

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, permitiría 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 a 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

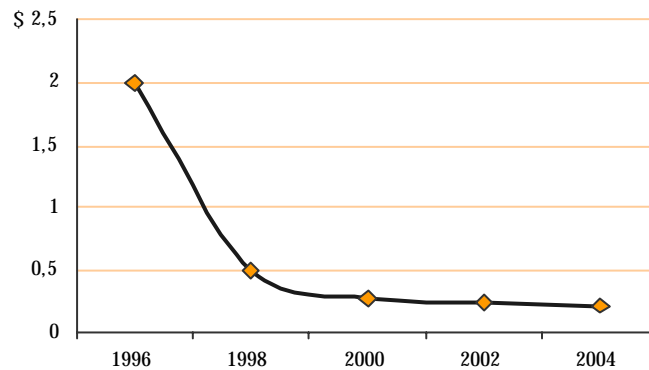
El primer paso ante el genoma consiste en secuenciar, esto es, identificar el orden específico que las bases nitrogenadas A, G, C, y T ocupan en el ADN tipo de una especie. Es algo así como identificar en qué secuencia están escritas las letras de un libro, paso indispensable antes de intentar averiguar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

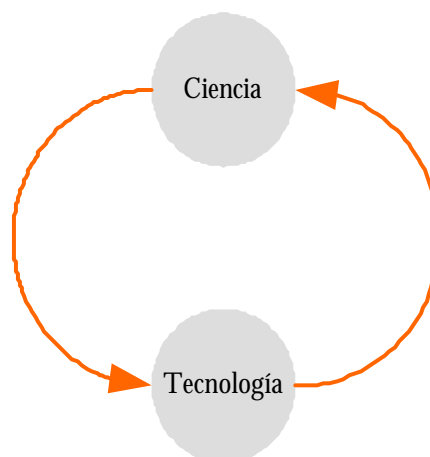
Biochips

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.

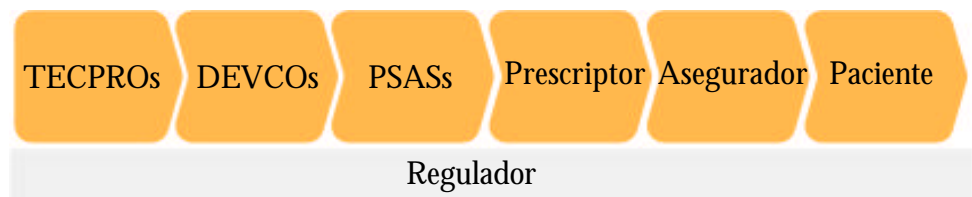
3.5. Contexto de desarrollo de la medicina personalizada

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").

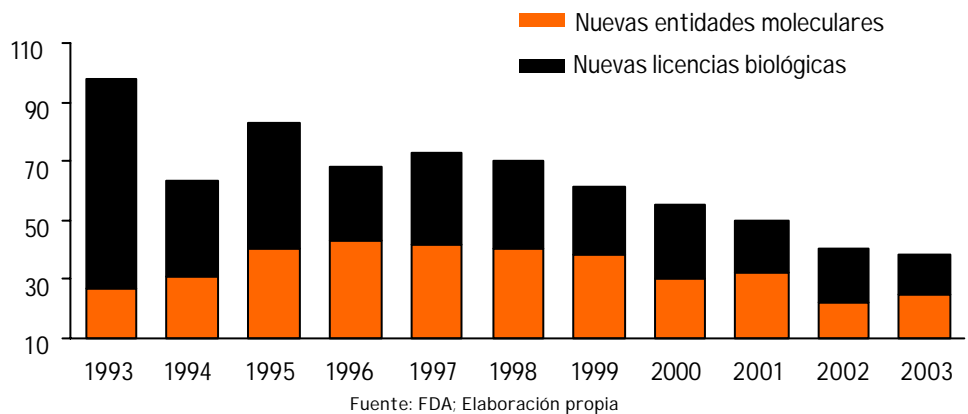
Durante los últimos años se ha podido observar un agotamiento de dicho modelo, lo cual se ha manifestado de la siguiente forma:

- 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.

