europeo de Medicina
Exploratoria de Eli Lilly and Company
País: España

Jain Kewal

Presidente Jain Pharmabiotech
País: Suiza

Ren Ee Chee

Deputy Director Genome Institute of Singapore
País: Singapur

Moderadores

John Hoffman

Director-GSM Association, President and CEO, Roamware
País: USA

Marcos Gómez

Profesor ESADE
País: España

Asistentes

Rafael Bernabeu

Presidente Instituto de Fertilidad y Ginecología de España
País: España

Alpheus Binham

Vice-president e-LILLY
País: USA

Max Burger-Calderon

Socio-Director Ejecutivo APAX PARTNERS
País: Alemania

Angel Cabrera

President Thunderbird University
País: España/USA

Antonio Carro

Consejero delegado JAZZTEL
País: España

Flora de Pablo

Profesora de Investigación, Centro de Investigaciones Biológicas, CSIC
País: España

Ricardo Diez-Hochleitner

Presidente Honorario del Club de Roma
País: España

Walter Fierz

Director Institute of Medical Diagnostics of Zurich
País: Suiza

Javier Garcia

Information Officer Global Demand LILLY
País: USA

Jesús Garcia Foncillas

Director Laboratorio de Biotecnología. Universidad de Navarra
País: España

Cristina Garmendia

Ceo GENETRIX
País: España

Santiago Grisolia

Premio Principe de Asturias Investigaciones Cientificas
País: España

Wolfgang Grulke

Chairman of Deloitte Innovation
País: Sudafrica

Anders Haegerstrand

President and Ceo EURONOVA
País: Suecia

Juan Ramón Lacadena

Director Dpt. Genetica Universidad Complutense Madrid
País: España

Thomas Lee

Nanotecnología-UNIV.STANFORD
País: USA

Carlos López Blanco

Ex Secretario de Estado de Telecomunicaciones
País: España

Lluís Martínez-Ribes

Director Marketing ESADE
País: España

Christopher Meyer

Vice President Center for Business Innovation
País: USA

Manuel Peiró

Director Servicios Integrados de Salud en ESADE
País: España

Derek Reisfield

Advisor I-Hatch Ventures Llc.
País: USA

Lorenzo Rodríguez

Director Fundación Centro Nacional de Oncología e Investigación Carlos III
País: España

Juan Antonio Ruiz

Abogado Cuatrecasas Bufete
País: España

Jens Schulte Bockum

Corporate Strategy Director Vodafone
País: Reino Unido

Juan Soto

Presidente Honorario de Hewlett-Packard
País: España

Paul Van Doorn

Executive Director Docomo
País: Reino Unido

Accenture

Marcos Sanz

País: España

Fundación de la Innovación Bankinter

Mónica Martínez Montes

Director

País: España

Bankinter

Fernando Alfaro Águila-Real

Director General Adjunto Área de innovación

País: España

Marcelina Cancho Rosado

Ejecutivo Área de innovación

País: España

Nicolás Moya García-Lujan

Coordinador Proyectos Área de innovación

País: España

Ignasi Serrahima Arbestain

Director Proyectos Área de innovación

País: España

ESADE

Oscar García Moyano

País: España

5.3 Glosario

A

Adenina, citosina, guanina y timina (A, C, G y T), las cuatro bases nitrogenadas que se alinean en la molécula de ADN codificando la información contenida en el genoma.

ADN, ácido desoxirribonucleico, molécula que contiene toda la información genética de un ser vivo. Esta se encuentra normalmente alojada en unos pequeños filamentos del núcleo celular denominados "cromosomas".

ADN egoista, parte del ADN que no codifica información, esto es, que no pertenece a ningún gen y por lo tanto no tiene una función conocida.

B

Biochip, se trata de un dispositivo que implementa una serie de miniaturizados tests de laboratorio que se repiten en una matriz conocida por *microarray* que permiten, a partir de una porción de ADN, realizar múltiples análisis simultáneos.

Biomarcador, en el sentido en que se utiliza en este texto se puede definir como cualquier característica genética que actúe como un indicador de un proceso biológico, ya sea normal, patógeno o en respuesta a un tratamiento.

C

Células madre, son las *células maestras indiferenciadas* a partir de las cuales se generan los demás tipos de células. Cada tejido del cuerpo contiene un único tipo de célula especializada. Cuando es necesario reparar o renovar este tejido, las células madre se encargan de diferenciarse reparando éste.

Codón, es una secuencia de tres bases nitrogenadas dentro de la molécula de ADN o ARN.

Cromosoma, se trata de una unidad estructural situada en los núcleos de las células eucariotas que contiene los genes responsables de la herencia. La estructura del cromosoma es una larga y continua tira de ADN y proteínas asociadas.

D

DEVCOs, Drug Development Companies, compañías que desarrollan y proveen los fármacos y similares para su posterior suministro al paciente.

E

EMA, *European Medicine Agency*, agencia europea responsable, en otras, de la evaluación y aprobación de medicamentos y elementos asociados.

Enzima, normalmente una proteína se encarga de catalizar una reacción química concreta.

Exones, se trata de segmentos de ADN que codifican proteínas, se contraponen a los **intrones** que interrumpen la secuencia de codificación del gen sin una función conocida concreta.

Expresión de un gen, es el proceso por el cual la información codificada en un gen se convierte en estructuras presentes y operativas en una célula.

F

FDA, *food and drug administration*, agencia gubernamental norteamericana responsable, entre otras, de la evaluación y aprobación de medicamentos y elementos asociados.

Farmacogenómica, disciplina que estudia cómo la herencia genética influye en la respuesta del organismo a un fármaco.

Farmacoproteómica, disciplina que va más allá que la farmacogenómica, analizando cómo los fármacos influyen en la fabricación de proteínas por parte del genoma.

G

Gen, es la unidad básica de herencia. Un gen contiene información hereditaria codificada en una molécula de ADN, estando situado en una posición específica dentro de un cromosoma concreto. Cada gen determina aspectos concretos de la anatomía y fisiología del organismo.

Genotipo y fenotipo, relativo a la constitución genética de un organismo, es único para cada organismo dándole un carácter único. Se contraponen al concepto fenotipo relativo a la apariencia física del organismo.

M

Mutación, un error de replicación u otra alteración en el proceso de copia de una base nitrogenada de la molécula de ADN que constituye el genoma de un ser vivo. La mutación puede producir cambios en el fenotipo del individuo (ojos azules), ser totalmente inocua o generar una enfermedad (como por ejemplo cáncer).

O

OCDE, Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico, organización internacional compuesta por 30 países desarrollados cuya misión es la promoción de políticas económicas y sociales para alcanzar un crecimiento sostenible, mantener la estabilidad financiera y contribuir al crecimiento del comercio mundial.

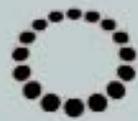
S

Secuenciación, proceso de identificación del orden en que las bases A, G, C, T ocupan en la molécula de ADN.

T

TECPROs, Technology Platform Providers. Empresas que proporcionan la tecnología necesaria para el desarrollo de medicamentos; en aspectos como análisis de bases de datos, tecnologías para identificar las secuenciación de los genes, aplicación y producción de biochips y el desarrollo de sistemas automatizados para mejorar la eficiencia de los laboratorios.

WWW.FTFORUM.ORG



FTF FUTURE THINKING FORUM

Colaboradores

Colaboradores Metodológicos

ESADE

accenture
High performance. Delivered.

Diseño y Maquetación



arroba
network