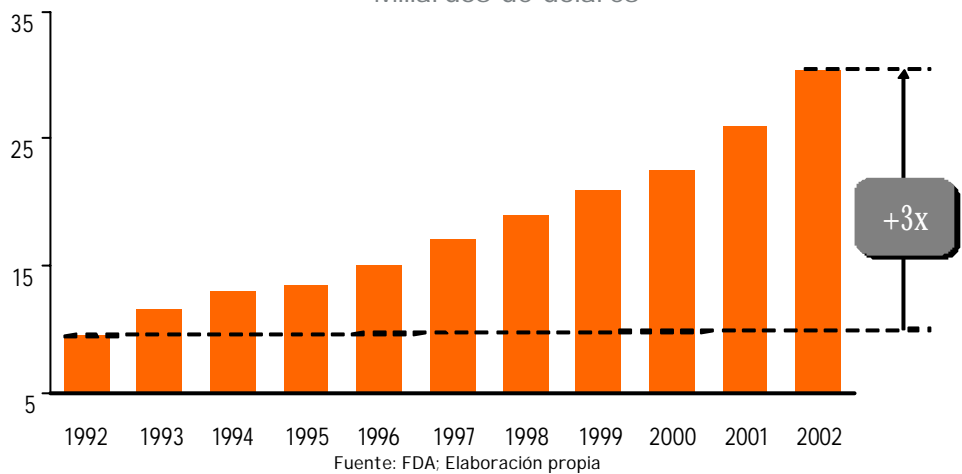


Número de fármacos presentados a aprobación



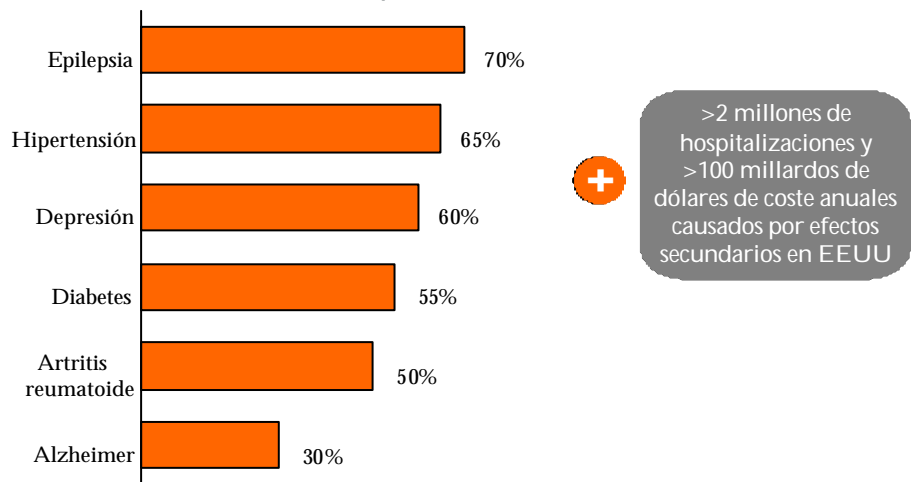
■ Un notable incremento de los costes de desarrollo de un nuevo medicamento. En contraposición al descenso de fármacos desarrollados, el siguiente gráfico muestra que el total de gasto en I+D de las empresas farmacéuticas se ha multiplicado por más de 3 en los últimos años llegando a niveles de unos 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



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

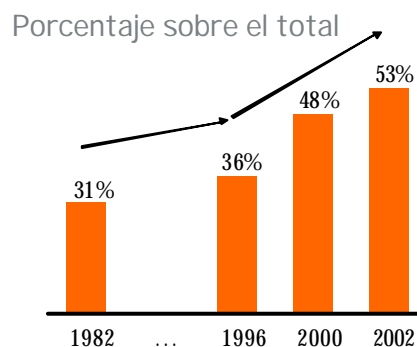
con Smithkline en 2000 (valorada en 74 millardos de dólares) y la más reciente adquisición de Aventis por Sanofi por un valor de unos 70 millardos de dólares.

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.

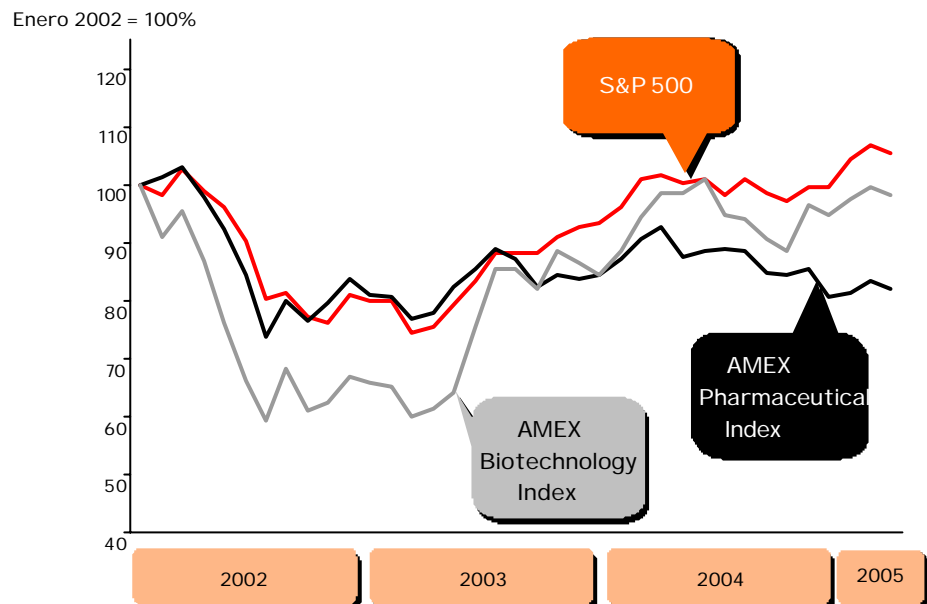


Fuente: Script 's Pharmaceutical Company League Table; Elaboración propia

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

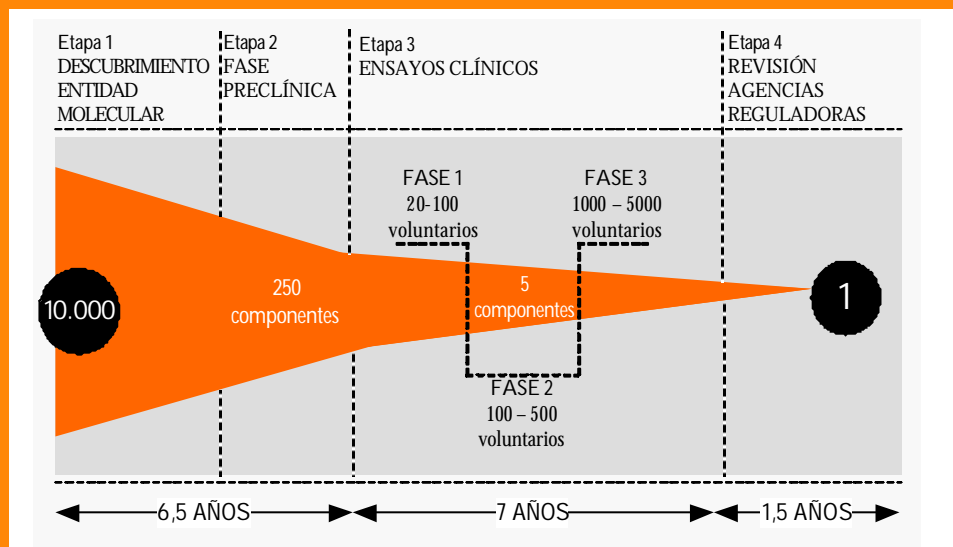
6. Tal como se ha explicado con anterioridad también podría considerarse con el descubrimiento de 4 enfermedades diferenciadas. En cualquier caso, el efecto es el mismo, ya que donde antes un fármaco cubría toda la población, ahora existen 4 fármacos que cumplen ese cometido.



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



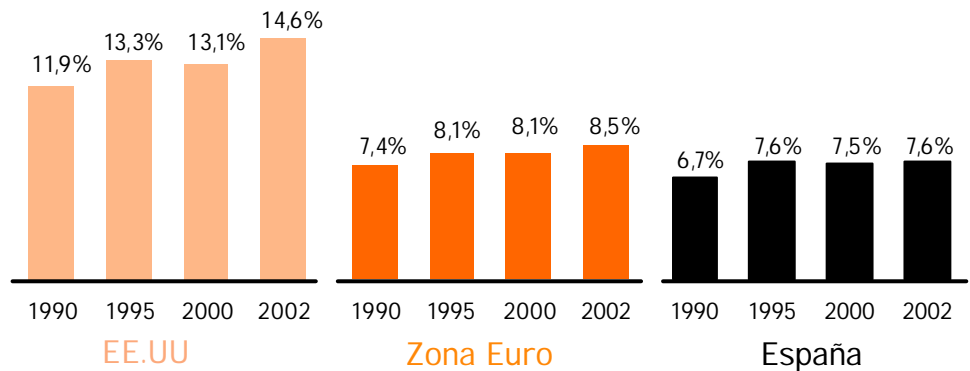
tradicionales podrían utilizar sus amplias redes comerciales para su distribución y comercialización.

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

Porcentaje sobre PIB



Fuente: OCDE; Elaboración propia

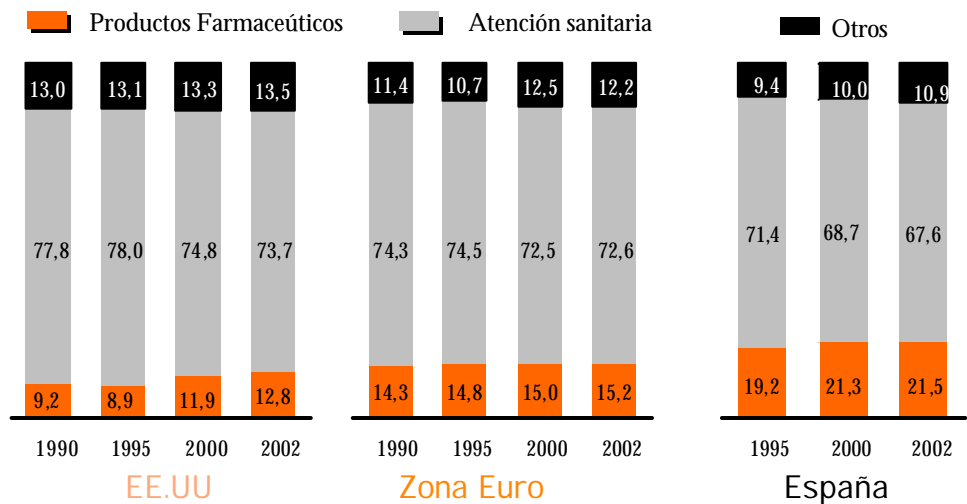
Si se observa la evolución del gasto por categorías, se puede ver como el gasto farmacéutico ha crecido por encima de la media, ganando peso sobre el total de gasto. Aun así, se observa una cierta disparidad entre el peso de dicho componente en España (más del 20%) con el que tiene en otros países europeos (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



Fuente: OCDE; Elaboración propia

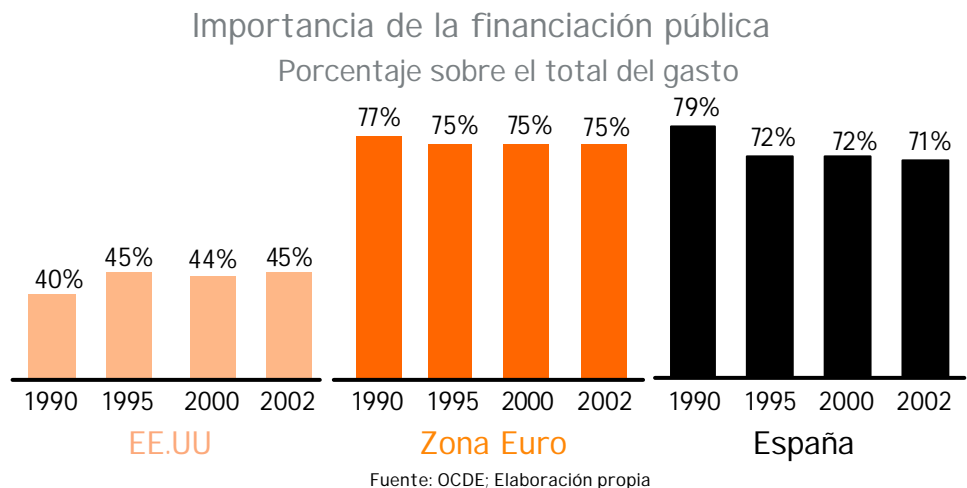
En cuanto a la financiación de los sistemas sanitarios, se puede apreciar como en la Europa continental aproximadamente el 75% del coste es asumido por el sector público mientras este porcentaje desciende en EE.UU. hasta niveles cercanos al 50%. También se puede apreciar en la siguiente ilustración una 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

Mis notas

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).

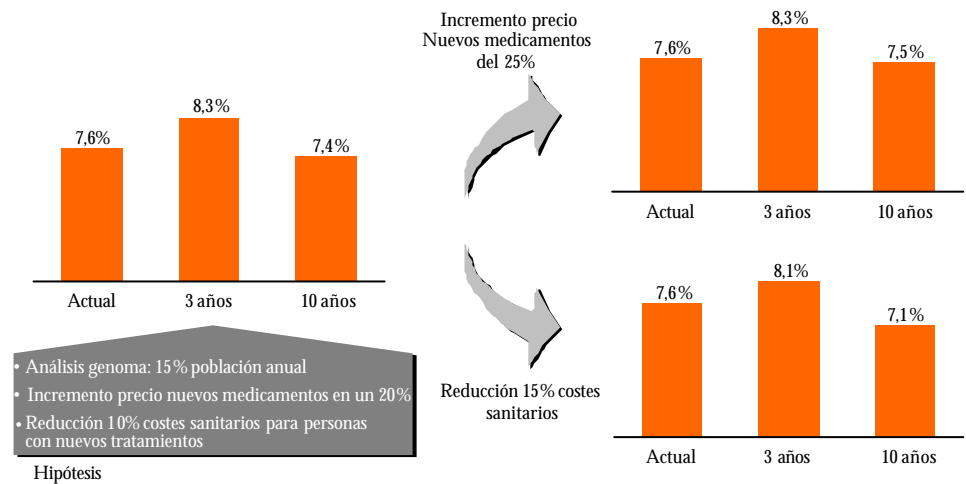


Dentro de este contexto, el desarrollo de la medicina personalizada puede tener un impacto sustancial en la evolución del gasto sanitario, así como en sus necesidades de financiación a corto, medio y largo plazo. Concretamente, podrá tener las siguientes repercusiones:

- 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.

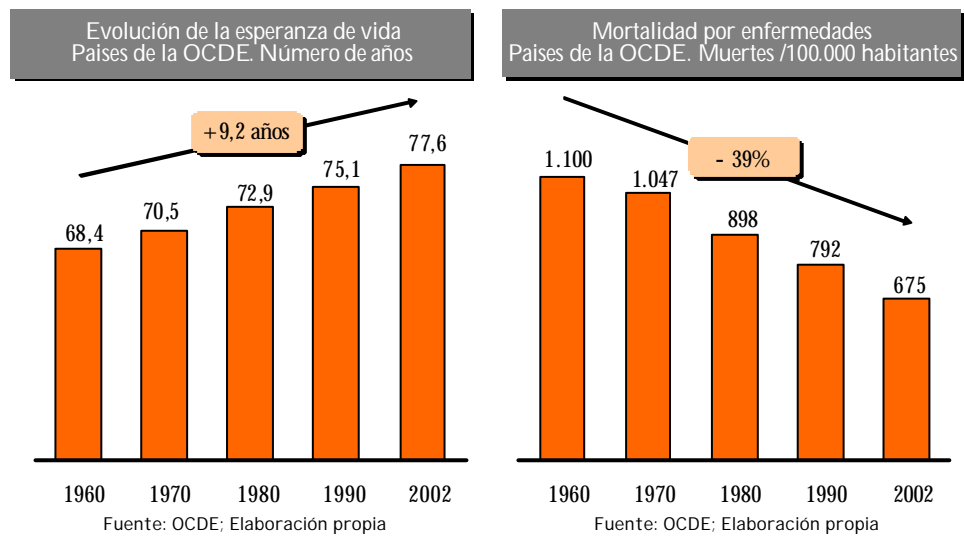
Aspectos sociales

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.



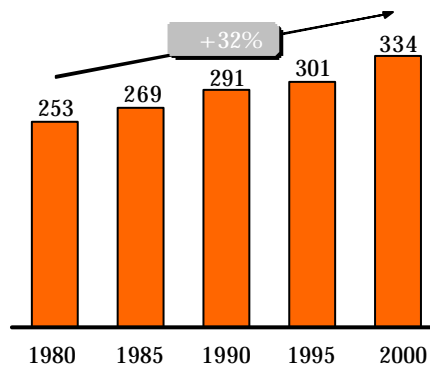
Salud y Calidad de Vida

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.

Incidenia 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.

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.